



IGNORANTIA NOCET

Talzenna[®] (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn

Analiza kliniczna
Wersja 1.2

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

Przygotowano dla:
Pfizer Polska Sp. z o.o.

Warszawa, 26.11.2024 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Pruszko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 3 października 2024 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.1.49.2024.2.DPM z dnia 27 sierpnia 2024 r. Pierwotnie analiza została zakończona 24 maja 2024 r.

Ze względu na dostępność nowszych danych klinicznych, do *Analizy klinicznej* załączono *Aneks*, w którym zaprezentowano wyniki analizy końcowej z badania *TALAPRO-2*. W związku z powyższym, prace na raporcie ostatecznie zakończono 26 listopada 2024 r.

Autorzy	Wykonywane zadania
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Koncepcja analizy; • Kontrola jakości; • Kontrola merytoryczna.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis ograniczeń i dyskusji; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Tworzenie strategii wyszukiwania; • Ocena krytyczna badań włączonych do analizy; • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opis metodyki MAIC; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis dodatkowego bezpieczeństwa; • Opis oceny stosunku korzyści do ryzyka; • Kontrola obliczeń.
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Opracowywanie wyników i wniosków; • Opis metodyki MAIC;
[Redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukiwanie baz i przeprowadzanie selekcji badań; • Opracowywanie wyników i wniosków; • Kontrola obliczeń.

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

Konflikt interesów:

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	14
1. Cel analizy.....	20
2. Metodyka.....	21
3. Przegląd systematyczny dla talazoparybu	23
3.1. Źródła danych	23
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	24
3.3. Ocena jakości badań.....	24
3.4. Strategia wyszukiwania	24
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	26
3.6. Wynik przeglądu systematycznego	28
4. Przegląd systematyczny dla octanu abirateronu	31
4.1. Źródła danych i selekcja odnalezionych badań	32
4.2. Ocena jakości badań.....	32
4.3. Strategia wyszukiwania	32
4.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	33
4.5. Wynik przeglądu systematycznego	34
5. Charakterystyka badań włączonych do analizy	37
5.1. Opracowania wtórne	37
5.2. Badanie pierwotne dla TALA+ENZ.....	38

5.2.1. Zgodność populacji z badania klinicznego <i>TALAPRO-2</i> z populacją wnioskowaną.....	41
5.2.2. Skrócona charakterystyka badania <i>TALAPRO-2</i>	43
5.3. Badania uwzględnione w analizie MAIC.....	53
5.4. Ocena homogeniczności.....	55
5.5. Ocena jakości informacji.....	55
5.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników.....	58
5.6.1. Zasady ogólne.....	58
5.6.2. Plan analizy statystycznej w badaniu <i>TALAPRO-2</i>	61
5.7. Ekstrakcja danych.....	65
6. Ocena skuteczności TALA+ENZ vs PBO+ENZ.....	67
6.1. Przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby.....	69
6.2. Przeżycie całkowite.....	72
6.3. Odpowiedź na leczenie.....	74
6.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie.....	74
6.3.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie.....	78
6.4. Ocena PSA.....	78
6.4.1. Odpowiedź PSA.....	78
6.4.2. Progresja PSA.....	79
6.5. Rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego.....	80
6.5.1. Czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego – chemioterapia.....	80
6.5.2. Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego.....	81

6.6. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym	82
6.7. Jakość życia.....	82
6.7.1. Zmiana wyników PRO	83
6.7.2. Czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników PRO	86
7. Ocena bezpieczeństwa TALA+ENZ vs PBO+ENZ	89
7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem	90
7.2. Zgony.....	93
7.3. TESAE	95
7.4. TR-TEAE.....	97
7.5. TEAE	100
7.6. AESI.....	104
7.7. TR-AESI.....	107
7.8. Cytopenie wg PT/CTCAE	109
7.9. Zdarzenia związane z układem kostnym	112
8. Wyniki analizy MAIC.....	114
8.1. Metodyka MAIC.....	114
8.2. Dane wejściowe	121
8.3. Wyniki analizy	121
8.3.1. Analiza podstawowa	122
8.3.2. Analiza eksploracyjna.....	123

9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka	125
9.1.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	125
9.1.1.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	125
9.1.2.	Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA.....	129
9.1.1.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC	130
9.2.	Ocena stosunku korzyści do ryzyka	131
10.	Ograniczenia.....	134
11.	Podsumowanie i wnioski końcowe	136
11.1.	Porównanie TALA+ENZ vs PBO+ENZ	136
11.1.1.	Ocena skuteczności	136
11.1.2.	Ocena bezpieczeństwa	140
11.2.	Porównanie TALA+ENZ vs PBO+ABI – analiza MAIC.....	142
11.3.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	143
11.4.	Wnioski	143
12.	Dyskusja	145
13.	Załączniki	154
13.1.	Kohorta 2 – wyniki w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS wg BICR, DCO:3.10.2022r.).....	154
13.2.	Wyniki kliniczne a model ekonomiczny.....	155
13.2.1.	Analiza podstawowa	155
13.3.	Dane uzupełniające.....	158

13.3.1. Przegląd dla octanu abirateronu.....	158
13.3.2. Wyniki MAIC w oparciu o badanie <i>MAGNITUDE</i>	163
13.3.3. Dane RWE	164
13.3.4. Uzasadnienie wyboru badania <i>PROpel</i>	166
13.3.5. Podsumowanie wyników obu analiz	167
13.3.6. Porównanie z opcjami nierefundowanymi.....	167
13.4. Strategia wyszukiwania	170
13.4.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – SLR dla TALA	170
13.4.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – SLR dla ABI	171
13.4.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	172
13.5. Opracowania wtórne	173
13.5.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	173
13.5.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	178
13.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	180
13.6.1. <i>TALAPRO-2</i>	180
13.6.2. <i>PROpel</i>	188
13.7. Skale oceny jakości badań	194
13.8. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	199
13.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	200
14. Spis tabel	202
15. Spis rysunków	206

16. Bibliografia.....	208
16.1. Publikacje włączone do analizy	208
16.1.1. SLR dla interwencji badanej.....	208
16.1.2. SLR dla komparatora	209
16.2. Publikacje wykluczone z analizy.....	210
16.2.1. SLR dla interwencji badanej.....	210
16.2.2. SLR dla komparatora	212
16.3. Pozostałe referencje bibliograficzne	214

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	ang. <i>abstract</i> – streszczenie
ABI	ang. <i>abiraterone acetate</i> - octan abirateronu
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia deprivacji androgenów
AE	ang. <i>adverse events</i> – zdarzenia niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania
AML	ang. <i>acute myeloid leukaemia</i> – ostra białaczka szpikowa
AMSTAR	ang. <i>Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis</i> – narzędzie służące do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AR	receptory androgenowe
ARPi	inhibitor szlaku receptora androgenowego
ARSI	Inhibitory sygnalizacji receptora androgenowego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
b/d	brak danych
BICR	ang. <i>Blinded Independent Central Review</i> – zaślepiiony niezależny centralny przegląd
bPFS	ang. <i>biological radiographic progression-free survival</i> – biologiczne przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
BPI-SF	ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótka Inwentarz Bólu
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> – baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach Cochrane Library
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> – Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CR	ang. <i>complete response</i> – całkowita odpowiedź
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
ct-DNA	ang. <i>circulating tumor DNA</i> – krążące DNA nowotworowe
DCO	ang. <i>data cut-off</i> – data odcięcia
DNA	ang. <i>deoxyribonucleic acid</i> – kwas deoksyrybonukleinowy
DOC	ang. <i>docetaxel</i> – docetaksel
DOR	ang. <i>duration of response</i> – czas trwania odpowiedzi na leczenie
DSB	ang. <i>double-strand break</i> – dwuniciowa przerwa DNA

Skrót	Rozwinięcie
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala sprawności chorych wydana przez grupę badawczą zrzeszającą specjalistów w dziedzinie onkologii ze Wschodniego Wybrzeża Stanów Zjednoczonych
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EMSD	Szacowana różnica średniej zmiany wartości względem wartości początkowej
ENZ	ang. <i>enzalutamide</i> - enzalutamid
EORTC QLQ-C30	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Module (QLQ-C30) questionnaire</i> – kwestionariusz jakości życia – moduł dla chorób nowotworowych Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów
EORTC QLQ-PR25	Suplement do kwestionariusza EORTC-QLQ-C30 przeznaczony do oceny objawów związanych z rakiem prostaty, jego leczeniem i aspektami życia związanymi z tym typem nowotworu
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Onkologii Klinicznej
ESS	Efektywna wielkość próby
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GCP	ang. <i>good clinical practice</i> – dobra praktyka kliniczna
G-CSF	ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i> – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów
GGN	górna granica normy
GHS	ang. <i>Global Health Status</i> – ogólny stan zdrowia
GnRH	ang. <i>gonadotropin-releasing hormone</i> – gonadoliberyna
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – hazard względny
HRQoL	ang. <i>Health-Related Quality of Life</i> – jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia
HSCP	ang. <i>hormone-sensitive metastatic prostate cancer</i> – hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IA	ang. <i>investigator assessment</i> – ocena badacza
IPD	ang. <i>individual patient data</i> – indywidualne dane o chorych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
kw	ang. <i>keywords</i> – słowa kluczowe
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
MA	metaanaliza
MAIC	ang. <i>matching-adjusted indirect comparison</i> – porównanie po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji
MCID	ang. <i>minimal clinically important difference</i> – minimalna klinicznie istotna różnica
mCRPC	ang. <i>metastatic, castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich

Skrót	Rozwinięcie
MDS	ang. <i>myelodysplastic syndrome</i> – zespół mielodysplastyczny
MedDRA	ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> – międzynarodowy słownik terminologii medycznej
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów medycznych i książek o tej tematyce
MRI	ang. <i>Magnetic Resonance Imaging</i> – obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie osiągnięto
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NHT	ang. <i>new hormonal therapy</i> – nową terapią hormonalną
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
NMA	ang. <i>network meta-analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
OBS	okres obserwacji
OLA	olaparyb
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
ORR	ang. <i>objective response rate</i> – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p.o.	łac. <i>per os</i> – doustnie
PAR	poli-ADP-ryboza
PARP	polimerazy poli-ADP-rybozy
PARPi	inhibitory PARP
PBO	placebo
PCWG	ang. <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group</i> – grupa robocza ds. badań klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego
PD	ang. <i>progressive disease</i> – progresja choroby
Peto OR	ang. <i>peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą Peto
PFS	ang. <i>progression free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PR	ang. <i>partial response</i> – odpowiedź częściowa

Skrót	Rozwinięcie
PRISMA	ang. <i>Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PRO	ang. <i>Patient-Reported Outcomes</i> – ocena punktu końcowego na podstawie opinii chorego
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
PT/CTCAE	ang. <i>Preferred Term/Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – zalecany termin wg kryteriów stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
RECIST	ang. <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i> – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe
rPFS	ang. <i>radiographic progression-free survival</i> – przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RWE	ang. <i>real world evidence</i> – badania rzeczywistej praktyki klinicznej
SD	ang. <i>stable disease</i> – stabilizacja choroby
SDM	standaryzowana różnica średnich
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny
SSB	ang. <i>single-strand break</i> – jednoniciowa przerwa DNA
SSE	ang. <i>symptomatic skeletal events</i> – objawowe zdarzenia związane z układem kostnym
TALA	talazoparyb
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane powstałe w czasie leczenia
TESAE	ang. <i>treatment emergent serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia
TFSSE	ang. <i>Time to First Symptomatic Skeletal Event</i> – czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym
ti	ang. <i>title</i> – tytuł
TIAT	ang. <i>Time to Initiation of Antineoplastic Therapy</i> – czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego
TICT	ang. <i>Time to Time to Initiation of Cytotoxic Chemotherapy</i> – czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego – chemioterapia
TK	tomografia komputerowa
tn	ang. <i>trade name</i> – nazwa handlowa
TR-AESI	ang. <i>treatment related adverse event of special interest</i> – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z leczeniem
TR-TEAE	ang. <i>treatment related treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia związane z leczeniem
TTDD	Czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników
TTP	ang. <i>time to progression</i> – czas do progresji

Skrót	Rozwinięcie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	ang. <i>World Health Organization Uppsala Monitoring Centre</i> – centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Talzenna® (talazoparyb) stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) u dorosłych mężczyzn wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

POPULACJA

Populację docelową dla talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Talzenna®* stanowią dorośli chorzy z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w *ChPL Talzenna®*. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowego *Programu lekowego B.56*¹.

INTERWENCJA

Talzenna® (talazoparyb)

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP), tj. PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, na przykład naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP (PARPi) wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP, ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARP jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i (lub) śmierć komórki.

Zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. Leczenie należy prowadzić, dopóki nie wystąpi progresja choroby albo nieakceptowalne objawy toksyczności.

U chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej należy w trakcie leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).

¹ populacja docelowa obejmuje m.in. chorych z obecnością patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C)*

KOMPARATOR

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

- enzalutamid;
- octan abirateronu.

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, tj.:

- przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby;
- przeżycie całkowite;
- odpowiedź na leczenie;
- ocena swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA);
- czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego;
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

- Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy);
- Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa);
- Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa);
- Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji);
- Publikacje pełnotekstowe;
- Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie;
- Publikacje w językach: polskim i angielskim.

WYNIKI PRZEGLĄDU

Przeгляд systematyczny dla interwencji wnioskowanej

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 przeglądy spełniające kryteria systematyczności: *Bowling 2023*, *Messina 2023* oraz *Maiorano 2023*.

W ramach przeglądu systematycznego dla talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem (TALA+ENZ) zidentyfikowano również jedno wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepione badanie randomizowane *TALAPRO-2*, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TALA+ENZ względem enzalutamidu w monoterapii (PBO+ENZ) u dorosłych chorych na mCRPC z obecnością mutacji w genach *HRR* lub bez obecności tej mutacji.

Ze względu na zapisy wnioskowanego *Programu lekowego B.56*, w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla chorych na mCRPC z obecnością mutacji w genach *HRR*.

Przeгляд systematyczny dla octanu abirateronu (ABI)

W ramach przeglądu systematycznego dla TALA+ENZ nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących skuteczność interwencji badanej z octanem abirateronu. W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie przeglądu systematycznego dla ABI, którego celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących ABI z ENZ. Takie badanie umożliwiłoby wykonanie pośredniego porównania TALA+ENZ vs ABI poprzez wspólną referencję (ENZ).

W ramach przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano żadnego dodatkowego badania, spełniającego kryteria włączenia do analizy. Przeprowadzenie porównania pośredniego TALA+ENZ vs ABI poprzez wspólną referencję jest zatem niemożliwe.

W związku z pismem OT.423.1.49.2024.2.DPM z dnia 27 sierpnia 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań przedstawiono dodatkowo wyniki przeglądu dla octanu abirateronu, w którym uwzględniono wszystkie badania, niezależnie od komparatora. [REDACTED]

WYNIKI PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIEGO TALA+ENZ vs PBO+ENZ

Ocena skuteczności

W badaniu obserwowano znamiennej statystycznie, wyższą korzyść z leczenia TALA+ENZ w porównaniu z PBO+ENZ dla większości ocenianych punktów końcowych.

Wyniki porównania dla kohorty 2 (DCO: 3.10.2022 r.) wskazują na **istotnie statystycznie niższe ryzyko w grupie TALA+ENZ względem PBO+ENZ wystąpienia:**

- zdarzenia rPFS wg BICR – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko progresji lub zgonu o 55% w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- zdarzenia rPFS wg IA – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko progresji lub zgonu o 52% w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
zgonu – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko zgonu o [REDACTED] w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ. Dla krótszego okresu obserwacji, dane nie były jeszcze dojrzałe*, jednak ryzyko zgonu w grupie TALA+ENZ było niższe o 31% względem PBO+ENZ (*w *Aneksie* zaprezentowane zostały wyniki analizy końcowej [REDACTED]);
- zdarzenia TTP PSA – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko progresji PSA o 59% w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- zdarzenia TICT – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko rozpoczęcia chemioterapii o 54% w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- zdarzenia TIAT – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego o ok. 60% w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- zdarzenia rPFS2 wg IA – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko progresji lub zgonu po kolejnej zastosowanej terapii przeciwnowotworowej o 43% w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ.

Ponadto, leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym o 31% w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Wykazano ponadto, że:

- w grupie TALA+ENZ częstość występowania ORR wg BICR była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą PBO+ENZ (67,1% vs 40,0%) – wartość parametru NNT wyniosła 4, co świadczy o dużej sile interwencji badanej;
- w grupie TALA+ENZ częstość występowania odpowiedzi PSA, tj. redukcji PSA o $\geq 50\%$ była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą PBO+ENZ (86,4% vs 62,8%) – wartość parametru NNT wyniosła 5, co świadczy o dużej sile interwencji badanej.

W poniższej tabeli podsumowano kluczowe wyniki z badania TALAPRO-2.

Punkt końcowy	TALA+ENZ vs PBO+ENZ	IS
rPFS wg BICR	HR = 0,45 (95% CI: 0,33; 0,61);	TAK; p<0,0001
rPFS wg IA	HR = 0,48 (95% CI: 0,33; 0,67)	TAK; p<0,0001
OS	DCO: 03.10.2022 HR = 0,69 (95% CI: 0,46; 1,03)	NIE; p=0,07
	[REDACTED]	[REDACTED]
ORR	RD = 0,27 (95% CI: 0,11; 0,43); NNT=4	TAK; p=0,002
CR	RD = 0,20 (95% CI: 0,05; 0,35); NNT=5	Nie testowano
Częstość występowania odpowiedzi PSA – redukcja PSA o $\geq 50\%$	RD = 0,24 (95% CI: 0,15; 0,32); NNT=5	TAK; p<0,0001

[Redacted content]

OCENA STOSUNKU KORZYŚCI DO RYZYKA I DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Talzenna®* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zespołu MDS/AML, mielosupresji oraz toksyczności zarodkowo-płodowej. Charakterystyka Produktu Leczniczego szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia. Należy zauważyć, że występowanie zespołu MDS/AML, mielosupresji czy zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i naczyniowych było również oceniane w ramach monitorowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu klinicznym *TALAPRO-2*. Co istotne, w żadnej z grup badanych w badaniu *TALAPRO-2* nie zgłoszono przypadków AML i MDS.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii talazoparybem najczęściej występującą kategorią zaburzeń były zaburzenia krwi i układu chłonnego

Stosunek korzyści do ryzyka dla terapii TALA+ENZ u dorosłych chorych na mCRPC w dokumencie *EPAR 2024* określono jako pozytywny.

WNIOSKI

Analiza efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badania *TALAPRO-2* oraz analizy MAIC wykazała znamienne statystycznie przewagę TALA+ENZ względem komparatorów w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania talazoparybu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Produkt leczniczy Talzenna® (talazoparyb), będący przedmiotem niniejszego wniosku, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w populacji wnioskowanej, ponieważ:

- zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN, terapia TALA+ENZ została wskazana jako opcja leczenia 1L u dorosłych chorych z mCRPC i mutacjami HRR, z zaleceniem o sile "kategorii 1";
- terapia TALA+ENZ łączy w sobie 2 różne mechanizmy działania, zapewniając synergistyczną aktywność przeciwnowotworową w porównaniu z monoterapią ENZ;
- stosowanie w 1L terapii TALA+ENZ u chorych na mCRPC z mutacją *HRR* prowadzi do zmniejszenia ryzyka zdarzenia rPFS oraz zgonu w porównaniu z zarówno z enzalutamidem, jak i z octanem abirateronu, z istotną statystycznie różnicą wskazującą na korzyść TALA+ENZ;
- terapia TALA+ENZ znacząco wydłużyła czas do ostatecznego klinicznie istotnego pogorszenia GHS/QoL oraz znacząco wpłynęła na poprawę wyników dotyczących jakości życia oceniane za pomocą skali EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego i nasilenia bólu w porównaniu z PBO+ENZ wśród chorych na mCRPC z mutacją *HRR*;

- dodatkową zaletą jest fakt, że terapia TALA+ENZ oferuje dawkowanie raz na dobę, nie wymaga postu i nie ma ograniczeń żywieniowych;
- najczęstsze zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia związane ze stosowaniem TALA+ENZ obejmowały niedokrwistość, zmęczenie, neutropenię, małopłytkowość i trombocytopenię. Najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 , związane ze stosowaniem TALA+ENZ (niedokrwistość i neutropenia) były na ogół możliwe do opanowania;
- w badaniu *TALAPRO-2* nie zgłoszono przypadków AML i MDS;
- na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, komitet CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Talzenna® w zatwierdzonym wskazaniu jest nadal korzystny i w związku z tym zalecił odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu z nieograniczonym okresem ważności.

Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych stanowiących populację docelową, a jej profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. W świetle zgromadzonych dowodów klinicznych stwierdzono, że w pełni zasadne jest objęcie refundacją produktu leczniczego Talzenna® (talazoparyb) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii i u których stwierdzono obecność mutacji w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRRm).

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Talzenna® (talazoparyb) stosowanego w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC) u dorosłych mężczyzn jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.5.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny dla talazoparybu

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

3.1. Źródła danych

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

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Embase);
- The Cochrane Library.

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa talazoparybu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu.

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

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook za pomocą *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB-2) [RoB-2.0 Cochrane 2019, Higgins 2024].

W załączniku 13.7 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarke Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All fields* i *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych oraz trwających dla talazoparybu w leczeniu mCRPC, dlatego zastosowano zapytanie odnoszące się do tego leku i populacji.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych, tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranymi komparatorami, tj. enzalutamidem (ENZ) oraz octanem abirateronu (ABI).

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4.1. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 13.4.3.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla interwencji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w <i>ChPL Talzenna</i> ®. Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.56</i> . ³	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Talazoparyb stosowany zgodnie z <i>Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Talzenna</i> ®. Zalecana dawka to 0,5 mg talazoparybu w skojarzeniu ze 160 mg enzalutamidu raz na dobę. U chorych niepoddanych kastracji chirurgicznej należy w trakcie leczenia kontynuować kastrację farmakologiczną analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH).	Inna niż wymieniona.

³ populacja docelowa obejmuje m.in. chorych z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach *HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C)*

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Dawkowanie talazoparybu określone w <i>ChPL Talzenna®</i> jest zgodne z dawkowaniem określonym zapisami wnioskowanego <i>Programu Lekowego B.56</i> .	
Komparatory ⁴	<ul style="list-style-type: none"> Enzalutamid; Octan abirateronu. 	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); przeżycie całkowite (OS); odpowiedź na leczenie; ocena PSA (odpowieź PSA i progresja PSA); rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego; wystąpienie pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; jakość życia; profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z metaanalizami lub bez metaanaliz).	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji ⁵).	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie.	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe. Komentarz: Do analizy będą włączane również materiały konferencyjne, o ile będą zawierały dane dla dłuższych okresów obserwacji dla badań randomizowanych włączonych do analizy i opublikowanych w pełnym tekście.	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki

⁴ kryterium komparatora nie dotyczy opracowań wtórnych. Szczegółowe dawkowanie przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (Rozdział 5.)

⁵ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

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

3.6. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase oraz The Cochrane Library) odnaleziono 189 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 17 publikacji, w tym:

- opracowania wtórne – 3 publikacje: *Bowling 2023*, *Messina 2023* oraz *Maiorano 2023*;
- badania pierwotne – 4 publikacje: *Fizazi 2023*, *ab_Fay 2023*, *ab_Jones 2023* oraz *Agarwal 2023* (publikację wykorzystano wyłącznie do szczegółowej charakterystyki badania *TALAPRO-2*);
- dodatkowe bezpieczeństwo – 6 dokumentów: *ChPL Talzenna®*, *EPAR 2023*, *EPAR 2024*, *FDA 2024*, *ADRReports 2024*, *WHO UMC 2024*;
- dane otrzymane od Wnioskodawcy – [REDACTED]

Ponadto w trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych i nieopublikowanych badań klinicznych dla interwencji badanej w populacji docelowej.

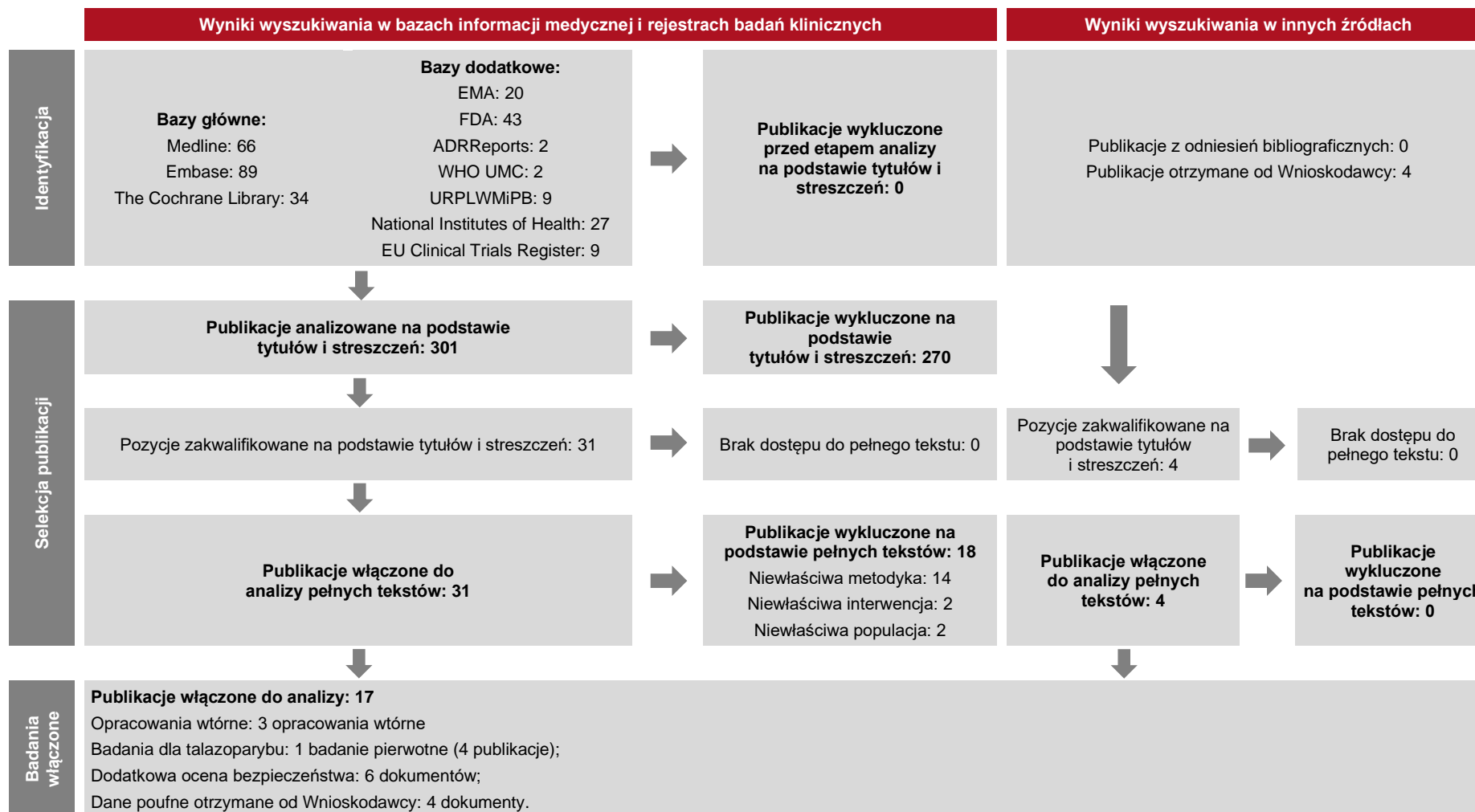
Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 1) [PRISMA 2020].

Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 16.2.

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla talazoparybu



4. Przegląd systematyczny dla octanu abirateronu

W ramach pierwszego etapu przeglądu systematycznego (SLR) dla interwencji stanowiącej przedmiot niniejszej analizy, odnaleziono jedno podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie randomizowane (RCT) porównujące talazoparyb stosowany w skojarzeniu z enzalutamidem (TALA+ENZ) względem enzalutamidu (PBO+ENZ). Nie zidentyfikowano natomiast żadnego badania bezpośrednio porównującego skuteczność i bezpieczeństwo interwencji badanej z octanem abirateronu (ABI) w populacji docelowej.

W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie przeglądu systematycznego dla ABI, którego celem było odnalezienie badań bezpośrednio porównujących ABI z ENZ. Takie badanie umożliwiłoby wykonanie pośredniego porównania TALA+ENZ vs ABI poprzez wspólną referencję (ENZ).

Od Wnioskodawcy otrzymano SLR, którego celem było zidentyfikowanie wszystkich dowodów klinicznych dla terapii stosowanych u chorych na mCRPC. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono aktualizację wyszukiwania. Przeszukanie przeprowadzono wyłącznie dla octanu abirateronu w populacji docelowej.

W rozdziałach poniżej opisano przebieg aktualizacji przeglądu oraz jego wyniki.

4.1. Źródła danych i selekcja odnalezionych badań

W ramach aktualizacji przeglądu, zgodnie z *Wytycznymi AOTMiT* w celu odnalezienia badań pierwotnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (przez Pubmed);
- Embase (przez Embase);
- The Cochrane Library.

Publikacje odnalezione w wyniku aktualizacji przeglądu zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu.

Selekcję badań oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia, opisanych w rozdziale 4.4.

4.2. Ocena jakości badań

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996]. Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook za pomocą *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials* (RoB-2) [RoB-2.0 Cochrane 2019, Higgins 2024].

W załączniku 13.7 przedstawiono wzory skal.

4.3. Strategia wyszukiwania

Do przeprowadzenia aktualizacji przeglądu zastosowano strategię wyszukiwania zawierającą terminy odnoszące się wyłącznie do populacji docelowej oraz interwencji badanej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatora, punktów końcowych oraz metodyki w celu zapewnienia wysokiej czułości strategii.

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase zastosowano następujące deskryptory: ti – tytuł, ab – abstrakt, kw – słowa kluczowe, tn – nazwa handlowa. Ze względu na fakt, iż każdą z baz przeszukiwano osobno, w bazie Embase zastosowano dodatkowo zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza część wspólną z baz Embase i Medline. W bazach Medline oraz

The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskrytory to *All fields* i *All text*).

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 13.4.2.

4.4. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla komparatora

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli mężczyźni chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. Populacja docelowa jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego określonego w <i>ChPL Talzenna®</i> . Charakterystyka populacji docelowej została szczegółowo doprecyzowana zapisami wnioskowanego <i>Programu lekowego B.56</i> . ⁷	Niezgodna z kryteriami włączenia
Interwencja	Octan abirateronu ⁸	Niezgodna z założonymi
Komparator	Enzalutamid ⁸	Niezgodny z założonymi
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS); • przeżycie całkowite (OS); • odpowiedź na leczenie; • ocena PSA (odpowiedź PSA i progresja PSA); • rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego; • wystąpienie pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi

⁷ populacja docelowa obejmuje m.in. chorych z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach *HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C)*

⁸ Szczegółowe dawkowanie przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego (Rozdział 5.)

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Metodyka	Badania RCT niezależnie od zaślepienia, fazy II, II/III, III	Badania inne niż RCT (np. badania jednoramienne, badania pilotażowe, badania obserwacyjne) Opisy, serie lub raporty przypadków, opinie ekspertów, listy lub teksty edytorskie, protokoły do badań Przeglądy niesystematyczne oraz SLR/MA/NMA badań RCT
	Publikacje pełnotekstowe. Abstrakty konferencyjne do badań RCT.	Niezgodne z założeniami
	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.

4.5. Wynik przeglądu systematycznego

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase oraz The Cochrane Library) odnaleziono 859 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

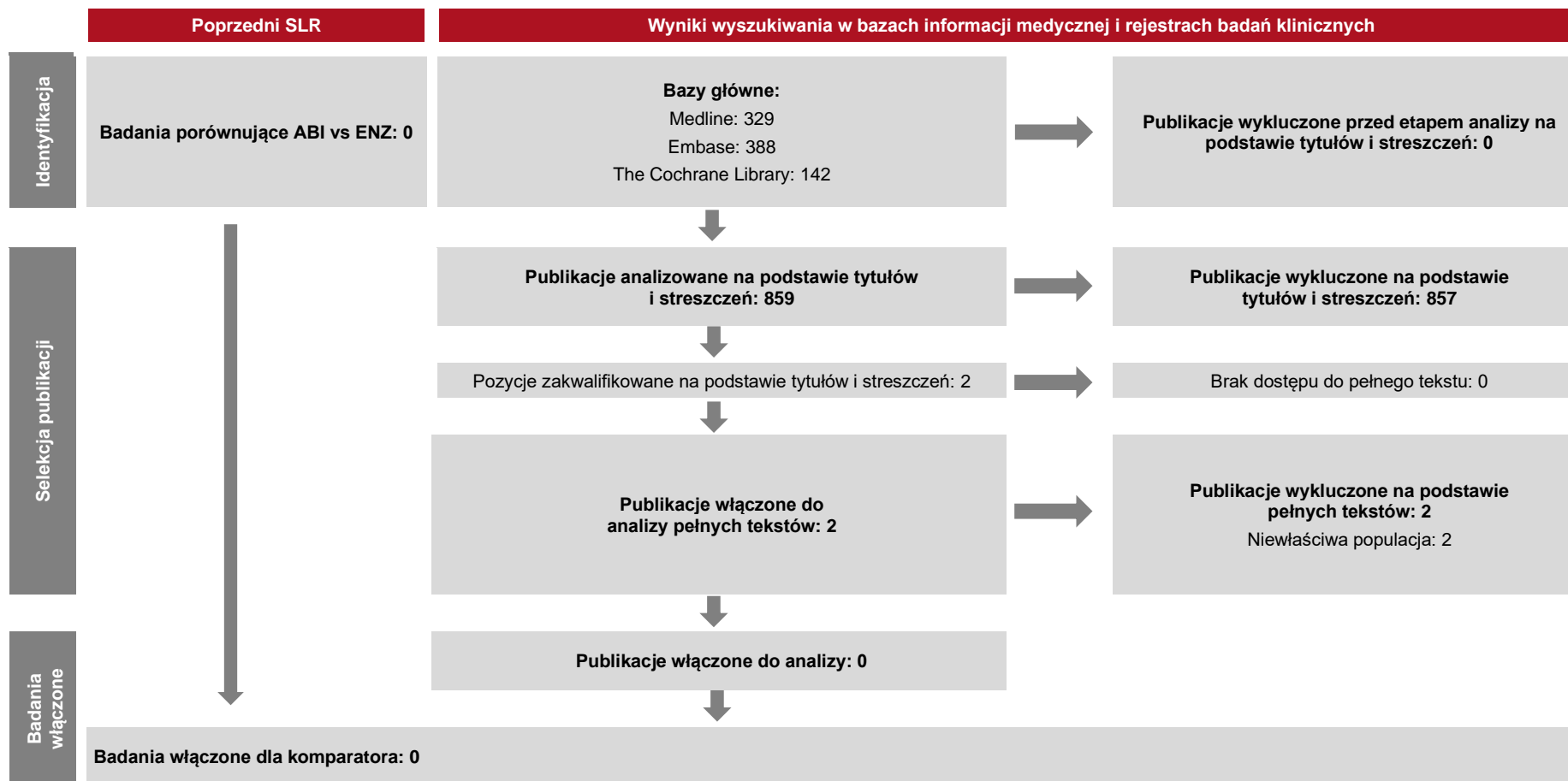
W wyniku przeprowadzonej selekcji nie zidentyfikowano żadnego dodatkowego badania, spełniającego kryteria włączenia do analizy, które zostało opublikowane po 3.10.2023 r. i które przedstawiałoby porównanie ENZ vs ABI w populacji wnioskowanej. W związku z powyższym, przeprowadzenie porównania pośredniego TALA+ENZ vs ABI poprzez wspólną referencję jest zatem niemożliwe.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁹ (Rysunek 2) [PRISMA 2020a]. Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych tekstów równy był 1.

Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 16.2.2.

⁹ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

Rysunek 2.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla octanu abirateronu



W związku z brakiem dostępnych odpowiednich badań, a tym samym brakiem możliwości wykonania porównania pośredniego badanej interwencji z jednym z komparatorów (octanem abirateronu) poprzez wspólną referencję (enzalutamid), w celu spełnienia wymogów wynikających z *Rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań*, zdecydowano o przedstawieniu wyników analizy MAIC dostarczonej przez Wnioskodawcę [REDACTED].

W związku z pismem OT.423.1.49.2024.2.DPM z dnia 27 sierpnia 2024 r. w sprawie minimalnych wymagań analizę uzupełniono o wyniki przeglądu dla octanu abirateronu, w którym uwzględniono wszystkie badania, niezależnie od komparatora (szczegóły opisano w załączniku 13.3).

Ponowna analiza abstraktów i pełnych tekstów potwierdziła aktualność przeglądu wykonanego przez Wnioskodawcę. Analiza wykazała, że jedynie 2 badania (*PROpel* i *MAGNITUDE*) zostały opublikowane w pełnym tekście, zawierają szczegółową charakterystykę chorych oraz wyniki dla populacji chorych z mCRPC i obecnością mutacji w genach *HRR*, a tym samym pozwalają na wykonanie analizy MAIC, porównującej TALA+ENZ vs PBO+ABI.

Analiza ta stanowi metodę porównania pośredniego, której celem jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z różnic w charakterystyce populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. W przeciwieństwie do klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji wyników badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych chorych (IPD) przynajmniej dla jednej interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora. Zniesienie heterogeniczności badań przekłada się na bardziej wiarygodne porównanie interwencji z przyjętym komparatorem [AOTMiT 2019].

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Charakterystyka badań włączonych do analizy

5.1. Opracowania wtórne

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 publikacje (*Maiorano 2023*, *Messina 2023*, *Bowling 2023*) spełniające kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Wszystkie odnalezione przeglądy systematyczne zostały zakwalifikowane do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych oraz uzyskały 5 punktów z 5 możliwych do uzyskania w ramach kryteriów systematyczności Cook. Jakość przeglądów oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przeglądy *Maiorano 2023* i *Messina 2023* uzyskały ocenę bardzo niską, natomiast jakość przeglądu *Bowling 2023* określono jako niską.

Jakość przeglądów systematycznych oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu z metaanalizą *Messina 2023* oceniono jako niską ze względu na braki w jednej domenie krytycznej wg publikacji *Shea 2017*, przegląd *Bowling 2023* również uzyskał ocenę AMSTAR 2 świadczącą o niskiej jakości.

Celem przeglądu systematycznego *Messina 2023* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa inhibitorów PARP w skojarzeniu z inhibitorami sygnalizacji receptora androgenowego (ARSI) w leczeniu 1. linii mCRPC. Z kolei w przeglądach systematycznych *Maiorano 2023* oraz *Bowling 2023* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa inhibitorów PARP pod względem toksyczności hematologicznej, w tym niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii.

Wyniki metaanalizy w przeglądzie systematycznym *Messina 2023* potwierdzają, że terapia skojarzona inhibitora PARP z ARSI istotnie statystycznie wydłuża rPFS u chorych na mCRPC z obecnością mutacji w genach *HRR*, w tym *BRCA1* i *BRCA2*, niezależnie od rodzaju inhibitora PARP. Z kolei w przeglądach *Maiorano 2023* i *Bowling 2023* wykazano, że wszystkie inhibitory PARP prowadzą do zwiększenia częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych (niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii) w porównaniu z grupą kontrolną. Zwiększona częstość występowania zaburzeń hematologicznych może wynikać z tzw. mechanizmu *PARP trapping*, czyli zablokowania (uwięzienia) białka, które przyłączyło się do DNA w miejscu jego uszkodzenia. Podobnie jak w przypadku innych podtypów nowotworów, w mCRPC hematologiczne zdarzenia niepożądane zwykle pojawiają się

wcześniej po rozpoczęciu leczenia inhibitorami PARP i ustępują po kilku miesiącach. Obecnie nie zidentyfikowano żadnego wyjaśnienia tego zjawiska.

Wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziale 13.5.

5.2. Badanie pierwotne dla TALA+ENZ

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno podwójnie zaślepienie, randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, trwające badanie fazy III *TALAPRO-2*. Celem badania *TALAPRO-2* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem (TALA+ENZ) w porównaniu z enzalutamidem. W grupie kontrolnej enzalutamid w celu zachowania zaślepienia stosowano z placebo (PBO+ENZ) w I linii leczenia mCRPC, u chorych z lub bez obecności mutacji w genach naprawy DNA (HRRm).

Badanie składało się z 2 etapów:

- **etap 1:** etap otwarty, nierandomizowany, którego celem była ocena farmakokinetyki i potwierdzenie dawki początkowej (wyniki nieuwzględnione w analizie);
- **etap 2:** etap randomizowany, podwójnie zaślepiony, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TALA 0,5 mg/dzień + ENZ 160 mg/dzień vs PBO + ENZ 160 mg/dzień u chorych na mCRPC wcześniej nieleczonych systemowo (dozwolone było wyłącznie wcześniejsze stosowanie ADT oraz antyandrogenów I generacji), z lub bez obecności mutacji w genach naprawy DNA (HRRm).

W badaniu w ramach etapu 2 wyróżniono dwie kohorty, tj. **kohortę 1** obejmującą chorych z lub bez obecności HRRm oraz **kohortę 2** obejmującą wyłącznie chorych z obecnością HRRm.

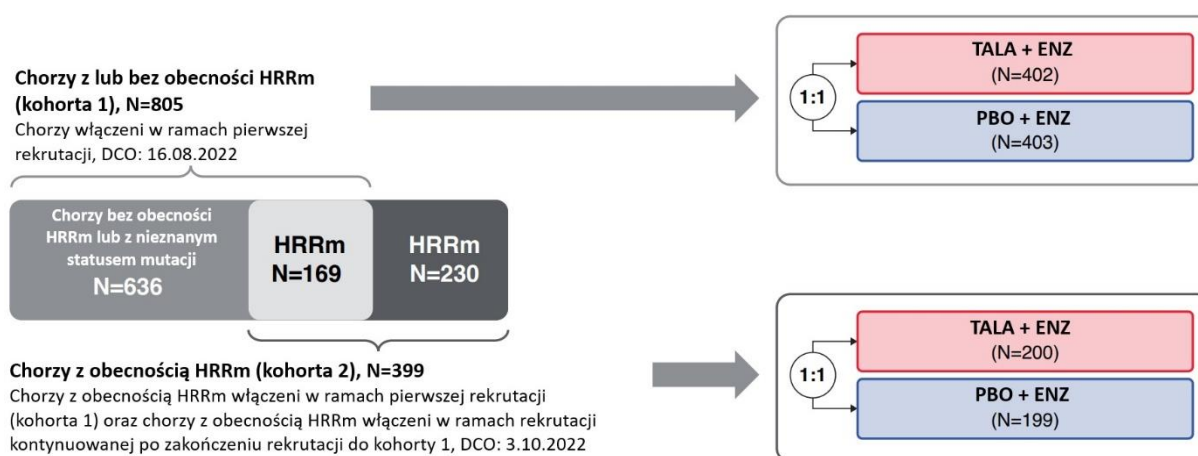
Początkowo do kohorty 1 rekrutowano chorych niezależnie od obecności HRRm. Po zakończeniu rekrutacji do kohorty 1, kontynuowano następnie rekrutację do kohorty 2, do której włączano wyłącznie chorych z HRRm. W związku z powyższym, wyniki badania *TALAPRO-2* dostępne są dla 2 populacji:

- obejmującej 805 chorych z lub bez obecności HRRm określonej jako kohorta 1, w tym:
 - 636 chorych bez obecności HRRm lub z nieznanym statusem;
 - 169 chorych z obecnością HRRm;

- obejmującej 399 chorych z obecnością HRRm określonej jako kohorta 2, w tym:
 - 169 chorych (85 w grupie TALA+ENZ i 84 w grupie PBO+ENZ) z kohorty 1;
 - 230 chorych (115 w grupie TALA+ENZ i 115 w grupie PBO+ENZ) włączonych w ramach rekrutacji do kohorty 2.

Na rysunku poniżej przedstawiono podsumowanie populacji włączonej do badania *TALAPRO-2*, ze szczególnym uwzględnieniem obecności HRRm.

Rysunek 3.
Populacja włączona do badania *TALAPRO-2*




Źródło: *Fizazi 2023*

Populację wnioskowaną stanowią chorzy na mCRPC z obecnością HRRm, dlatego w raporcie przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla kohorty 2, bowiem obejmuje ona najliczniejszą grupę chorych.

W przypadku kohorty 2 w raporcie przedstawiono dane dla **DCO: 03.10.2022 r.**, (okres włączania chorych do badania: 18.12.2018 r. – 20.01.2022 r.).

W niniejszym dokumencie zaprezentowane zostały opublikowane wyniki badania *TALAPRO-2* dla analizy śródkresowej, natomiast w *Aneksie* przedstawiono niepublikowane (dane poufne) wyniki analizy końcowej,

Mediana okresu obserwacji dla poszczególnych punktów końcowych wyniosła:

- dla rPFS: 17,5 miesiąca w grupie TALA+ENZ i 16,8 miesiąca w grupie PBO+ENZ;
- 
- dla analizy bezpieczeństwa: 15,4 miesiąca w grupie TALA+ENZ oraz 12,9 miesiąca w grupie PBO+ENZ.

W kohorcie 2 obie grupy były odpowiednio zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 70 lat (zakres: 41; 90) w grupie TALA+ENZ i 71 lat (zakres: 44; 90 lat) w grupie PBO+ENZ. Przeważającą część populacji stanowiły osoby rasy białej, których odsetek wyniósł ok. 69% w grupie TALA+ENZ i ok. 68% w grupie PBO+ENZ. U ponad połowy chorych (64% w grupie TALA+ENZ i ok. 59% w grupie PBO+ENZ) cechowało się prawidłowym poziomem sprawności (wynik 0 wg ECOG). Równocześnie znaczną część populacji stanowili chorzy z wynikiem ≥ 8 wg skali Gleasona – wynik ten zgłoszono w przypadku 76% chorych w grupie TALA+ENZ i ok. 72% chorych w grupie PBO+ENZ.

Przerzuty do kości z równoczesnym zajęciem tkanki miękkiej zgłoszono u ok. 88% chorych w grupie TALA+ENZ i ok. 79% chorych w grupie PBO+ENZ. Nieznaczna część chorych przed rozpoczęciem udziału w badaniu stosowała ABI (8% chorych w każdej z grup). Natomiast wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na taksanach zgłoszono u prawie co trzeciego chorego (ok. 29% chorych w grupie TALA+ENZ i ok. 30% chorych w grupie PBO+ENZ). Zdecydowana większość chorych na początku badania stosowała deprywację androgenową (ADT) – ok. 98% chorych w grupie TALA+ENZ i 94% chorych w grupie PBO+ENZ.

Szczegółowa ocena krytyczna badania została przedstawiona w załączniku (Rozdział 13.6).

5.2.1. Zgodność populacji z badania klinicznego *TALAPRO-2* z populacją wnioskowaną

W ramach niniejszego raportu populacja docelowa została dodatkowo zawężona zapisami wnioskowanego programu lekowego i obejmuje dorosłych mężczyzn z rozpoznaniem mCRPC oraz:

- u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana;
- u których występują patogenne lub prawdopodobnie patogenne mutacje w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRR), takich jak *BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *CHECK2*, *BRCA1*, *PALB2*, *RAD51C*);
- którzy nie otrzymali uprzednio terapii systemowej w leczeniu mCRPC (1L mCRPC) (za wyjątkiem leczenia analogiem lub antagonistą LHRH);
- którzy nie byli uprzednio leczeni octanem abirateronu.

Dawka talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem, określona zapisami wnioskowanego *Programu Lekowego B.56* jest zgodna z dawką określoną w ChPL Talzenna® oraz dawką stosowaną w badaniu *TALAPRO-2*.

Również w przypadku populacji wnioskowanej, określonej zapisami wnioskowanego *Programu Lekowego B.56*, stwierdzono pełną zgodność z populacją chorych uczestniczących we włączonym do niniejszej analizy badaniu *TALAPRO-2*.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie oceny zgodności populacji z badania klinicznego *TALAPRO-2* z populacją wnioskowaną.

Tabela 3.
Zgodność populacji z badania klinicznego TALAPRO-2 z populacją wnioskowaną

Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego B.56	Zgodność populacji z badania klinicznego
Chemioterapia nie jest klinicznie wskazana	<p>Wskazanie rejestracyjne, zawężające populację do chorych, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, wynika bezpośrednio z opinii wydanej przez EMA. Zawężenie populacji uzasadniono w dokumencie <i>EPAR 2023</i>.</p> <p>Wskazano, że w badaniu klinicznym dla talazoparybu, populacja obejmowała zarówno podgrupę chorych, którzy otrzymali DOC (28%) lub ABI w przypadku choroby hormonowrażliwej z przerzutami (mHSPC), jak i podgrupę chorych, którzy nie otrzymali jeszcze DOC. W podgrupie nieleczonej DOC, niektórzy chorzy, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie, byli leczeni ENZ w ramach badania, zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem do stosowania ENZ w mCRPC. Pozostali chorzy z przerzutami w obrębie narządów trzewnych, którzy nie otrzymali jeszcze DOC w przypadku choroby hormonowrażliwej, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi nie kwalifikują się do leczenia ENZ (chorzy otrzymali ENZ w ramach badania klinicznego), EMA podważyła zewnętrzną ważność uzyskanych wyników w tej podgrupie.</p> <p>W związku z powyższym, pierwotnie proponowane wskazanie zostało ostatecznie zmodyfikowane przez EMA, która zatwierdziła leczenie TALA+ENZ w populacji chorych, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie. Powyższe implikuje zgodność populacji względem wskazanego kryterium.</p>
Histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> kwalifikowano chorych z mCRPC bezobjawowym lub z łagodnymi objawami, potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie
Wiek ≥ 18 r.ż.	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> kwalifikowano chorych w wieku ≥ 18 r.ż.
Stan sprawności ECOG 0-1	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> kwalifikowano chorych ze stanem sprawności ECOG 0-1
Nieobecność schorzeń lub stanów stanowiących przeciwwskazanie do zastosowania terapii	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> nie włączano chorych z ostrymi lub przewlekłymi schorzeniami medycznymi lub psychicznymi, które uniemożliwiały udział w badaniu
Progresja choroby określona na podstawie 3 kolejnych wzrostów stężenia PSA, oznaczonego w \geq tygodniowych odstępach, z 2 wzrostami o $\geq 50\%$ wobec wartości wyjściowej (nadir) i stężenie PSA > 2 ng/ml lub progresja zmian (układ kostny, narządy wewnętrzne, tkanki miękkie) w badaniach obrazowych.	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> kwalifikowano chorych z chorobą postępującą w momencie włączenia do badania, pomimo kastracji medycznej lub chirurgicznej, spełniającą ≥ 1 z następujących 3 kryteriów, tj. progresja PSA i/lub progresja choroby w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 i/lub progresja choroby w kościach zgodnie z kryteriami PCWG3 z ≥ 2 nowymi przerzutami do kości. Włączano chorych z chorobą przerzutową w kościach udokumentowaną na skanie kości lub w tkankach miękkich udokumentowaną na TK/MRI;

Kryterium kwalifikacji do Programu Lekowego B.56	Zgodność populacji z badania klinicznego
Obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach <i>HRR</i>	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> kwalifikowano chorych z wynikiem testu na obecność mutacji w genie <i>HRR</i> ¹⁰ ;
Niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego w mCRPC (za wyjątkiem leczenia analogiem lub antagonistą LHRH)	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> nie włączano chorych wcześniej leczonych za pomocą przedłużającego życie leczenia systemowego choroby opornej na kastrację
Niestosowanie wcześniejszego leczenia octanem abirateronu	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> nie włączano chorych leczonych octanem abirateronu w stadium HSPC i które nie zostało przerwane przed randomizacją
Stadium oporności na kastrację, określone na podstawie oznaczenia stężenia testosteronu w surowicy wynoszącego 50 ng/dl lub mniej (tj. wynoszącego $\leq 1,7$ nmol/l), u chorych z progresją choroby	Tak. Do badania <i>TALAPRO-2</i> kwalifikowano chorych z opornością na kastrację, z poziomem testosteronu w surowicy ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,73$ nmol/l) w badaniu przesiewowym, mimo kastracji chirurgicznej lub medycznej

5.2.2. Skrócona charakterystyka badania *TALAPRO-2*

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania *TALAPRO-2*.

Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 13.6.

¹⁰ Do kohorty 1 kwalifikowano chorych z lub bez obecności *HRRm*, natomiast do kohorty 2 włączano chorych z obecnością *HRRm* (chorych z kohorty 1 oraz nowo włączonych chorych). W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie kohortę 2, czyli populację spełniającą kryterium dotyczące obecności patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach *HRR*

Tabela 4.
Charakterystyka włączonego do analizy badania TALAPRO-2

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji**	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja (TALA+ENZ)	Komparator (PBO+ENZ)
TALAPRO-2	RCT, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, trwające badanie fazy III; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>superiority</i> .	Jadad: 5/5 RoB-2: niskie ryzyko	<u>Kohorta 2</u> (chorzy z obecnością HRRm) DCO:03.10.2022 r. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS) mediana okresu obserwacji wynosiła 17,5 miesiąca w grupie TALA+ENZ i 16,8 miesiąca w grupie PBO+ENZ.* <u>Kohorta 1</u> (chorzy z/bez obecności HRRm) DCO:16.08.2022 r. Dla pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS) mediana okresu obserwacji wynosiła 24,9 miesiąca w grupie TALA+ENZ i 24,6 miesiąca w grupie PBO+ENZ.	Dorośli mężczyźni z uprzednio nieleczonym systemowo mCRPC z obecnością lub brakiem mutacji genu <i>HRR</i> , z ECOG ≤1 oraz potwierdzonymi przerzutami do kości i/lub węzłów chłonnych i/lub narządów trzewnych. Populację włączoną do badania podzielono na dwie kohorty. <u>Kohorta 2</u> obejmowała wyłącznie chorych z obecnością HRRm. Do <u>kohorty 1</u> włączano natomiast chorych niezależnie od statusu HRRm.	<u>Kohorta 2</u> (chorzy z obecnością HRRm): Grupa badana: N=200 Grupa kontrolna: N=199 <u>Kohorta 1</u> (chorzy z/bez obecności HRRm): Grupa badana: N=402 Grupa kontrolna: N=403	TALA p.o. 0,5 mg raz dziennie (w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek: 0,35 mg) stosowany jako terapia dodana do ENZ w dawce 160 mg raz dziennie.	PBO p.o. raz dziennie (stosowane w celu zachowania zaślepienia) w skojarzeniu z ENZ w dawce 160 mg raz dziennie.
						Uwagi: w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla <u>kohorty 2</u> . Dozwolone było wcześniejsze leczenie systemowe wrażliwego na kastrację raka prostaty, w tym octanem abirateronu (u ok. 8% chorych z kohorty 2) i docetakselem (u ok. 29% chorych z kohorty 2). Natomiast wcześniejsze leczenie inhibitorem szlaku receptora androgenowego II. generacji (enzalutamidem, apalutamidem i darolutamidem), inhibitorem PARP, cyklofosfamidem lub mitoksantronem z powodu raka prostaty stanowiło kryterium wykluczenia.	

*dodatkowo dla kohorty 2 przedstawiono analizę opisową dla OS dla DCO 28.03.2023 r. (dane od Wnioskodawcy)

**w niniejszym dokumencie zaprezentowane zostały opublikowane wyniki badania TALAPRO-2 dla analizy śródkresowej, natomiast w *Aneksie* przedstawiono niepublikowane wyniki analizy końcowej, [REDACTED]

5.2.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych.

Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 13.6. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 5.7.

Siłę interwencji określano, przyjmując założenie, iż wartość NNT (liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego) poniżej 10 świadczy o dużej sile, natomiast powyżej 10 określa siłę interwencji jako małą [Jani 2005, Jani 2004]. Duża siła interwencji oznacza, że badana interwencja ma duży wpływ na wystąpienia danego zdarzenia, natomiast niewielki wpływ interwencji znajduje odzwierciedlenie w małej sile, czyli wysokiej wartości NNT. Należy mieć jednak na względzie, że NNT zależy od czasu, przyjętą wartość 10 należy więc traktować z ostrożnością.

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

Tabela 5.
Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy

Punkt końcowy	Definicja, kierunek zmian i istotność kliniczna
	Badanie <i>TALAPRO-2</i> [Fizazi 2023]
Skuteczność	
Przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby	<p>W badaniu <i>TALAPRO-2</i> przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS) wg zaślepionej niezależnej oceny centralnej (BICR) stanowiło <u>pierwszorzędowy</u> punkt końcowy, natomiast wg oceny badacza (IA) stanowiło <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Parametr rPFS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do pierwszego obiektywnego dowodu na wystąpienie progresji radiologicznej dla zmian w tkankach miękkich ocenianej wg kryteriów RECIST v1.1 lub dla zmian w kościach (po późniejszym potwierdzeniu) wg kryteriów PCWG3, lub do wystąpienia zgonu, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Tę samą definicję stosowano zarówno do oceny rPFS wg BICR, jak i IA.</p> <p>Przeżycie wolne od progresji choroby w kolejnej linii leczenia (rPFS2), zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty udokumentowanej progresji podczas pierwszej kolejnej terapii przeciwnowotworowej lub zgonu z dowolnej przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Parametr rPFS2 stanowił drugorzędowy punkt końcowy.</p>
	<p>Kierunek zmian</p> <p>Im dłuższy PFS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania progresji choroby lub zgonu tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna</p> <p>U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy [Ocana 2011]. Związek pomiędzy rPFS i OS został potwierdzony w badaniu w grupie chorych na raka gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Wykonanie drugiego obrazowania, potwierdzającego pierwszy wynik, zwiększa związek pomiędzy tymi dwoma punktami końcowymi [Sher 2005]. PFS w badaniach klinicznych wpływa na OS tzn. jeśli leczenie wpływa na opóźnienie postępu choroby, przekłada się to na dłuższe ogólne przeżycie chorych.</p>
Przeżycie całkowite	<p>W badaniu <i>TALAPRO-2</i> przeżycie całkowite (OS) stanowiło <u>kluczowy drugorzędowy</u> punkt końcowy.</p> <p>Parametr OS zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny. Chorych pozostających przy życiu oceniano w dniu ostatniego kontaktu.</p>
	<p>Kierunek zmian</p> <p>Im dłuższy OS, tym skuteczniejsze leczenie. Im mniejsza częstość występowania zgonów z dowolnej przyczyny tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna</p> <p>Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny OS potrzebne jest jednak włączenie większej populacji badanej, a także dłuższy okres obserwacji. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].</p>

Punkt końcowy	Definicja, kierunek zmian i istotność kliniczna
	Badanie TALAPRO-2 [Fizazi 2023]
Odpowiedź na leczenie	<p>W badaniu TALAPRO-2 odpowiedź na leczenie wg RECIST wersja 1.1. stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>W badaniu TALAPRO-2 u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie tkanek miękkich, oceniano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; • CR – odpowiedź całkowita; • PR – odpowiedź częściowa; • SD – stabilizacja choroby; • PD – progresja choroby <p>ORR zdefiniowano jako odsetek chorych z mierzalnymi zmianami na początku badania, u których odnotowano pełną (CR) lub częściową odpowiedź (PR) w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST wersja 1.1. Analiza ta obejmowała wyłącznie chorych z mierzalnymi zmianami tkanek miękkich na początku badania.</p> <p>Odpowiedź w tkankach miękkich musi zostać potwierdzona w kontrolnej ocenie radiologicznej co najmniej 4 tygodnie później, przy równoczesnym braku dowodów potwierdzającej progresję choroby obrębie kości w powtórnym badaniu kości co najmniej 6 tygodni później, zgodnie z kryteriami PCWG3. Chorzy bez udokumentowanej CR lub PR będą uważani za chorych nieodpowiadających na leczenie.</p> <p>W badaniu TALAPRO-2 oceniano również czas trwania odpowiedzi (DOR). W przypadku chorych z mierzalną chorobą tkanek miękkich na początku badania, u których stwierdzono ORR zgodnie z RECIST 1.1, DOR zdefiniowano jako czas od daty wystąpienia pierwszej odpowiedzi tkanek miękkich do pierwszego udokumentowanego obiektywnego dowodu na wystąpienie progresji (w tkance miękkiej zgodnie z RECIST 1.1 lub w kości zgodnie z PCWG3) lub do rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego¹¹. Chorzy, u których nie wystąpiła odpowiedź tkanek miękkich, zostali wykluczeni z analizy.</p>
	<p>Kierunek zmian</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR, CR, PR) tym wyższa skuteczność leczenia. Im niższa częstość występowania PD tym wyższa skuteczność leczenia. Interpretacja SD zależy od pozostałych składowych odsetka odpowiedzi (CR, PR i PD).</p> <p>Istotność kliniczna</p> <p>Podczas gdy wydłużenie czasu przeżycia jest trudne do osiągnięcia, uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie może być dodatkowym elementem oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej. Kryteria RECIST 1.1 stanowią standard oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w klinicznej praktyce. Umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają</p>

¹¹ Nowe leczenie przeciwnowotworowe zdefiniowano jako systemową terapię przeciwnowotworową (inną niż badany lek) lub radioterapię stosowaną z zamiarem wyleczenia, w przypadku której cel leczenia określono jako „leczenie podstawowe”, lub operację, w przypadku której cel leczenia określono jako „zamiar wyleczenia”, a wynik operacji jest albo „wycięty”, albo „częściowo wycięty”

Punkt końcowy	Definicja, kierunek zmian i istotność kliniczna
	Badanie TALAPRO-2 [Fizazi 2023]
	komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 są zalecaną metodą oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych [Płużański 2014].
Ocena PSA	<p>W badaniu TALAPRO-2 odpowiedź PSA stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy. Odpowiedź PSA zdefiniowano jako redukcję PSA (ng/ml) względem wartości początkowej o co najmniej 50%. Odpowiedź PSA należało potwierdzić w kolejnym pomiarze co najmniej 3 tygodnie później. Chorzy bez wartości początkowej PSA i co najmniej jednej kolejnej oceny PSA zostali wykluczeni z analizy. W analizie uwzględniono wyłącznie oceny przeprowadzone od daty randomizacji do potwierdzonej progresji PSA lub rozpoczęcia nowego leczenia przeciwnowotworowego, przeprowadzone po przyjęciu pierwszej dawce badanego leku.</p> <p>W badaniu TALAPRO-2 czas do progresji PSA (TTP PSA) stanowiła <u>drugorzędowy</u> punkt końcowy. Parametr TTP PSA zdefiniowano jako czas od daty randomizacji do daty pierwszej wartości PSA wykazującej progresję, która następnie została potwierdzona w kolejnym pomiarze. Jeżeli chory rozpoczął nową terapię przeciwnowotworową przed progresją PSA, został on oceniany na podstawie daty ostatniej oceny PSA przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej. Chorzy bez potwierdzonej progresji PSA zostali ocenieni w dniu ostatniej oceny PSA. Chorzy, bez oceny PSA po rozpoczęciu badania, zostali ocenieni podczas randomizacji. U chorych z redukcją PSA datę progresji PSA zdefiniowano jako datę udokumentowania wzrostu o $\geq 25\%$ i bezwzględne go wzrostu o $\geq 2 \mu\text{g/l}$ (2 ng/ml) powyżej najniższego poziomu, co potwierdzono w kolejnym pomiarze co najmniej 3 tygodnie później.</p>
	<p>Kierunek zmian</p> <p>Im większa częstość występowania odpowiedzi PSA, tym skuteczniejsze leczenie. Im dłuższy czas do wystąpienia odpowiedzi PSA, tym skuteczniejsze leczenie. Im dłuższy czas do progresji PSA, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna</p> <p>Stężenie PSA jest parametrem łatwym do pomiaru i powtarzalnym i nie wymaga monitorowania w długim okresie obserwacji. Wykazano, że zmiany poziomu PSA korelują z OS. Zmiany PSA są zazwyczaj oceniane przez porównanie ciągłej zmiany PSA z określonym progmem. Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem. Ocena stężenia PSA może służyć jako czynnik predykcyjny dla wystąpienia przerzutów choroby, a w związku z tym dla przeżycia całkowitego chorych [Grayling 2022, Attard 2018, Hussain 2009, Li 2018].</p>
	<p>Czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego – chemioterapia (TICT) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty pierwszego zastosowania chemioterapii. Chemioterapia zostanie zidentyfikowana na podstawie przeglądu klinicznego wszystkich kolejnych terapii przeciwnowotworowych zgłoszonych na za pomocą kart obserwacji klinicznej (CRF) dotyczącej terapii uzupełniających. Przegląd ten nastąpi przed odśledzeniem danych.</p> <p>Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (TIAT) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty pierwszego zastosowania terapii przeciwnowotworowej. Takie terapie obejmują chemioterapię cytotoksyczną, chemioterapię hormonalną i terapie eksperymentalne stosowane w leczeniu raka prostaty. Zostaną one zidentyfikowane na podstawie przeglądu klinicznego wszystkich kolejnych terapii przeciwnowotworowych zgłoszonych za pomocą CRF dotyczącej terapii uzupełniających. Przegląd ten nastąpi przed odśledzeniem danych.</p>
	<p>Kierunek zmian</p> <p>Im dłuższy czas do rozpoczęcia kolejnego leczenia przeciwnowotworowego, tym skuteczniejsze leczenie.</p>

Punkt końcowy	Definicja, kierunek zmian i istotność kliniczna
	Badanie TALAPRO-2 [Fizazi 2023]
	<p>Istotność kliniczna Czas lub częstość zastosowania kolejnego leczenia przeciwnowotworowego koreluje z istotnymi klinicznie punktami końcowymi.</p>
Zdarzenia związane z układem kostnym	<p>Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (TFSSE) zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty pierwszego objawowego złamania, operacji kości, radioterapii kości lub ucisku rdzenia kręgowego, zgodnie z informacją opublikowaną w CRF dotyczącą zdarzeń związanych z układem kostnym. Chorzy bez zdarzeń TFSSE zostali ocenzeni w dniu ostatniej oceny zdarzeń kostnych.</p>
	<p>Kierunek zmian Im dłuższy czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna Układ kostny zostaje często zajęty przez przerzuty nowotworowe, a nowotwory wywodzące się m.in. z prostaty mają szczególną naturalną tendencję do rozprzestrzeniania się do kości. Spadek jakości życia i ostatecznie zgon są głównie spowodowane powikłaniami kostnymi i ich późniejszym leczeniem. Częste zdarzenia związane z układem kostnym obejmują patologiczne złamania, ucisk rdzenia kręgowego, naświetlanie lub operację kości [sRMP Zoledronic]. Powikłania kostne, tj. ból kości i patologiczne złamania, związane są z pogorszeniem jakości życia i zwiększonymi kosztami leczenia dla chorego oraz systemu opieki zdrowotnej. Chorzy nieleczeni z przerzutami do kości doświadczają powikłań kostnych średnio co 3-6 miesięcy, przy czym zdarzenia zazwyczaj skupiają się razem i zwiększają częstość występowania w wyniku postępu choroby. Ból związany z przerzutami do kości i inne powikłania kostne są związane ze skróceniem czasu przeżycia całkowitego (OS) między innymi w raku prostaty [Hussain 2019]. W związku z powyższym punkt końcowy dot. zdarzeń związanych z układem kostnym należy uznać za istotny klinicznie.</p>
Jakość życia	<p><u>Ocena jakości życia</u> stanowiła w badaniu TALAPRO-2 drugorzędowy punkt końcowy. Jakość życia oceniano w oparciu o wyniki zgłaszane przez chorych za pomocą 3 kwestionariuszy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie bólu wg BPI-SF – skrócona wersja kwestionariusza dotyczącego bólu; • EORTC¹² QLQ-C30 – skala oceniająca ogólny stan zdrowia; • EORTC QLQ-PR25 – skala oceniająca aktywność seksualną oraz objawy związane z leczeniem hormonalnym. <p>Skala BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i> – Krótki Inwentarz Bólu) jest to zwalidowany, 9-elementowy kwestionariusz, powszechnie stosowany do oceny nasilenia bólu i jego wpływu na funkcjonowanie chorych. Pytania 1.-2. dotyczą umiejscowienia bólu, pytania 3.-4. oceniają najgorszy ból (pytanie 3.), najmniejszy ból (pytanie 4.) w czasie ostatnich 24 godzin, pytania 5.-6. oceniają średni poziom bólu (pytanie 5.) i aktualny poziom bólu (pytanie 6.), pytania 7.-8. dotyczą aktualnie stosowanych leków (pytanie 7.) i stopnia złagodzenia bólu w czasie ostatnich 24 godzin po zastosowaniu leków przeciwbólowych (pytanie 8.), pytanie 9. dotyczy oceny wpływu bólu na codzienne funkcjonowanie (tj.</p>

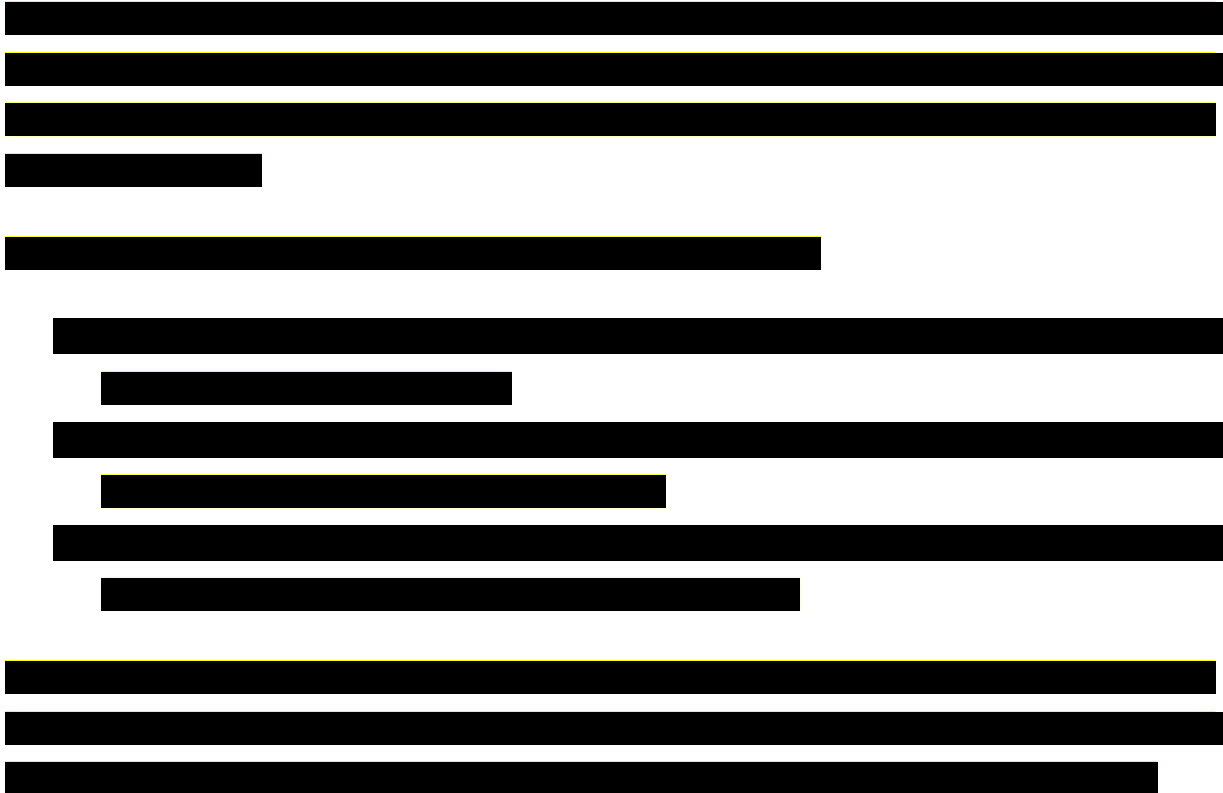
¹² Grupa Badawcza Jakości Życia powołana przy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów

Punkt końcowy	Definicja, kierunek zmian i istotność kliniczna
	<p style="text-align: center;">Badanie TALAPRO-2 [Fizazi 2023]</p> <p>stopień, w jakim ból zakłóca codzienne czynności, gdzie 0 to brak zakłóceń a 10 to całkowicie zakłóca, i jest średnią z siedmiu wyników: ogólna aktywność, nastrój, zdolność chodzenia, praca, relacje z innymi ludźmi, sen i radość). Ocenę przeprowadza się na 11-punktowej skali: od 0 (brak bólu) do 10 (ból tak zły, jak można sobie wyobrazić) [LPC 2023].</p> <p>W badaniu TALAPRO-2 ból związany z rakiem prostaty oceniano w oparciu o pytanie 3. Monitorowanie stosowania leków przeciwbólowych jest szczególnie ważne, aby mieć pewność, że obserwowane opóźnienie w postępie bólu jest rzeczywiście wynikiem badanego leczenia, a nie wynikiem zwiększonego stosowania leków przeciwbólowych. Ból (oceniany za pomocą pytania 3 BPI-SF) i stosowanie leków przeciwbólowych (oceniane za pomocą dziennika leków przeciwbólowych) będą zbierane elektronicznie za każdy z 7 kolejnych dni poprzedzających wizyty.</p> <p>Kwestionariusz EORTC QLQ-C30 stanowi standardowe narzędzie do oceny jakości życia stosowane w badaniach onkologicznych i składa się z 30-elementowego kwestionariusza pogrupowanego w pięć wielopunktowych podskal. Pomiar funkcjonowania chorych obejmuje: funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowanie emocjonalne, funkcjonowanie poznawcze, funkcjonowanie społeczne. W kwestionariuszu przedstawia się także pomiar ogólnej oceny jakości życia Skale dotyczące oceny wpływu objawów na jakość życia obejmują: zmęczenie, nudności i wymioty, ból (podskale wielopunktowe) oraz duszność, zaburzenia snu, utratę apetytu, zaparcie stolca i biegunkę (podskale jednopunktowe). Ocenia się także wpływ choroby na sytuację finansową. W wypadku większości pytań kwestionariusza EORTC QLQ-C30 zastosowano 4-stopniową skalę Likerta. Wyjątek stanowią pytania dotyczące oceny stanu zdrowia i ogólnej jakości życia, w których zastosowano skalę 7-stopniową. Odpowiedzi na wszystkie pozycje są następnie konwertowane na skalę od 0 do 100 przy użyciu standardowego algorytmu punktacji.</p> <p>Kwestionariusz EORTC QLQ-PR25 został opracowany w celu oceny jakości życia chorych na raka prostaty. Kwestionariusz zawiera pytania dot. oceny wpływu objawów ze strony układu moczowego, objawów jelitowych i objawów związanych z leczeniem hormonalnym w czasie ostatniego tygodnia. W drugiej części kwestionariusza oceniane jest funkcjonowanie seksualne oraz aktywność seksualna. Każda pozycja w podskali jest oceniana w zakresie od 1 do 4 (1 – brak; 4 – bardzo duży), gdzie wyższe wyniki odzwierciedlają większy wpływ objawów na chorych [Jurys 2022].</p> <p>W badaniu TALAPRO-2 <u>czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD)</u> (dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-PR25) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pogorszenia wyniku o ≥ 10 punktów (MCID), bez późniejszego pogorszenia o < 10 w stosunku do wartości początkowej.</p> <p>Kierunek zmian:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nasilenie bólu wg BPI-SF – wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia, $\Delta > 0$ oznacza pogorszenie; • EORTC QLQ-C30 dla domeny dotyczącej oceny aktywności lub funkcjonowania – wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, $\Delta > 0$ oznacza poprawę, a tym samym skuteczniejsze leczenie; • EORTC QLQ-C30 – dla domeny dotyczącej oceny objawów – wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia, $\Delta > 0$ oznacza pogorszenie; • EORTC QLQ-PR25 dla domeny dotyczącej oceny aktywności lub funkcjonowania – wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, $\Delta > 0$ oznacza poprawę, a tym samym skuteczniejsze leczenie; • EORTC QLQ-PR25 – dla domeny dotyczącej oceny objawów – wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia, $\Delta > 0$ oznacza pogorszenie; • im dłuższy czas do czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) tym skuteczniejsze leczenie;

Punkt końcowy	Definicja, kierunek zmian i istotność kliniczna
	Badanie TALAPRO-2 [Fizazi 2023]
	<p>Istotność kliniczna</p> <p>W przypadku EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-PR25 proponuje się aby różnicę ≥ 10 pkt w skali od 0 do 100 pkt uznać za różnicę istotną klinicznie, różnicę > 20 pkt za szczególnie istotną, natomiast różnicę 5 punktów traktować jedynie jako możliwy kierunek zmian, tj. poprawa lub pogorszenie [Jurys 2022].</p> <p>W przypadku chorych na mCRPC z przerzutami do kości wartość minimalnej istotnej klinicznie różnicy (MCID) dla kwestionariusza BPI-SF zależy od odpowiedzi na leczenie. Poprawa o 1,9 do 4,0 punktów może wskazywać na MCID u chorych z CR lub PR odpowiedzią, podczas gdy zmiana o 1,7 do 3,8 punktów może wskazywać na MCID u chorych z odpowiedzią niemożliwą do określenia [LBI 2019]</p>
	<p>Profil bezpieczeństwa</p>
Bezpieczeństwo	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2024] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; • prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; • definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); • 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); • 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); • 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); • 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); • umiarkowane; • łagodne [CTCAE 2017].

Punkt końcowy	Definicja, kierunek zmian i istotność kliniczna
	Badanie <i>TALAPRO-2</i> [Fizazi 2023]
	<p>W badaniu <i>TALAPRO-2</i> zgłaszane zdarzenie niepożądane raportowano jako zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE). Zdarzenia kodowano wg międzynarodowego słownika terminologii medycznej (MedDRA) wersja 25.0. Dodatkowo przedstawiono zdarzenie niepożądane raportowane wg PT/CTCAE, tj. zdarzenie kodowane wg międzynarodowego słownika terminologii medycznej MedDRA wersja 25.0 „odpowiadające „zalecanemu terminowi” (PT) według MedDRA, ze wskazaniem najwyższego stopnia nasilenia określonym wg wspólnych kryteriów terminologicznych dotyczących zdarzeń niepożądanych (CTCAE) wersja 4.03. Główne kategorie zdarzeń raportowanych w badaniu obejmowały:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE); • ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TESAE); • zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia związane z leczeniem (TR-TEAE); • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI); • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z leczeniem (TR-AESI); • TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu; • TEAE prowadzące do przerwania leczenia; • TEAE prowadzące do redukcji dawki leku; • TEAE prowadzące do wstrzymania przyjmowania dawki leku. <p>Kierunek zmian: Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Istotność kliniczna: Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>

5.3. Badania uwzględnione w analizie MAIC

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but no text is visible.

W tabeli poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę włączonego badania. Szczegółową charakterystykę badań przedstawiono w rozdziale 13.3.1 i 13.6.2.

5.4. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie wykonywano metaanaliz oraz porównań pośrednich poprzez wspólną referencję. Przedstawiono natomiast porównanie wykonane metodą MAIC, której głównym założeniem jest zniesienie heterogeniczności badań poprzez dopasowanie populacji.

W związku z powyższym, ocena homogeniczności nie jest wymagana.

Szczegóły dotyczące metodyki MAIC oraz dopasowania populacji przedstawiono w rozdziale 8.

5.5. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego za pomocą narzędzia *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)*. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 13.7.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w badaniu dla TALA+ENZ, tj. *TALAPRO-2* określono jako niskie.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego w uwzględnionych w analizie MAIC badaniach dla ABI, tj. *PROpel* i *MAGNITUDE*, również oceniono jako niskie.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7.
Ocena jakości badań włączonych do MAIC wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	<i>TALAPRO-2</i>	<i>PROpel</i>	<i>MAGNITUDE</i>
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)				
1.1	Czy przydział do grup był losowy?	TAK	TAK	TAK
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	TAK	TAK	TAK
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	NIE	NIE	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	TALAPRO-2	PROpel	MAGNITUDE
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji) (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</i>)				
2.1	Czy chorzy wiedzieli jaką interwencję przypisano im podczas badania?	NIE	NIE	NIE
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli jaką interwencję przypisano choremu?	NIE	NIE	NIE
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy wystąpiły odstępstwa i chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub mITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	TAK	TAK	TAK
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy brak analizy mógł mieć znaczący wpływ na wyniki zależenie od przypisanego leczenia?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)				
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	TAK	TAK	TAK
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)				
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	NIE	NIE	NIE
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	NIE	NIE	NIE
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE lub BRAK INFORMACJI	NIE	NIE	NIE

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	TALAPRO-2	PROpel	MAGNITUDE
	Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?			
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)				
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	TAK	TAK	TAK
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	NIE	NIE	NIE
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się analiz danych?	NIE	NIE	NIE
Ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko
Ogólna ocena RoB		Niskie ryzyko	Niskie ryzyko	Niskie ryzyko

5.6. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

5.6.1. Zasady ogólne

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

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

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

¹³ Interpretacyjnie parametr HR jest zbliżony do parametru ryzyka względnego. Hazard względny stosuje się przede wszystkim do danych uciętych, tj. takich, dla których nie posiada się wszystkich obserwacji (np. wyznaczanie ryzyka wystąpienia progresji choroby, podczas gdy w momencie zakończenia badania progresja choroby nie wystąpiła u wszystkich chorych).

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

Tabela 8.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

Parametr	Kiedy liczony	Interpretacja
OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Szansa wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent szansy w grupie kontrolnej
RR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Prawdopodobieństwo wystąpienia określonego punktu końcowego w grupie badanej jako procent prawdopodobieństwa w grupie kontrolnej
HR	Nie obliczany, podany w badaniu	Interpretacja zbliżona do RR, parametr określa część ryzyka podstawowego pozostałą po interwencji
<i>Peto</i> OR	Dla wyników o charakterze dychotomicznym, w przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej	Interpretuje się jako liczbę chorych w grupie badanej, u których wystąpił efekt, przypadających na jednego chorego z grupy kontrolnej, u którego wystąpił efekt
RD	Dla wyników o charakterze dychotomicznym	Informuje o różnicy prawdopodobieństw wystąpienia zdarzenia w grupach badanej i kontrolnej
NNT	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NNH	Gdy parametr bezwzględny RD był istotny statystycznie	Liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
MD	Dla wyników o charakterze ciągłym	Miara bezwzględna, wyrażająca różnicę wartości przeciętnych (średnich) w analizowanych grupach

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów uwzględnionych w niniejszej analizie.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.6.2. Plan analizy statystycznej w badaniu *TALAPRO-2*

Analiza statystyczna – kohorta 2

Zgodnie z planem analizy statystycznej do badania należało włączyć populację obejmującą około 380 chorych z obecnością mutacji w genie *HRR*, w celu zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej. Poziom istotności alfa, tj. próg określający czy wynik badania można uznać za statystycznie istotny po przeprowadzeniu planowanych badań statystycznych ustalono na poziomie 0,05 (dwustronny poziom istotności) i rozdzielono równo pomiędzy kohortę 1 (chorzy z lub bez *HRRm*) a kohortę 2 (chorzy z *HRRm*) w celu utrzymania ogólnego błędu typu I na poziomie $\leq 0,025$ (jednostronny poziom istotności).

W analizie pierwotnej do porównania TALA+ENZ vs PBO+ENZ w populacji chorych z *HRRm*, określono, że 224 zdarzenia rPFS w oparciu o funkcję rozkładu wartości alfa Lan-DeMets zapewniłyby 85% mocy do wykrycia współczynnika ryzyka (HR) wynoszącego 0,64 przy użyciu jednostronnego stratyfikowanego testu log-rank na poziomie istotności 0,0125.

Wstępnie określoną analizę śródkresową dla rPFS zaplanowano po wystąpieniu około 70% oczekiwanych zdarzeń (157 zdarzeń). W przypadku gdy określona *a priori* granica skuteczności ($p \leq 0,0038$) zostanie przekroczona, obserwacja w kohorcie *HRRm* może zostać

zatrzymana w celu przeprowadzenia śródkresowej analizy skuteczności dla przeżycia całkowitego (OS).

Ponieważ granica skuteczności została przekroczona w analizie śródkresowej ($p \leq 0,003$) w przypadku rPFS wg IA, analiza dla stała się analizą końcową. Kontynuowana jest obserwacja dla punktów końcowych dotyczących przeżycia i bezpieczeństwa.

Analiza statystyczna – kohorta 1

Zgodnie z planem analizy statystycznej do badania należało włączyć populację obejmującą około 750 chorych z lub bez HRRm, w celu zapewnienia odpowiedniej mocy statystycznej. Poziom istotności alfa, tj. próg określający czy wynik badania można uznać za statystycznie istotny po przeprowadzeniu planowanych badań statystycznych ustalono na poziomie 0,05 (dwustronny poziom istotności) i rozdzielono równo pomiędzy chorych z lub bez HRRm a chorych z HRRm w celu utrzymania ogólnego błędu typu I na poziomie $\leq 0,025$ (jednostronny poziom istotności).

Obliczenia wielkości próby i mocy przeprowadzono w oparciu o warstwowy test log-rank i przeprowadzono przy użyciu pakietu oprogramowania East 6. W analizie pierwotnej do porównania TALA+ENZ vs PBO+ENZ w populacji chorych z lub bez HRRm, określono, że 333 zdarzenia rPFS zapewniłyby 85% mocy do wykrycia HR wynoszącego 0,696 przy użyciu jednostronnego stratyfikowanego testu log-rank na poziomie istotności 0,0125 w oparciu o metodę sekwencyjną z dwukrotną analizą danych.

Wstępnie określoną analizę śródkresową dla rPFS zaplanowano po wystąpieniu około 50% oczekiwanych zdarzeń (167 zdarzeń) w oparciu o funkcję rozkładu wartości beta O'Brien-Fleminga. Śródkresowe wyniki dla rPFS zostały ocenione przez zewnętrzny komitet monitorujący dane. W przypadku gdy określona granica zostałaby przekroczona w analizie śródkresowej, analiza dla kohorty 1 stałaby się analizą końcową, ze względu na bezcelowość dalszej analizy.

Ocenę przeżycia całkowitego (OS) zaplanowano w momencie, gdy wyniki rPFS wykazały statystycznie istotną poprawę w testowaniu hierarchicznym, w celu zachowania ogólnego błędu typu I. W przypadku OS ocenianego dla kohorty 1, 438 zdarzeń związanych z przeżyciem całkowitym zapewniłoby 77% mocy do wykrycia HR wynoszącego 0,75 przy użyciu jednostronnego stratyfikowanego testu log-rank na poziomie istotności 0,0125 w oparciu o funkcję rozkładu wartości alfa O'Brien-Fleminga z trzykrotną analizą danych.

W kohorcie 1 przeprowadzono dwie śródkresowe analizy dla OS: pierwszą w momencie ostatecznej analizy rPFS i drugą, gdy wystąpiło około 75% wszystkich wymaganych zdarzeń (327 zdarzeń OS).

Analiza statystyczna – kohorta 2 i kohorta 1

Punkty końcowe typu *time-to-event* porównano pomiędzy grupami leczenia za pomocą stratyfikowanego testu log-rank, chyba że wskazano inaczej. HR i 95% dwustronne CI oszacowano za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Medianę w przypadku punktów końcowych typu *time-to-event* oszacowano metodą Kaplana-Meiera, a 95% CI na podstawie metody Brookmeyera-Crowleya. Do analizy rPFS w podgrupach (z wyjątkiem statusu mutacji *BRCA*), HR oparto na niestratyfikowanym modelu Coxa, w którym jedyną zmienną towarzyszącą było zastosowane leczenie (TALA+ENZ vs PBO+ENZ) ze względu na małą liczbę chorych w niektórych podgrupach.

Dane brakujące lub częściowe zostały przypisane zgodnie z protokołem. Nie przypisywano innych brakujących danych. Zgłaszane w badaniu wartości p są dwustronne. Do analizy danych wykorzystano SAS w wersji 9.4.

Cenzurowanie danych w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego rPFS – analiza podstawowa

Zgodnie z protokołem badania dane dla rPFS cenzurowano w następujących przypadkach:

- chory zostanie ocenzurowany w dniu ostatniej oceny guza, przed lub w dniu DCO, jeśli u chorego nie wystąpiła radiologiczna progresja choroby i nie wystąpił zgon;
 - chory zostanie ocenzurowany w dniu ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej, jeśli chory rozpocznie nową terapię przeciwnowotworową przed wystąpieniem radiologicznej progresji choroby lub zgonu;
 - chory zostanie ocenzurowany w dniu randomizacji, jeśli nie posiadał oceny guza przeprowadzonej w momencie rozpoczęcia lub po rozpoczęciu badania;
 - chory zostanie ocenzurowany w dniu ostatniej oceny guza, na której potwierdzono brak progresji choroby w przypadku gdy pominięto ocenę guza, jeśli chory opuścił ≥ 2 zaplanowane oceny guza bezpośrednio przed wystąpieniem radiologicznej progresji choroby lub zgonu.
-

Na potrzeby cenzurowania rPFS, ocena stanu chorego będzie uwzględniona w dniu ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej, jeśli chory rozpocznie nową terapię przeciwnowotworową przed wystąpieniem radiologicznej progresji choroby lub zgonu. W przypadku, gdy chory otrzyma radioterapię, której cel leczenia określono jako „leczenie podstawowe”, lub zabieg chirurgiczny, którego cel leczenia określono jako „z zamiarem wyleczenia” z resekcją guza „całkowitą” lub „częściową” przed wystąpieniem radiologicznej progresji choroby lub zgonu – chory zostanie oceniany w dniu ostatniej oceny guza przed rozpoczęciem radioterapii lub przed zabiegiem chirurgicznym.

Analiza wrażliwości w przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego rPFS

Analizy wrażliwości zostaną przeprowadzone zgodnie z metodami opisanymi dla analizy pierwotnej z poniższymi modyfikacjami:

- rPFS obejmuje wszystkie zdarzenia progresji i zgonu, niezależnie od brakujących ocen guza lub czasu do wystąpienia zdarzenia (tj. bez cenzurowania ze względu na rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej przed zdarzeniem lub z powodu pominiętych ocen) w oparciu o ocenę wg BICR i IA;
- rPFS obejmuje przerwanie leczenia, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej i wystąpienie objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym jako zdarzenia dodatkowe w oparciu o ocenę wg BICR i IA.

Cenzura będzie podobna do tej opisanej dla analizy pierwotnej, z następującymi wyjątkami:

- radiologiczna progresja choroby, zgon, przerwanie leczenia (obu leków, tj. ENZ i TALA/PBO), rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej i wystąpienie objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym będą uznawane za zdarzenia rPFS;
 - rPFS zostanie obliczony jako czas od daty randomizacji do daty progresji radiologicznej, zgonu, przerwania leczenia (obu leków), rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej lub wystąpienie objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
-

5.7. Ekstrakcja danych

Zasady ekstrakcji dla porównania bezpośredniego (badanie TALAPRO-2)

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

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Talzenna®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.4;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 13.8);
- wyniki skuteczności ekstrahowano wyłącznie dla populacji wnioskowanej, tj. chorych z obecnością HRRm. W raporcie przedstawiono dane dla najliczniejszej populacji, określonej jako kohorta 2, w oparciu o publikację *Fizazi 2023, ab_Fay 2023* oraz materiały otrzymane od Wnioskodawcy (████████);
- nie ekstrahowano wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla kohorty 1 (chorzy z lub bez obecności HRRm), gdyż populacja ta nie stanowi co do zasady przedmiotu analizy (dane z publikacji *Agarwal 2023*);
- nie ekstrahowano danych dla podgrupy chorych z obecnością HRRm z kohorty 1 (dane z publikacji *Agarwal 2023*), ponieważ w analizie skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono wyniki dla kohorty 2, która obejmuje ww. podgrupę chorych;
- wyniki bezpieczeństwa ekstrahowano wyłącznie dla populacji wnioskowanej, tj. chorych z obecnością HRRm. W raporcie przedstawiono dane dla najliczniejszej populacji, określonej jako kohorta 2, w oparciu o publikację *Fizazi 2023* oraz materiały otrzymane od Wnioskodawcy (████████);
- w przypadku analizy bezpieczeństwa nie ekstrahowano danych dotyczących parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych, danych dotyczących transfuzji, danych przedstawionych w pacjento-latach, danych bezpieczeństwa przedstawionych zależnie od czasu wystąpienia zdarzenia oraz danych przedstawionych łącznie dla obu grup;
- dla danych dychotomicznych:
 - dotyczących skuteczności, dla których autorzy badania nie przeprowadzili testowania statystycznego, parametry względne zostały obliczone poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie;

-
- o dotyczących bezpieczeństwa, dla których autorzy badania nie przeprowadzili testowania statystycznego, parametry względne zostały obliczone pogładowo, natomiast ze względu na fakt, iż ocena bezpieczeństwa nie była testowana hierarchicznie, wnioskowanie o istotności statystycznej uzyskanych różnic oparto o przedziały ufności parametru RD;
 - w przypadku, gdy autorzy analizy wskazali p-wartość jednostronną i dwustronną, ekstrahowano wyłącznie p-wartość dwustronną;
 - w przypadku punktów końcowych wyrażonych jako *time-to-event* (rPFS, rPFS2, OS, DOR, TTP PSA, TICT, TIAT, TFSSE) ekstrahowano wyłącznie mediany oraz parametr HR.

Zasady ekstrakcji dla porównania pośredniego (analiza MAIC)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Ocena skuteczności TALA+ENZ vs PBO+ENZ

Skuteczność talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem oceniono na podstawie randomizowanego badania *TALAPRO-2*, w którym przedstawiono efekt zastosowania talazoparybu jako terapii dodanej do aktywnego leczenia enzalutamidem.

Celem badania *TALAPRO-2* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem (TALA+ENZ) w porównaniu z enzalutamidem stosowanym z placebo (w celu zachowania zaślepienia, PBO+ENZ) w I linii leczenia mCRPC, u chorych z lub bez obecności mutacji w genach naprawy DNA (HRRm).

Początkowo do kohorty 1 rekrutowano chorych niezależnie od obecności HRRm. Po zakończeniu rekrutacji do kohorty 1, kontynuowano następnie rekrutację do kohorty 2, do której włączano wyłącznie chorych z HRRm. W związku z powyższym, wyniki badania *TALAPRO-2* dostępne są dla 2 populacji:

- obejmującej 805 chorych z lub bez obecności HRRm określonej jako kohorta 1, w tym:
 - 636 chorych bez obecności HRRm lub z nieznanym statusem;
 - 169 chorych z obecnością HRRm;
- obejmującej 399 chorych z obecnością HRRm określonej jako kohorta 2, w tym:
 - 169 chorych (85 w grupie TALA+ENZ i 84 w grupie PBO+ENZ) z kohorty 1;
 - 230 chorych (115 w grupie TALA+ENZ i 115 w grupie PBO+ENZ) włączonych w ramach rekrutacji do kohorty 2.

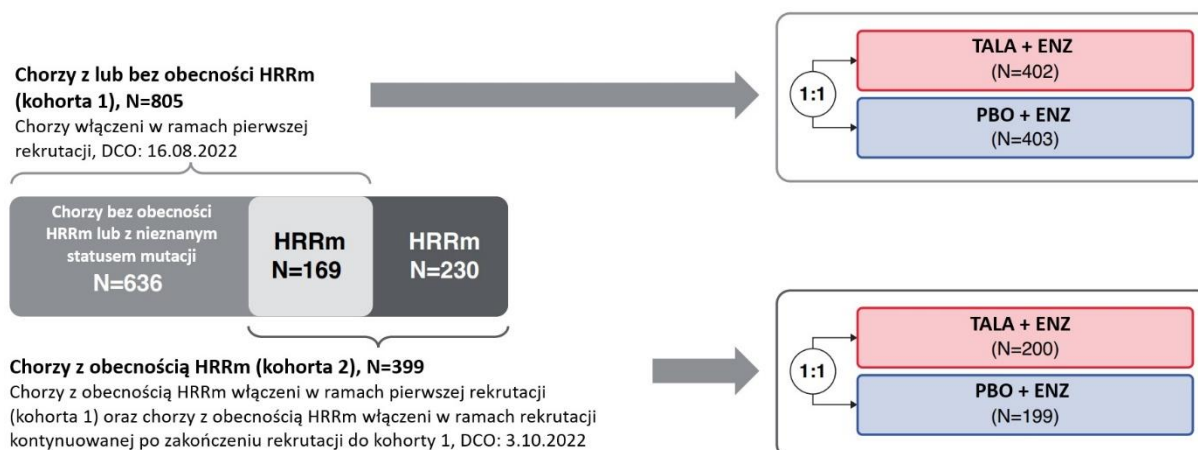
Populację wnioskowaną stanowią chorzy na mCRPC z obecnością HRRm, dlatego w raporcie przedstawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa dla kohorty 2, bowiem obejmuje ona najliczniejszą grupę chorych.

Wyniki dla kohorty 2 przedstawiono dla **daty odcięcia danych (DCO) 3.10.2022 r.**, jest to data odcięcia dla analizy śródkresowej (ang. *interim analysis*). W związku z tym, że osiągnięto zaplanowany próg ok. 70% zdarzeń, analiza ta jest analizą końcową dla większości punktów końcowych, za wyjątkiem analizy dotyczącej przeżycia oraz profilu bezpieczeństwa. Dla wskazanych punktów końcowych obserwacja w ramach badania jest nadal w toku.

Populacja chorych bez obecności HRRm nie stanowi co do zasady przedmiotu analizy, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia wyników dla populacji ogółem (z lub bez obecności HRRm) z kohorty 1. Natomiast podgrupa chorych z obecnością HRRm z kohorty 1 została uwzględniona w kohorcie 2, dlatego odstąpiono od prezentacji wyników dla tej podgrupy.

Na rysunku poniżej przedstawiono podsumowanie populacji włączonej do badania TALAPRO-2, ze szczególnym uwzględnieniem obecności HRRm.

Rysunek 4. Populacja włączona do badania TALAPRO-2



Źródło: Fizazi 2023

Ocenę przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe¹⁴:

- przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie;
- ocena PSA:
 - odpowiedź PSA;

¹⁴ Symbolem § oznaczono dane z materiałów otrzymanych od Wnioskodawcy

- progresja PSA;
- rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego:
 - czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego – chemioterapia (TICT);
 - czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (TIAT);
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (TFSSE);
- jakość życia.

Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby

W badaniu *TALAPRO-2* pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła ocena rPFS wg BICR, w ramach którego testowano hipotezę *superiority*. Ocena rPFS wg IA stanowiła drugorzędowy punkt końcowy.

Analizę przeprowadzono dla daty odcięcia 3.10.2022 r. W przypadku rPFS mediana okresu obserwacji wynosiła 17,5 miesiąca w grupie TALA+ENZ i 16,8 miesiąca w grupie PBO+ENZ.

W badaniu obserwowano **istotną statystycznie** oraz **istotną klinicznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg BICR** w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PBO+ENZ w populacji chorych z HRRm. Wyniki badania wskazują na redukcję ryzyka rPFS o **55%** (HR=0,45).

W badaniu obserwowano także **istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS wg IA** w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PBO+ENZ w populacji chorych z HRRm. Wyniki badania wskazują na redukcję ryzyka progresji o **52%** (HR=0,48).

W przypadku punktu końcowego dotyczącego czasu do wystąpienia udokumentowanej progresji lub zgonu z dowolnej przyczyny po kolejnej zastosowanej terapii przeciwnowotworowej (rPFS2), obserwowano także **istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS2 wg IA** w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PBO+ENZ w populacji chorych z HRRm. Wyniki badania wskazują na redukcję ryzyka progresji o **43%** (HR=0,57).

Wytyczne FDA podkreślają, że najbardziej wiarygodną metodą wykazania skuteczności terapii jest wykazanie statystycznie istotnej poprawy (tj. wyższości, hipoteza *superiority*) w klinicznie znaczącym punkcie końcowym w randomizowanym kontrolowanym badaniu. Należy zwrócić uwagę, że rPFS jest klinicznie istotnym punktem końcowym, odzwierciedlającym przebieg choroby oraz medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Obecnie celem leczenia mCRPC jest przedłużenie przeżycia przy jednoczesnym utrzymaniu lub poprawie jakości życia. Dostępne dowody naukowe wskazują, że w przypadku chorych na mCRPC minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy. Biorąc pod uwagę, że w grupie TALA+ENZ mediana rPFS nie została osiągnięta (co jest równoznaczne z niewystąpieniem zdarzenia rPFS u co najmniej 50% chorych) interwencja badana wpływa na istotne klinicznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji radiologicznej [FDA 2018, Ocana 2011].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9.
Przeżycie wolne od progresji choroby

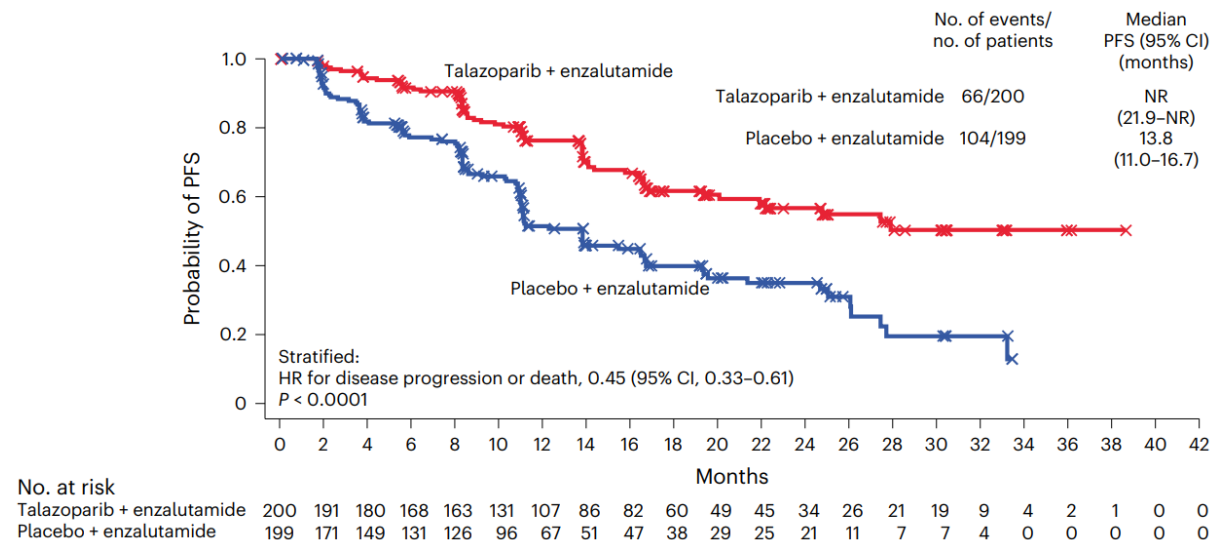
Badanie (publikacja)	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
rPFS wg BICR ¹⁵						
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	n/o (21,9; n/o)	200	13,8 (11,0; 16,7)	199	0,45 (0,33; 0,61)	TAK p<0,0001
rPFS wg IA						
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	n/o (30,3; n/o)	200	16,9 (13,9; 21,3)	199	0,48 (0,33; 0,67)	TAK p<0,0001
rPFS2 wg IA						
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	36,4 (36,4; n/o)	200	28,1 (24,5; n/o)	199	0,57 (0,39; 0,85)	TAK p=0,004

n/o – nie osiągnięto

¹⁵ w *Aneksie* przedstawiono niepublikowane wyniki analizy końcowej

Rysunek 5.

Krzywa prawdopodobieństwa dla rPFS wg BICR (chorzy z HRRm; kohorta 2), DCO 3.10.2022 r.



Źródło: Fizazi 2023

Wyniki w podgrupach były zasadniczo spójne z wynikami dla kohorty 2. Analiza podgrup wykazała, że w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ obserwowano m.in.:

- redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS o 80% (HR=0,20; 95% CI: 0,11; 0,36) u chorych z mutacją *BRCA*;
- redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS o 54% (HR=0,46; 95% CI: 0,31; 0,69) u chorych bez ABI lub DOC w wywiadzie (leczenie raka prostaty wrażliwego na kastrację);
- redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia rPFS o 43% (HR=0,57; 95% CI: 0,38; 0,86) u chorych w wieku ≥ 70 roku życia.

Różnica między grupami w przypadku większości analizowanych subpopulacji również wskazywała na istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PBO+ENZ.

Dodatkowe analizy podgrup dla rPFS wg BICR podsumowano w załączniku 13.1 (Rysunek 16 – dla podgrup uwzględniających charakterystykę demograficzną i kliniczną oraz Rysunek 17 – dla podgrup ze względu na obecny rodzaj mutacji).

6.2. Przeżycie całkowite

W badaniu *TALAPRO-2* ocena OS stanowiło drugorzędowy punkt końcowy.

Analizę przeprowadzono dla daty odcięcia 3.10.2022 r. W przypadku OS mediana okresu obserwacji wynosiła [REDACTED] miesiąca w grupie TALA+ENZ i [REDACTED] miesiąca w grupie PBO+ENZ.

Wyniki dla OS wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między TALA+ENZ a PBO+ENZ. Należy jednak podkreślić, że dla wskazanej daty odcięcia dane OS wciąż są niedojrzałe¹⁶. Mimo to wyniki badania wskazują na redukcję ryzyka zgonu o 31% (HR=0,69).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wytyczne FDA podkreślają, że najbardziej wiarygodną metodą wykazania skuteczności terapii jest wykazanie statystycznie istotnej poprawy (tj. wyższości, hipoteza *superiority*) w klinicznie znaczącym punkcie końcowym w randomizowanym kontrolowanym badaniu. Należy zwrócić uwagę, że OS jest klinicznie istotnym punktem końcowym, odzwierciedlającym przebieg choroby oraz medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Obecnie celem leczenia mCRPC jest przedłużenie przeżycia przy jednoczesnym utrzymaniu lub poprawie jakości życia. Wykazanie statystycznie istotnej poprawy przeżycia całkowitego można uznać za istotne klinicznie, jeśli profil toksyczności jest akceptowalny. Biorąc pod uwagę, że badanie *TALAPRO-2*, było kontrolowanym PBO badaniem RCT, a dla najdłuższej daty odcięcia wykazano istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad PBO+ENZ, należy uznać, że interwencja badana wpływa na istotne klinicznie wydłużenie przeżycia całkowitego [FDA 2018].

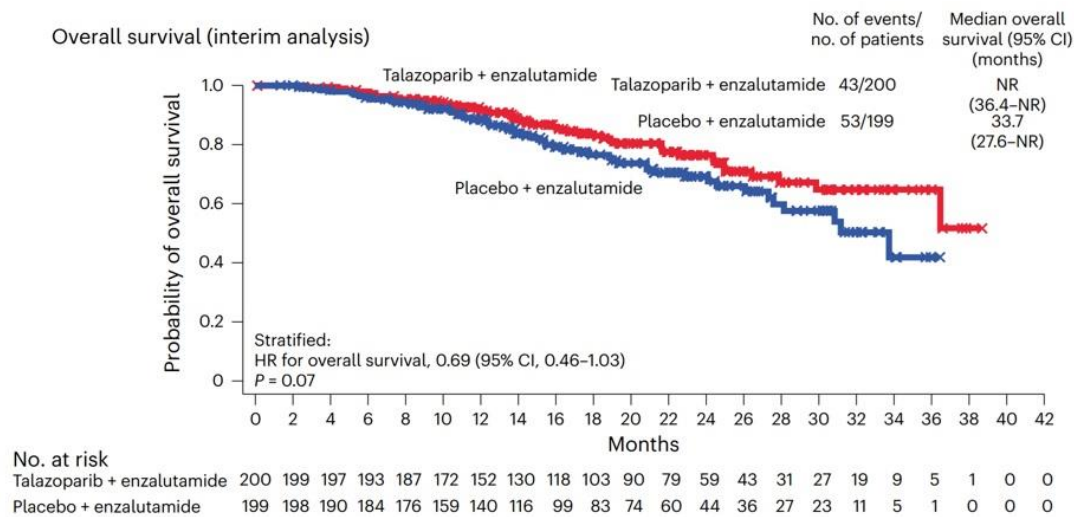
Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

¹⁶ Ze względu na niewielką liczbę zgonów w obu grupach, tj. 43 (21,5%) zgonu w grupie TALA+ENZ vs 53 (26,6%) zgonu w grupie PBO+ENZ wyniki OS były niedojrzałe. Należy natomiast zaznaczyć, że w *Aneksie* przedstawiono niepublikowane wyniki analizy końcowej [REDACTED]

Tabela 10.
Przeżycie całkowite

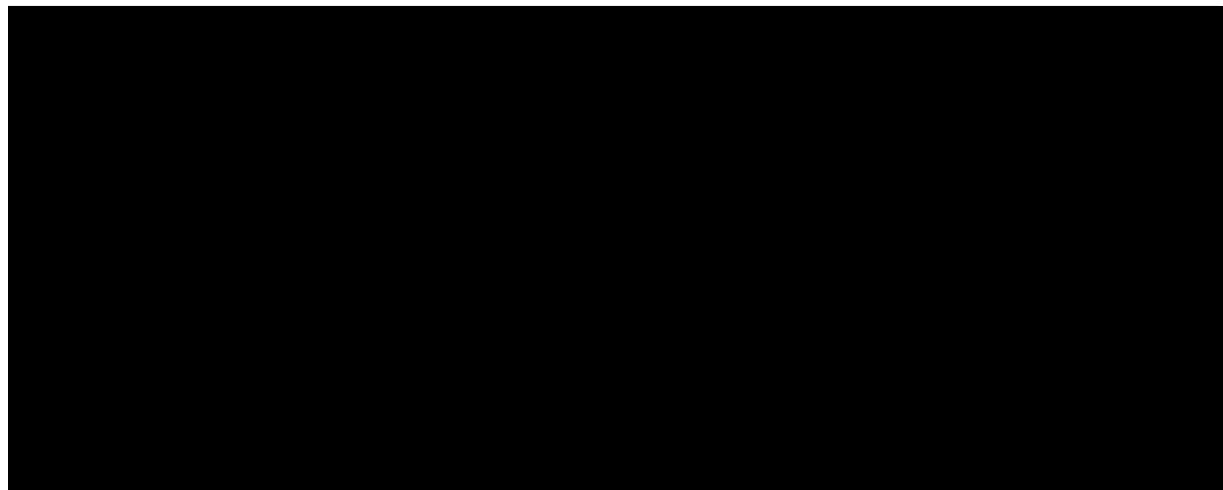
Badanie (publikacja)	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
OS – DCO 3.10.2022 r.						
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	n/o (36,4; n/o)	200	33,7 (27,6; n/o)	199	0,69 (0,46; 1,03)	NIE p=0,07
[REDACTED]						
TALAPRO-2 (CSR Cohort-2)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Rysunek 6.
Krzywa prawdopodobieństwa dla OS (chorzy z HRRm; kohorta 2), DCO 3.10.2022 r.



Źródło: Fizazi 2023

Rysunek 7.



6.3. Odpowiedź na leczenie

Uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie może stanowić dodatkowy element oceny rzeczywistej korzyści terapeutycznej. Standardem oceny odpowiedzi zarówno w badaniach klinicznych, jak i w praktyce klinicznej są kryteria RECIST 1.1, które umożliwiają jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi leczenie. Kryteria RECIST 1.1 są zalecaną metodą oceny odpowiedzi na leczenie w nowotworach litych [Płużański 2014, Raport HTAR-HTAA 2020].

6.3.1. Częstość występowania odpowiedzi na leczenie

W badaniu *TALAPRO-2* u chorych z mierzalnymi zmianami w obrębie tkanek miękkich, oceniano odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. W ramach odpowiedzi na leczenie oceniano następujące kategorie punktów końcowych:

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

Analizę przeprowadzono dla daty odcięcia 3.10.2022 r. W przypadku odpowiedzi na leczenie wg BICR w kohorcie 2 ocenie poddano łącznie 138 chorych z chorobą mierzalną na początku badania (73 w grupie TALA+ENZ oraz 65 w grupie PBO+ENZ).

W kohorcie 2 odpowiedź ORR wg BICR zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PBO+ENZ (67,1% vs 40,0%). Należy zauważyć, że wartość parametru NNT wyniosła 4 i świadczy o dużej sile interwencji. Oznacza, to bowiem, iż należy poddać 4 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby odpowiedź na leczenie (CR lub PR) wystąpiła u jednego dodatkowego chorego.

W publikacji nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla poszczególnych składowych odpowiedzi, parametry względne zostały obliczone poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie. Częstość występowania poszczególnych składowych odpowiedzi w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ wyniosła:

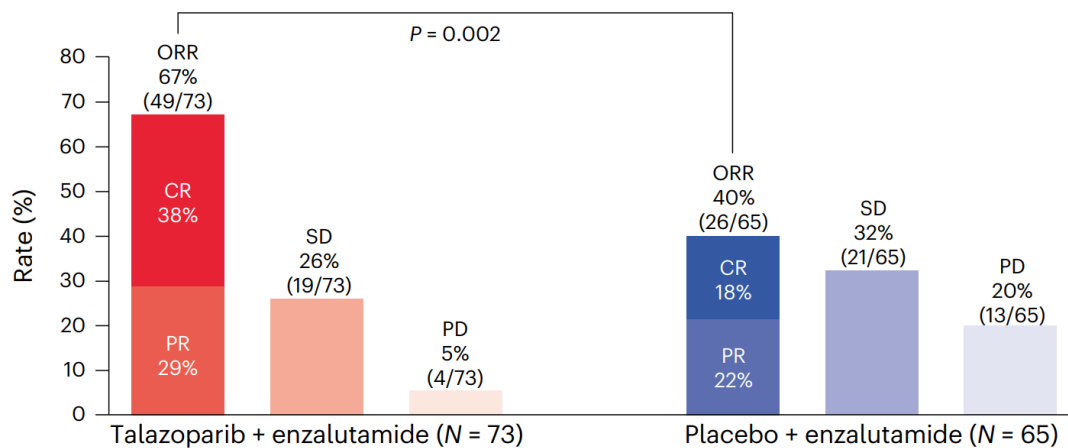
- dla CR odpowiednio 38,4% vs 18,5%;
- dla PR odpowiednio 28,8% vs 21,5%;
- dla SD odpowiednio 26,0% vs 32,3%;
- dla PD odpowiednio 5,5% vs 20,0%;

Należy podkreślić, że około 2-krotnie więcej chorych w grupie TALA+ENZ osiągnęło odpowiedź całkowitą w porównaniu do grupy PBO+ENZ, równocześnie przy ponad 3-krotnie mniejszym odsetku chorych z progresją choroby w grupie TALA+ENZ w porównaniu do grupy PBO+ENZ.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na rysunku i w tabeli poniżej.

Rysunek 8.
Odpowiedź na leczenie (chorzy z HRRm, kohorta 2)

Objective response



Źródło: Fizazi 2023

Tabela 11.
Odpowiedź na leczenie

Badanie (publikacja)	Odpowiedź	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Odpowiedź na leczenie wg BICR									
<i>TALAPRO-2 (Fizazi 2023)</i>	ORR	49 (67,1)	73	26 (40,0)	65	3,06 (1,53; 6,14)	0,27 (0,11; 0,43)	4 (3; 10)	TAK p=0,002
	CR	28* (38,4)		12* (18,5)		2,75 (1,25; 6,02)	0,20 (0,05; 0,35)	5 (3; 20)	Nie testowano
	PR	21* (28,8)		14* (21,5)		1,47 (0,68; 3,21)	0,07 (-0,07; 0,22)	n/d	Nie testowano
	SD	19 (26,0)		21 (32,3)		0,74 (0,35; 1,54)	-0,06 (-0,21; 0,09)	n/d	Nie testowano
	PD	4 (5,5)		13 (20,0)		0,23 (0,07; 0,75)	-0,15 (-0,26; -0,03)	7 (4; 34)	Nie testowano

*obliczono w oparciu o odsetki wskazane przez autorów

6.3.2. Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Wyniki wskazują, że odpowiedź na leczenie (CR lub PR) utrzymywała się dłużej u chorych leczonych TALA+ENZ w porównaniu do PBO+ENZ. Mediana DOR wyniosła odpowiednio 20,3 miesiąca vs 14,8 miesiąca.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Badanie (publikacja)	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
DOR wg BICR						
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	20,3 (12,2; n/o)	49	14,8 (6,6; 25,8)	26	Nie wskazano	Nie wskazano

6.4. Ocena PSA

Stężenie PSA jest parametrem, który nie wymaga monitorowania w długim okresie obserwacji, co więcej zmiany poziomu PSA korelują z OS. Wykazano, że zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości początkowych jest związane z obniżeniem ryzyka pogorszenia się jakości życia związanej ze zdrowiem.

6.4.1. Odpowiedź PSA

Redukcję PSA o co najmniej 50% względem wartości początkowej zgłaszano częściej u chorych leczonych TALA+ENZ niż w grupie PBO+ENZ (86,4% vs 62,8%). Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13.
Częstość występowania odpowiedzi PSA

Badanie (publikacja)	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
	n (%)	N	n (%)	N				
Częstość występowania odpowiedzi PSA – redukcja PSA o $\geq 50\%$								
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	171 (86,4)	198	125 (62,8)	199	3,75 (2,28; 6,17)	0,24 (0,15; 0,32)	5 (4; 7)	TAK $p < 0,0001$

6.4.2. Progresja PSA

W badaniu *TALAPRO-2* ocena czasu do progresji PSA (TTP PSA) stanowiła drugorzędowy punkt końcowy. Analizę przeprowadzono dla daty odcięcia 3.10.2022 r.

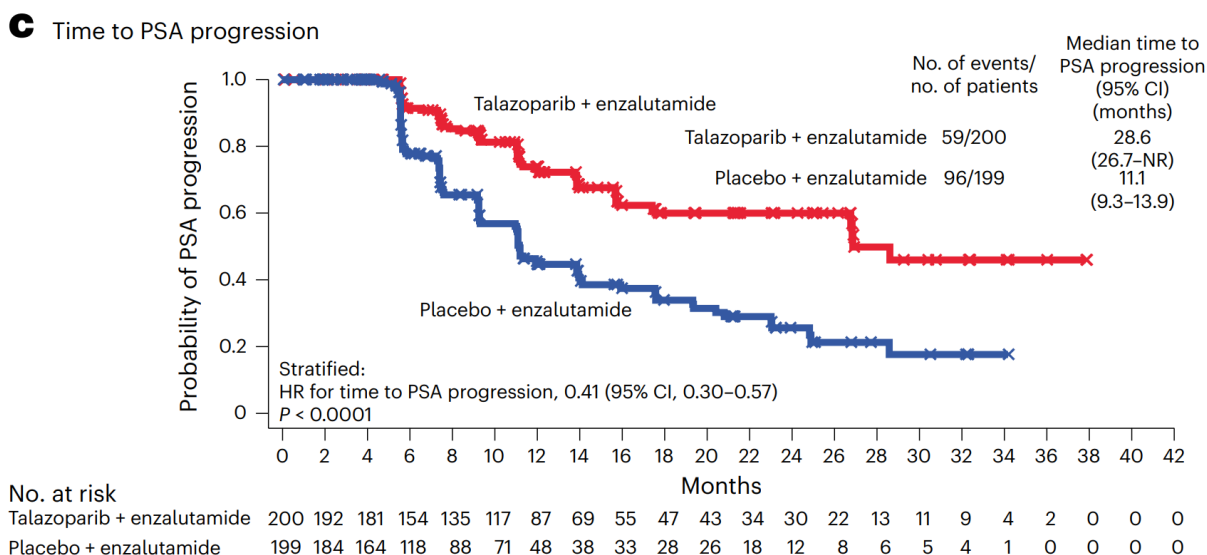
W badaniu obserwowano **istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia progresji PSA** w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PBO+ENZ w populacji chorych z HRRm. Wyniki badania wskazują na redukcję ryzyka progresji PSA o **59%** (HR=0,41).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14.
Czas do progresji PSA

Badanie (publikacja)	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
TTP PSA						
<i>TALAPRO-2</i> (<i>Fizazi 2023</i>)	28,6 (26,7; n/o)	200	11,1 (9,3; 13,9)	199	0,41 (0,30; 0,57)	TAK p<0,0001

Rysunek 9.
Krzywa prawdopodobieństwa dla progresji PSA (chorzy z HRRm; kohorta 2)



Źródło: *Fizazi 2023*

6.5. Rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego

Należy mieć na uwadze, że wskaźnik 5-letniego względnego przeżycia dla chorych z przerzutami odległymi utrzymuje się na poziomie około 30% [ACS 2023]. Podobnie, jak w przypadku większości nowotworów, czas przeżycia chorych na mCRPC skraca się wraz z każdą kolejną linią terapii [Shore 2021]. Dlatego tak istotna jest wysoka skuteczność terapii 1. linii mCRPC, która będzie skuteczna i pozwoli wydłużyć czas do rozpoczęcia kolejnej linii terapii.

6.5.1. Czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego – chemioterapia

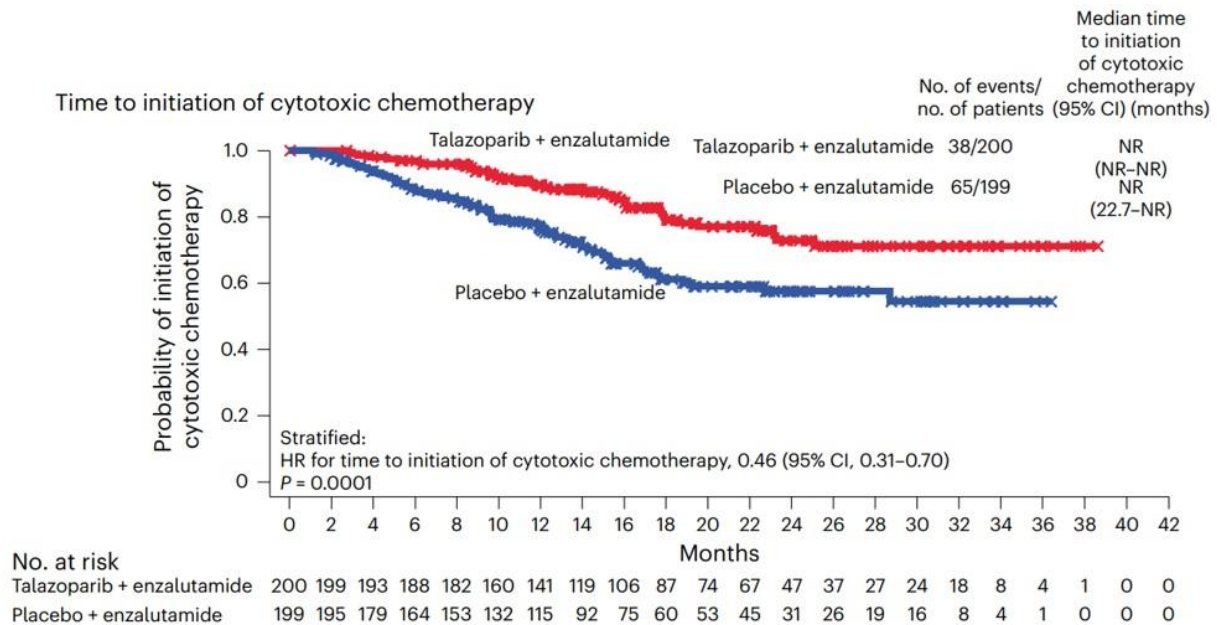
W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia TICT w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PBO+ENZ w populacji chorych z HRRm. Wyniki badania wskazują na redukcję ryzyka zdarzenia TICT o 54% (HR=0,46).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Czas do rozpoczęcia chemioterapii

Badanie (publikacja)	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
TICT						
<i>TALAPRO-2 (Fizazi 2023)</i>	n/o (n/o; n/o)	200	n/o (22,7; n/o)	199	0,46 (0,31; 0,70)	TAK p=0,0001

Rysunek 10.
Krzywa prawdopodobieństwa dla TICT (chorzy z HRRm; kohorta 2)



Źródło: Fizazi 2023

6.5.2. Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego

W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzenia TIAT w grupie TALA+ENZ w porównaniu z grupą PBO+ENZ w populacji chorych z HRRm. Wyniki badania wskazują na redukcję ryzyka zdarzenia TIAT o 60% (HR=0,40).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16.
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Badanie (publikacja)	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
TIAT						
TALAPRO-2 (Fizazi 2023, [redacted])	n/o (n/o; n/o)	200	18,8 (15,4; n/o)	199	0,40 ([redacted])	TAK p<0,0001

§dane od Wnioskodawcy

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

Wyniki dla TFSSE wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między TALA+ENZ a PBO+ENZ. Mimo to wyniki badania wskazują na przewagę TALA+ENZ względem grupy kontrolnej, z redukcją ryzyka zdarzenia TFSSE o 31% (HR=0,69).

Należy pamiętać, że powikłania kostne, tj. ból kości i patologiczne złamania, prowadzą do pogorszenia jakości życia i zwiększonych kosztów leczenia dla chorego oraz systemu opieki zdrowotnej. Ból związany z przerzutami do kości i inne powikłania kostne są ponadto związane ze skróceniem czasu przeżycia całkowitego. Tym samym, biorąc pod uwagę, że mediana TFSSE nie została osiągnięta (zdarzenie nie wystąpiło u co najmniej 50% chorych), terapia TALA+ENZ skutecznie opóźnia czas do wystąpienia istotnego klinicznie punktu końcowego jakim jest wystąpienie pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17.

Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Badanie (publikacja)	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
	Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
TFSSE						
<i>TALAPRO-2 (Fizazi 2023)</i>	n/o (33,9; n/o)	200	n/o (32,9; n/o)	199	0,69	NIE p=0,09

*dane od Wnioskodawcy

6.7. Jakość życia

W badaniu *TALAPRO-2*, wyniki zgłaszane przez chorych (PRO) dotyczące jakości życia stanowiły drugorzędowy punkt końcowy.

Jakość życia oceniano w oparciu o następujące kwestionariusze:

- natężenie bólu wg BPI-SF;
- EORTC QLQ-C30;
- EORTC QLQ-PR25.

Dla każdego kwestionariusza przedstawiono 2 rodzaje danych:

- szacowaną różnicę w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej (EMSD) między TALA+ENZ a PBO+ENZ;
- czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD).

Klinicznie znaczące pogorszenie wyników (dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-PR25) zdefiniowano jako średnią różnicę w wynikach wynoszącą ≥ 10 punktów w porównaniu z grupą otrzymującą PBO+ENZ.

Czas istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (dla kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EORTC QLQ-PR25) zdefiniowano jako czas od randomizacji do pogorszenia wyniku o ≥ 10 punktów, bez późniejszego pogorszenia o < 10 w stosunku do wartości początkowej.

Szczegóły przedstawiono w poniższych rozdziałach.

6.7.1. Zmiana wyników PRO

W celu oceny zmiany wyników PRO przedstawiono szacowaną różnicę między TALA+ENZ a PBO+ENZ w średniej zmianie wartości względem wartości początkowej (EMSD).

Zależnie od skali na poprawę wskazuje:

- EMSD < 0 w przypadku natężenia bólu wg BPI-SF;
- EMSD > 0 w przypadku EORTC QLQ-C30 dla aktywności lub funkcjonowania;
- EMSD < 0 w przypadku EORTC QLQ-C30 dla objawów;
- EMSD > 0 w przypadku EORTC QLQ-PR25 dla aktywności lub funkcjonowania;
- EMSD < 0 w przypadku EORTC QLQ-PR25 dla objawów.

Natężenie bólu wg BPI-SF

W kohorcie 2 EMSD natężenia bólu wg skali BPI-SF wskazuje na przewagę TALA+ENZ z istotną statystycznie, większą średnią redukcją wyniku, w porównaniu z grupą PBO+ENZ we wszystkich ocenianych domenach.

EORTC QLQ-C30

W kohorcie 2 EMSD dla globalnej oceny jakości życia wskazuje, że chorzy leczeni TALA+ENZ osiągnęli lepsze wyniki w porównaniu z PBO+ENZ, chociaż różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W przypadku skal funkcjonalnych dotyczących funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego i poznawczego oraz skali dotyczącej bólu wartość EMSD wskazuje na przewagę TALA+ENZ nad PBO+ENZ. Różnica między grupami była istotna statystycznie.

Dla pozostałych skal ocenianych w ramach kwestionariusza EORTC QLQ-C30 nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy, przy czym wartość EMSD wskazywała na przewagę TALA+ENZ nad PBO+ENZ również w przypadku funkcjonowania dotyczącego roli i funkcjonowania społecznego (EMSD >0) oraz w przypadku mniejszego obciążenia objawami obejmującymi bezsenność, zaparcia i problemy finansowe (EMSD <0).

Różnica między grupami, zarówno w zakresie globalnej oceny jakości życia, jak i w dla poszczególnych skal dotyczących funkcjonowania i objawów nie była istotna klinicznie. Klinicznie znaczące pogorszenie zdefiniowano jako średnią różnicę w wynikach wynoszącą ≥ 10 punktów w porównaniu z grupą otrzymującą PBO+ENZ.

EORTC QLQ-PR25

[Redacted text block]

Różnica między grupami dla żadnej ze skal dotyczących funkcjonowania i objawów nie była istotna klinicznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18.
Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia

Badanie (publikacja)	Domena	TALA+ENZ		PBO+ENZ		EMSD (95% CI)	IS
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
Natężenie bólu wg BPI-SF (EMSD <0 oznacza poprawę)							
TALAPRO-2 (ab_Jones 2023)	Najgorsze natężenie bólu	b/d	197	b/d	197	-0,6 (-0,9; -0,3)	TAK
TALAPRO-2 (ab_Jones 2023)	Wskaźnik uciążliwości dolegliwości bólowych	b/d		b/d		-0,6 (-0,9; -0,3)	TAK
	Ogólna aktywność	b/d		b/d		-0,6 (-1; -0,3)	TAK
	Nastrój	b/d		b/d		-0,6 (-0,9; -0,2)	TAK
	Zdolność chodzenia	b/d		b/d		-0,7 (-1; -0,4)	TAK
	Spacer w normalnym tempie	b/d		b/d		-0,6 (-1; -0,3)	TAK
	Relacje	b/d		b/d		-0,4 (-0,7; -0,1)	TAK
	Sen	b/d		b/d		-0,6 (-0,9; -0,3)	TAK
	Odczucie radości z życia	b/d		b/d		-0,5 (-0,9; -0,2)	TAK
EORTC QLQ-C30 (EMSD >0 dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę; EMSD <0 dla objawów oznacza poprawę)							
TALAPRO-2 (ab_Fay 2023)	Ogólna ocena jakości życia	-3,6 (-5,9; -1,4)	197	-4,9 (-7,3; -2,6)	197	1,3 (-2,0; 4,5)	NIE p=0,447
	Funkcjonowanie fizyczne	-3,5 (-5,5; -1,5)		-7,3 (-9,4; -5,2)		3,8 (0,9; 6,7)	TAK p=0,010
	Funkcjonowanie dotyczące roli	-4,5 (-7,1; -1,9)		-6,6 (-9,3; -3,9)		2,1 (-1,7; 5,8)	NIE p=0,276
	Funkcjonowanie emocjonalne	-0,3 (-2,4; 1,8)		-3,5 (-5,7; -1,3)		3,2 (0,2; 6,2)	TAK p=0,038
	Funkcjonowanie poznawcze	-5,6 (-7,9; -3,4)		-9,1 (-11,5; -6,8)		3,5 (0,3; 6,7)	TAK p=0,034
	Funkcjonowanie społeczne	-5,6 (-7,9; -3,4)		-6,2 (-8,6; -3,8)		0,6 (-2,7; 3,9)	NIE p=0,730
[Redacted]	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	■	■		■		[Redacted]	■

Badanie (publikacja)	Domena	TALA+ENZ		PBO+ENZ		EMSD (95% CI)	IS
		Średnia (95% CI)	N	Średnia (95% CI)	N		
[Redacted]	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
EORTC QLQ-PR25 (EMSD >0 dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę; EMSD <0 dla objawów oznacza poprawę)							
[Redacted]	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■	■	■	■	[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■
	[Redacted]	■		■		[Redacted]	■

§ dane od Wnioskodawcy

6.7.2. Czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników PRO

Natężenie bólu wg BPI-SF

Mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) nie została osiągnięta w żadnej z grup. Ryzyko istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników w grupie TALA+ENZ było o 42,5% niższe niż w grupie PBO+ENZ, jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie przewagę interwencji badanej względem ENZ w przypadku domen dotyczących ogólnej aktywności i zdolności chodzenia.

EORTC QLQ-C30

U chorych leczonych TALA+ENZ mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) globalnej oceny jakości życia była znacznie dłuższa w porównaniu do grupy PBO+ENZ (27,1 mies. vs 19,3 mies.). Różnica między grupami była istotna statystycznie, a terapia TALA+ENZ wiązała się z mniejszym o ok. 31% ryzykiem wystąpienia istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników globalnej oceny jakości życia.

EORTC QLQ-PR25

U chorych leczonych TALA+ENZ mediana czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) dotyczących objawów ze strony układu moczowego nie została osiągnięta natomiast w grupie PBO+ENZ wynosiła 30,2 mies. Różnica między grupami była istotna statystycznie, a terapia TALA+ENZ wiązała się z mniejszym o ok. 44% ryzykiem wystąpienia istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia dotyczących objawów ze strony układu moczowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.

Czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników

Badanie (publikacja)	Domena	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
Natężenie bólu wg BPI-SF							
TALAPRO-2 (ab_Jones 2023)	Najgorsze natężenie bólu		197		197	0,575 (0,33; 1,01)	NIE
TALAPRO-2 (ab_Jones 2023)	Wskaźnik uciążliwości dolegliwości bólowych	b/d		b/d		0,594 (0,33; 1,07)	NIE
	Ogólna aktywność	b/d		b/d		0,638 (0,41; 0,99)	TAK
	Nastroj	b/d		b/d		0,629 (0,39; 1,02)	NIE
	Zdolność chodzenia	b/d		b/d		0,617 (0,4; 0,96)	TAK
	Spacer w normalnym tempie	b/d		b/d		0,786 (0,49; 1,26)	NIE

Badanie (publikacja)	Domena	TALA+ENZ		PBO+ENZ		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [m-ce]	N	Mediana (95% CI) [m-ce]	N		
	Relacje	b/d		b/d		0,726 (0,45; 1,18)	NIE
	Sen	b/d		b/d		0,823 (0,51; 1,32)	NIE
	Odczucie radości z życia	b/d		b/d		0,757 (0,48; 1,21)	NIE
EORTC QLQ-C30							
<i>TALAPRO-2</i> (<i>ab_Fay 2023,</i> [redacted])	Ogólna ocena jakości życia	27,1 ([redacted])	197	19,3 ([redacted])	197	0,69 (0,49; 0,97)	TAK p=0,032
EORTC QLQ-PR25							
<i>TALAPRO-2</i> (<i>ab_Fay 2023,</i> [redacted])	Objawy związane z układem moczowym	n/o ([redacted])	197	30,2 ([redacted])	197	0,56 (0,34; 0,93)	TAK p=0,022

§dane od Wnioskodawcy

7. Ocena bezpieczeństwa TALA+ENZ vs PBO+ENZ

Profil bezpieczeństwa talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem oceniono na podstawie randomizowanego badania *TALAPRO-2*, w którym przedstawiono efekt zastosowania talazoparybu jako terapii dodanej do aktywnego leczenia enzalutamidem.

Podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji wnioskowanej, tj. chorych na mCRPC z obecnością HRRm. W raporcie omówiono wyniki dla kohorty 2.

Dane przedstawiono dla DCO: 3.10.2022 r.¹⁷ Mediana okresu obserwacji w przypadku analizy bezpieczeństwa wynosiła 15,4 miesiąca w grupie TALA+ENZ oraz 12,9 miesiąca w grupie PBO+ENZ. Mediana okresu leczenia w grupie TALA+ENZ wynosiła natomiast 14,6 miesiąca dla TALA i 14,7 miesiąca dla ENZ, natomiast w grupie PBO+ENZ wynosiła 12,0 miesiąca dla PBO i 12,1 miesiąca dla ENZ.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- profil bezpieczeństwa ogółem;
- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TESAE);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia związane z leczeniem (TR-TEAE);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z leczeniem (TR-AESI);
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) specyficzne dla TALA;
- zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania związane z leczeniem (TR-AESI) specyficzne dla TALA;
- cytopenie wg PT/CTCAE;
- zdarzenia związane z układem kostnym.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

¹⁷ W *Aneksie* przedstawiono niepublikowane wyniki 

7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Wyniki dotyczące częstości występowania głównych kategorii raportowanych zdarzeń w badaniu TALAPRO-2 w kohorcie 2 podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TEAE o dowolnym stopniu nasilenia** była podobna w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (99,0% vs 96,0%);
- częstość występowania **TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (67,7% vs 39,7%);
- częstość występowania **TEAE o 5. stopniu nasilenia** była podobna w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (1,5% vs 2,5%), co istotne żadne TEAE o 5. stopniu nasilenia w żadnej z grup leczenia nie zostało uznane za związane z leczeniem;
- częstość występowania **TR-TEAE o dowolnym stopniu nasilenia** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (90,9% vs 72,4%);
- częstość występowania **TR-TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (53,0% vs 14,1%);
- częstość występowania **TESAE** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (30,3% vs 20,1%);
- częstość występowania **TR-TESAE** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (13,6% vs 0,0%);



- częstość występowania **TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu** była podobna w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (1,5% vs 2,5%).

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS [^]
		n (%)	N	n (%)	N				
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	TEAE prowadzące do wstrzymania przyjmowania dawki TALA/PBO	114 (57,8)		34 (17,1)		6,59 (4,14; 10,48)	0,40 (0,32; 0,49)	2 (2; 3)	TAK
	TEAE prowadzące do wstrzymania przyjmowania dawki ENZ	67 (33,8)		31 (15,6)		2,77 (1,71; 4,49)	0,18 (0,10; 0,27)	5 (3; 10)	TAK
	TEAE prowadzące do redukcji dawki TALA/PBO	103 (52,0)		11 (5,5)		18,53 (9,49; 36,17)	0,46 (0,39; 0,54)	2 (1; 2)	TAK
	TEAE prowadzące do redukcji dawki ENZ	28 (14,1)		12 (6,0)		2,57 (1,27; 5,21)	0,08 (0,02; 0,14)	12 (7; 50)	TAK
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia TALA/PBO	20 (10,1)		14 (7,0)		1,48 (0,73; 3,03)	0,03 (-0,02; 0,09)	n/d	NIE
	TEAE prowadzące do przerwania leczenia ENZ	15 (7,6)		14 (7,0)		1,08 (0,51; 2,31)	0,01 (-0,05; 0,06)	n/d	NIE

*PT/CTCAE – zdarzenie kodowane wg międzynarodowego słownika terminologii medycznej MedDRA wersja 25.0 ,odpowiadające „zalecanemu terminowi” (PT) według MedDRA, ze wskazaniem najwyższego stopnia nasilenia określonym wg CTCAE wersja 4.03

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

7.2. Zgony

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Co istotne, w żadnej z grup nie odnotowano
zgonu wynikającego z toksyczności zastosowanej terapii. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 21.
Częstość występowania zgonów

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS [^]
		n (%)	N	n (%)	N			
Zgon								
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Zgon z powodu toksyczności leczenia	0 (0,0)	[Redacted]	0 (0,0)	[Redacted]	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

7.3. TESAЕ

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

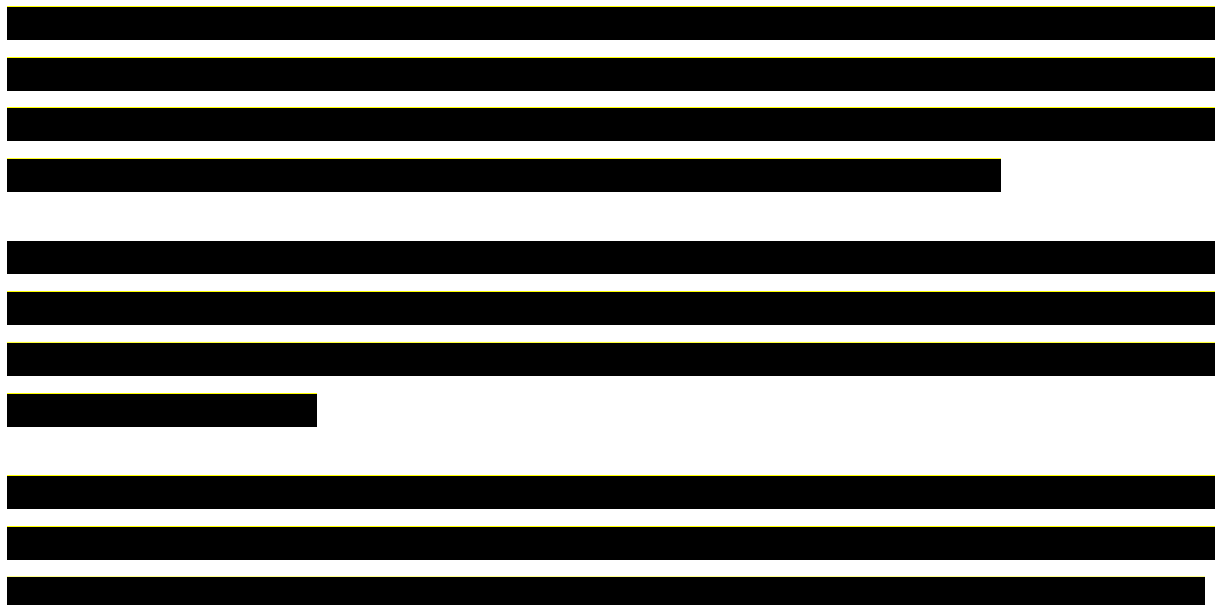
Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]										
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

7.4. TR-TEAE

The table content is completely redacted with black bars, obscuring all data and text within the table structure.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

7.5. TEAE

W badaniu *TALAPRO-2* w kohorcie 2 najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia w grupie TALA+ENZ były niedokrwistość (64,6%), zmęczenie (33,3%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (32,3%), a w grupie PBO+ENZ – zmęczenie (26,6%), ból pleców (22,1%) i ból stawów (22,1%).

Z kolei najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia o ≥ 3 . stopniu nasilenia w grupie TALA+ENZ były niedokrwistość (40,9%) i zmniejszenie liczby neutrofilii (18,7%), a w grupie PBO+ENZ – nadciśnienie (8,0%) i niedokrwistość (4,5%).

Ogólnie TR-TEAE o dowolnym i o 3. lub wyższym stopniu nasilenia zgłaszano częściej u chorych leczonych TALA+ENZ w porównaniu z PBO+ENZ.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 24.
Częstość występowania najczęstszych ($\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup) TEAE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Niedokrwistość	Dowolny	128 (64,6)	198	31 (15,6)	199	9,91 (6,12; 16,04)	0,49 (0,41; 0,57)	NNH=2 (1; 2)	TAK
		≥ 3 .	81 (40,9)		9 (4,5)		14,62 (7,07; 30,21)	0,36 (0,29; 0,44)	NNH=2 (2; 3)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Zmniejszony apetyt	Dowolny	40 (20,2)	198	28 (14,1)	199	1,55 (0,91; 2,62)	0,06 (-0,01; 0,14)	n/d	NIE
		≥ 3 .	2 (1,0)		2 (1,0)		1,01 (0,14; 7,21)	0,00 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Zawroty głowy	Dowolny	20 (10,1)	198	15 (7,5)	199	1,38 (0,68; 2,78)	0,03 (-0,03; 0,08)	n/d	NIE
		≥ 3 .	1 (0,5)		2 (1,0)		0,50 (0,04; 5,56)	-0,00 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Ból głowy	Dowolny	12 (6,1)		22 (11,1)		0,52 (0,25; 1,08)	-0,05 (-0,10; 0,0049)	n/d	NIE
		≥ 3 .	0 (0,0)		1 (0,5)		0,14 (0,00; 6,85)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Nadciśnienie	Dowolny	36 (18,2)	198	38 (19,1)	199	0,94 (0,57; 1,56)	-0,01 (-0,09; 0,07)	n/d	NIE
		≥ 3 .	16 (8,1)		16 (8,0)		1,01 (0,49; 2,07)	0,00 (-0,05; 0,05)	n/d	NIE
	Uderzenia gorąca	Dowolny	23 (11,6)		28 (14,1)		0,80 (0,44; 1,45)	-0,02 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		≥ 3 .	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Nudności	Dowolny	41 (20,7)	198	34 (17,1)	199	1,27 (0,77; 2,10)	0,04 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
		≥ 3 .	3 (1,5)		1 (0,5)		3,05 (0,31; 29,54)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zaparcie	Dowolny	26 (13,1)		33 (16,6)		0,76 (0,44; 1,33)	-0,03 (-0,10; 0,04)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
	Biegunka	≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Dowolny	24 (12,1)		22 (11,1)		1,11 (0,60; 2,05)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d	NIE
		≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Ból pleców	Dowolny	39 (19,7)	198	44 (22,1)	199	0,86 (0,53; 1,40)	-0,02 (-0,10; 0,06)	n/d	NIE
		≥3.	3 (1,5)		2 (1,0)		1,52 (0,25; 9,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Ból stawów	Dowolny	25 (12,6)		44 (22,1)		0,51 (0,30; 0,87)	-0,09 (-0,17; -0,02)	NNT=12 (6; 50)	TAK
		≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Zmęczenie	Dowolny	66 (33,3)	198	53 (26,6)	199	1,38 (0,89; 2,12)	0,07 (-0,02; 0,16)	n/d	NIE
		≥3.	3 (1,5)		2 (1,0)		1,52 (0,25; 9,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE
	Astenia	Dowolny	31 (15,7)		29 (14,6)		1,09 (0,63; 1,89)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
		≥3.	4 (2,0)		0 (0,0)		7,54 (1,05; 53,94)	0,02 (-0,0016; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Zmniejszenie liczby neutrofilii	Dowolny	64 (32,3)	198	13 (6,5)	199	6,83 (3,62; 12,91)	0,26 (0,18; 0,33)	NNH=3 (3; 5)	TAK
		≥3.	37 (18,7)		2 (1,0)		22,64 (5,37; 95,35)	0,18 (0,12; 0,23)	NNH=5 (4; 8)	TAK
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	Dowolny	49 (24,7)		5 (2,5)		12,76 (4,96; 32,82)	0,22 (0,16; 0,29)	NNH=4 (3; 6)	TAK
		≥3.	14 (7,1)		1 (0,5)		15,07 (1,96; 115,71)	0,07 (0,03; 0,10)	NNH=14 (10; 33)	TAK
	Zmniejszenie liczby białych krwinek	Dowolny	37 (18,7)		15 (7,5)		2,82 (1,49; 5,33)	0,11 (0,05; 0,18)	NNH=9 (5; 20)	TAK
		≥3.	11 (5,6)		0 (0,0)		7,82 (2,36; 25,90)	0,06 (0,02; 0,09)	NNH=16 (11; 50)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH/NNT (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N				
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach										
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Upadek	Dowolny	26 (13,1)	198	24 (12,1)	199	1,10 (0,61; 2,00)	0,01 (-0,05; 0,08)	n/d	NIE
		≥3.	4 (2,0)		3 (1,5)		1,35 (0,30; 6,10)	0,01 (-0,02; 0,03)	n/d	NIE

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

7.6. AESI

W badaniu TALAPRO-2 w ramach zdarzeń niepożądanych ocenie poddane zostały także zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania, które są specyficzne dla TALA i obejmują takie zdarzenia niepożądane jak:

- ostra białaczka szpikowa (AML) i zespół mielodysplastyczny (MDS);
- drugi pierwotny nowotwór (inny niż hematologiczny);
- zapalenie płuc;
- zdarzenia zatorowe i zakrzepowe oraz naczyniowe.

W żadnej z grup nie zgłoszono przypadków AML i MDS.























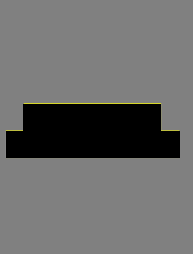





































[Redacted text block]

Zdarzenia zatorowe i zakrzepowe oraz naczyniowe zgłaszano rzadko i z podobną częstością w obu grupach. Zdarzenia zatorowe i zakrzepowe, naczyniowe ogółem zgłoszono u 3,5% w TALA+ENZ vs 1,0% w PBO+ENZ dla dowolnego stopnia nasilenia [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N			
									
									
									
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Ostra białaczka szpikowa (AML)	Dowolny	0 (0,0)	198	0 (0,0)	199	Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
	Zespół mielodysplastyczny (MDS)	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,00 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia naczyniowe									
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Zdarzenia zatorowe i zakrzepowe, naczyniowe	Dowolny	7 (3,5)	198	2 (1,0)	199	3,61 (0,74; 17,60)	0,03 (-0,0039; 0,05)	NIE
TALAPRO-2 (blacked out)									
TALAPRO-2 (Fizazi 2023)	Zatorowość płucna	Dowolny	4 (2,0)	198	2 (1,0)	199	2,03 (0,37; 11,22)	0,01 (-0,01; 0,03)	NIE
		≥3.	3 (1,5)		2 (1,0)		1,52 (0,25; 9,17)	0,01 (-0,02; 0,03)	NIE
				198		199			
									
									
									
									
									

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

7.7. TR-AESI



Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 26.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N			
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

7.8. Cytopenie wg PT/CTCAE



Należy zwrócić uwagę, że inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) stanowią grupę leków przeciwnowotworowych, których znanym działaniem niepożądanym są zaburzenia hematologiczne [Bowling 2023, Maiorano 2023].

Talazoparyb jest inhibitorem dwóch enzymów PARP, tj. PARP1 i PARP2. Enzymy PARP są elementem szlaków sygnalizacyjnych odpowiedzi komórkowej na uszkodzenie DNA, w tym naprawy DNA, transkrypcji genów i śmierci komórki. Inhibitory PARP wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP (tzw. *PARP trapping*), ponieważ białko PARP związane z inhibitorem PARP jest związane z uszkodzonym DNA, uniemożliwiając w ten sposób naprawę, replikację i transkrypcję DNA, tym samym powodując apoptozę i/lub śmierć komórki [ChPL Talzenna®].

Dostępne dowody sugerują, że to właśnie blokowanie PARP odpowiada za zwiększoną częstość występowania zaburzeń hematologicznych podczas stosowania inhibitorów PARP. Zahamowanie aktywności PARP przez inhibitor PARP powoduje, że białko PARP pozostaje ściśle związane z uszkodzonym DNA, tym samym uniemożliwia udział tego białka w innych procesach, prowadząc m.in. do zahamowania czynności szpiku i w konsekwencji do wystąpienia niedokrwistości, neutropenii czy małopłytkowości (przykładowo białko PARP-2 może brać udział w erytropoezie, a więc jego inhibicja może prowadzić do częstszego występowania niedokrwistości). Warto jednak nadmienić, że dostępne dowody wskazują, że podobnie jak w przypadku innych podtypów nowotworów, w mCRPC hematologiczne zdarzenia niepożądane zwykle pojawiają się wcześniej po rozpoczęciu leczenia inhibitorami

PARP i ustępują po kilku miesiącach, choć obecnie nie zidentyfikowano wyjaśnienia tego zjawiska [ChPL Talzena®, Bowling 2023, Maiorano 2023].

W badaniu *TALAPRO-2* hematologiczne działania niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia TALA (mediana 3,3 mies. w przypadku niedokrwistości oraz 2,3 mies. w przypadku neutropenii i małopłytkowości) i zwykle ustępowały w pierwszym miesiącu. Niedokrwistość była jedną z głównych przyczyn wstrzymania leczenia, zmniejszenia dawki i zaprzestania leczenia. Warto zauważyć, że duże obciążenie chorobami kości, które często charakteryzuje chorych na mCRPC, wcześniejsze leczenie lekami działającymi toksycznie na szpik kostny, takimi jak taksany, podeszły wiek w chwili rozpoznania oraz choroby współistniejące mogą przyczyniać się do wystąpienia i nasilenia niedokrwistości i innych hematologicznych zdarzeń niepożądanych u tych chorych. Zgodnie z zaleceniami FDA i innych towarzystw, u wszystkich chorych rozpoczynających stosowanie inhibitorów PARP należy wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w miesiącu [Maiorano 2023].

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 27.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS [^]	
			n (%)	N	n (%)	N					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]				
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]				

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

7.9. Zdarzenia związane z układem kostnym



The table content is completely redacted with black bars.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 28.

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	TALA+ENZ		PBO+ENZ		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS [^]
			n (%)	N	n (%)	N			
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		
	[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		[Redacted]		

[^]istotność określona w oparciu o przedział ufności parametru RD; autorzy badania nie przedstawili p-wartości, ani nie przeprowadzili testowania statystycznego dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa

8. Wyniki analizy MAIC

Na etapie przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które umożliwiłyby wykonanie porównania pośredniego TALA+ENZ z ABI poprzez wspólną referencję (ENZ).

[Redacted text block]

Szczegółową ocenę badań włączonych do analizy przedstawiono w rozdziałach 5. oraz 13.6.

8.1. Metodyka MAIC

[Redacted text block]

Wymienione kategorie punktów końcowych są istotne klinicznie, bowiem dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji. U chorych z zaawansowanymi guzami litymi z przerzutami minimalna istotna klinicznie zmiana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby wynosi ok. 4-6 miesięcy. Co więcej, dostępne dowody potwierdzają związek pomiędzy rPFS i OS w grupie chorych na raka gruczołu krokowego po wycięciu przerzutów. Na podstawie badań klinicznych potwierdzono wpływ PFS na OS tzn. jeśli leczenie wpływa na opóźnienie postępu choroby, przekłada się to na dłuższe ogólne przeżycie chorych. Co więcej, zgon (w kontekście OS) stanowi jednoznaczny punkt końcowy, a jego interpretacja nie podlega błędowi [Ocana 2011, Raport HTAR-HTAA 2020].

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 29.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	PROpel	[Redacted]	[Redacted]

Analiza MAIC stanowi metodę pośredniego porównania po korekcie o różnice w charakterystyce populacji – dopasowaniu populacji. Celem MAIC jest zniesienie heterogeniczności klinicznej wynikającej z różnic w charakterystyce populacji w badaniach włączonych do porównania pośredniego. Zniesienie heterogeniczności badań ma na celu wiarygodniejsze porównanie interwencji względem komparatora. W przeciwieństwie do

klasycznego porównania pośredniego wykorzystującego zagregowane dane z publikacji badań, metoda MAIC wymaga dostępu do danych indywidualnych pacjentów (IPD), przynajmniej dla jednej z porównywanych interwencji. Na podstawie tych danych wykonuje się ważenie efektu interwencji tak, aby określić jaki wynik zdrowotny powinien być uzyskany w populacji badania z ramienia komparatora [AOTMiT 2019].

[REDACTED]

[REDACTED]

Dokument techniczny NICE dotyczący dostosowania populacji wskazuje, że należy dokładnie rozważyć wybór zmiennych, które mają zostać dopasowane, ponieważ włączenie zbyt wielu zmiennych zmniejszy efektywną wielkość próby, zaburzy precyzję oszacowania, a nieuwzględnienie istotnych zmiennych może spowodować błędne oszacowania. Dopasowanie populacji wg czynników prognostycznych i modyfikatorów efektu za pomocą ważenia wyniku skłonności (ang. *propensity score weighting*) powoduje redukcję błędów systematycznych tylko w sytuacji, gdy nie istnieją inne nieobserwowane lub niekontrolowane modyfikatory efektu [NICE 2013].

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Tabela 31.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8.2. Dane wejściowe

[Redacted text]

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

Tabela 32.

[Redacted table header]

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

[Redacted table footer]

8.3. Wyniki analizy

[Redacted text]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

8.3.1. Analiza podstawowa

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Tabela 33.

[Redacted text block]

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

Rysunek 11.



Rysunek 12.



8.3.2. Analiza eksploracyjna



Poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki.

Rysunek 13.



Rysunek 14.



9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa i ocena stosunku korzyści do ryzyka

9.1. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- *ChPL Talzenna*®;
- *FDA 2024*;
- dane ze strony internetowej *ADRReports* [ADRReports 2024];
- dane ze strony internetowej WHO UMC [WHO UMC 2024].

9.1.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

9.1.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U chorych leczonych TALA obserwowano zahamowanie czynności szpiku objawiające się niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością. Nie należy rozpoczynać stosowania TALA, dopóki u chorego nie zmniejszy się do akceptowalnego poziomu (czyli do co najwyżej 1. stopnia) objawy toksyczności hematologicznej spowodowanej wcześniejszym leczeniem. U chorych leczonych TALA należy zastosować środki ostrożności w postaci rutynowego monitorowania parametrów hematologicznych i objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z niedokrwistością, leukopenią/neutropenią i (lub) małopłytkowością. W przypadku wystąpienia powyższych zdarzeń niepożądanych zaleca się modyfikację dawki (zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania produktu). W stosownych przypadkach można zastosować leczenie wspomagające, które może obejmować przetoczenia krwi i (lub) płytek krwi lub bez niej i (lub) podawanie czynników pobudzających tworzenie kolonii.

Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa

U chorych, którzy otrzymywali inhibitory polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP), w tym TALA zgłaszano przypadki zespołu mielodysplastycznego (MDS)/ostrej białaczki szpikowej (AML). Ogólnie w badaniach klinicznych przypadki MDS/AML zgłoszono u <1% chorych z nowotworem litym leczonych TALA. Do potencjalnych czynników przyczyniających się do rozwoju MDS/AML należą: wcześniejsza chemioterapia oparta na związkach platyny, leczenie innymi produktami leczniczymi uszkodzającymi DNA lub radioterapia. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta należy oznaczyć morfologię krwi i powtarzać ją co miesiąc w kierunku objawów toksyczności hematologicznej podczas leczenia. W przypadku potwierdzenia MDS/AML leczenie TALA należy przerwać.

Żylnie zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U chorych z mCRPC, u których stosowano TALA w skojarzeniu z ENZ, obserwowano większą częstość żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych niż u chorych, u których stosowano ENZ w monoterapii. Chorych należy monitorować pod kątem klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żył głębokich i zatorowości płucnej oraz leczyć zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.

Antykoncepcja u kobiet w wieku rozrodczym

Talazoparyb wykazywał działanie klastogenne w badaniu aberracji chromosomowych w warunkach *in vitro* w ludzkich limfocytach krwi obwodowej oraz w teście mikrojąderkowym *in vivo* na szpiku kostnym u szczurów, ale nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames. Talazoparyb może mieć szkodliwy wpływ na płód po podaniu kobietom podczas ciąży. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny zająć w ciążę podczas leczenia TALA, i w momencie rozpoczęcia leczenia nie powinny być w ciąży. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich kobiet w wieku rozrodczym należy wykonać test ciążowy. W trakcie leczenia TALA i przez co najmniej 7 miesięcy po jego zakończeniu konieczne jest stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji u kobiet. Ponieważ nie zaleca się stosowania hormonalnej antykoncepcji u pacjentów z rakiem piersi, należy stosować dwie niehormonalne oraz uzupełniające się metody antykoncepcji. Mężczyzn, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym lub partnerki w ciąży, należy poinformować o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji (nawet po zabiegu wazektomii) w trakcie leczenia TALA i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu jego ostatniej dawki.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Talzenna® u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na zarodek i płód. Produkt leczniczy Talzenna® może powodować uszkodzenia płodu, jeśli będzie podawany kobietom w ciąży. Nie jest zalecany do stosowania podczas ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Nie wiadomo ponadto, czy TALA przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć ryzyka dla dzieci karmionych piersią, dlatego podczas leczenia TALA i przez co najmniej 1 miesiąc po podaniu jego ostatniej dawki nie zaleca się karmienia piersią. Brak jest jakichkolwiek informacji na temat wpływu na płodność pacjentów. Opierając się na stwierdzonych w badaniach nieklinicznych zmianach w jądrach (częściowo odwracalnych) i jajnikach (odwracalnych), produkt leczniczy Talzenna® może upośledzać płodność mężczyzn w wieku rozrodczym.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Talzenna® wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Po przyjęciu TALA może wystąpić uczucie zmęczenia/osłabienia lub zawroty głowy. Gdy TALA jest podawany w skojarzeniu z ENZ należy zapoznać się również z drukami informacyjnymi ENZ, aby uzyskać informacje dotyczące wpływu ENZ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

9.1.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Talzenna® opiera się na zbiorczych danych zgromadzonych od 1088 chorych, w tym 690 chorych, którzy otrzymywali TALA w monoterapii w dawce 1 mg na dobę w badaniach klinicznych dotyczących nowotworów litych oraz 398 chorych z mCRPC, którzy otrzymywali talazoparyb w dawce 0,5 mg w skojarzeniu z ENZ w dawce 160 mg w badaniu *TALAPRO-2*.

Najczęstszymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi u chorych leczonych talazoparybem w tych badaniach klinicznych były: niedokrwistość (55,6%), zmęczenie (52,5%), nudności (35,8%), neutropenia (30,3%), małopłytkowość (25,2%) i zmniejszone łaknienie (21,1%).

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

Tabela 34.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych talazoparybem

	Talazoparyb	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Zespół mielodysplastyczny / ostra białaczka szpikowa	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość*	Bardzo często
	Niedokrwistość**	Bardzo często
	Neutropenia***	Bardzo często
	Leukopenia#	Bardzo często
	Limfopenia##	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Bardzo często
	Ból głowy	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Często
Zaburzenia naczyniowe	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa###	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Ból brzucha^	Bardzo często
	Zapalenie jamy ustnej	Często
	Niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie^^	Bardzo często

*Obejmuje preferowane terminy: małopłytkowość i zmniejszenie liczby płytek krwi

** Obejmuje preferowane terminy: niedokrwistość, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych

*** Obejmuje preferowane terminy: neutropenia i zmniejszenie liczby neutrofilii

Obejmuje preferowane terminy: leukopenia i zmniejszenie liczby krwinek białych

Obejmuje preferowane terminy: zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenia

Obejmuje preferowane terminy: zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zatorowość żylna i zakrzepica żylna

^ Obejmuje preferowane terminy: ból brzucha, ból nadbrzusza, dyskomfort w jamie brzusznej i ból podbrzusza

^^ Obejmuje preferowane terminy: zmęczenie i osłabienie

9.1.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zahamowanie czynności szpiku kostnego

U chorych leczonych TALA bardzo często zgłaszano działania niepożądane związane z zahamowaniem czynności szpiku kostnego: niedokrwistość, neutropenię i małopłytkowość. Spośród działań niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego o 3. i 4. stopniu nasilenia niedokrwistość wystąpiła, odpowiednio, u 37,8% i 1,5% chorych, neutropenia u 15,0% i 1,6% chorych, a małopłytkowość u 8,1% i 3,0% chorych. Nie zgłoszono żadnych przypadków zgonu z powodu działań niepożądanych związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

W badaniach klinicznych, w których produkt podawano w monoterapii (w dawce 1 mg/dobę), najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i wymagającymi modyfikacji dawki, które zgłoszono u około 30% chorych leczonych TALA w dawce 1 mg/dobę, były niedokrwistość (33,5%), neutropenia (11,7%) i małopłytkowość (9,9%), natomiast działaniem niepożądanym wymagającym trwałego odstawienia badanego produktu leczniczego, które wystąpiło u 0,6% chorych, była niedokrwistość.

U chorych z mCRPC leczonych TALA w skojarzeniu z ENZ niedokrwistość prowadziła do przerwania stosowania TALA u 44,0% chorych, zmniejszenie liczby neutrofilii u 13,6% i zmniejszenie liczby płytek krwi u 7,8%. Ogółem 42,5% chorych wymagało transfuzji krwi. Najczęściej przetaczano koncentrat krwinek czerwonych (39,2%). Konieczność zaprzestania leczenia z powodu niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości wystąpiła odpowiednio u 8,3%, 3,3% i 0,5% chorych.

9.1.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumentach FDA

Analiza dokumentu FDA wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Talzenna® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikową;
- mielosupresję: talazoparyb może wpływać na hematopoezę i powodować niedokrwistość, neutropenię i/lub małopłytkowość;

- toksyczność zarodkowo-płodową: talazoparyb może powodować uszkodzenie płodu, dlatego należy poinformować chorego o potencjalnym ryzyku dla płodu i o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.

Do najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych ($\geq 10\%$) w przypadku stosowania talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem należą: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby neutrofilii, zmniejszenie liczby limfocytów, zmęczenie, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia wapnia, nudności, zmniejszenie apetytu, zmniejszenie stężenia sodu, zmniejszenie stężenia fosforanów, złamania, zmniejszenie stężenia magnezu, zawroty głowy, zwiększenie stężenia bilirubiny, zmniejszenie stężenia potasu i zaburzenia smaku.

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

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

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia krwi i układu chłonnego, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zdarzenia z kategorii: zaburzenia krwi i układu chłonnego, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, badania diagnostyczne, zaburzenia żołądka i jelit oraz nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy).

Tabela 35.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 12.05.2024 r.)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	103
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	268
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	102
Badania diagnostyczne	100
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	59
Baza WHO (data zbierania danych: 12.05.2024 r.)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	208
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	704
Zaburzenia żołądka i jelit	213
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	385
Badania diagnostyczne	269

9.2. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla wnioskowanej interwencji przedstawiono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *EPAR 2023*.

Celem terapeutycznym u chorych na mCRPC jest wydłużenie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji oraz złagodzenie objawów związanych z nowotworem przy jednoczesnym zminimalizowaniu zachorowalności związanej z leczeniem. Względny 5-letni OS dla raka prostaty wynosi około 85%, ale tylko około 31% w przypadku przerzutów.

Pomimo oporności na ADT, terapia ta zwykle pozostaje częścią leczenia CRPC. W związku z tym, zarówno inhibitory receptora androgenowego (np. bikalutamid, enzalutamid), jak i inhibitory syntezy androgenów (octan abirateronu) są stosowane w leczeniu mCRPC, chociaż poziom dowodów naukowych jest niejednoznaczny.

Zgodnie z europejskimi wytycznymi ESMO i amerykańskimi wytycznymi NCCN, chemioterapia zawierająca taksany (docetaksel, kabazytaksel) w badaniach III fazy wpłynęła na wydłużenie OS, dlatego również jest zatwierdzona w leczeniu mCRPC. Działania niepożądane są jednak bardziej wyraźne w porównaniu z ADT i obejmują mielosupresję, gorączka neutropeniczną, łysienie, neuropatię obwodową i obrzęk obwodowy. W celu złagodzenia objawowych przerzutów do kości można zastosować miejscową radioterapię, a także rad-223. Nie ma

optymalnej sekwencji lub opcji skojarzonych wyżej wymienionych metod leczenia. Zazwyczaj decyzje dotyczące leczenia opierają się na rozmieszczeniu i agresywności choroby, wcześniejszych metodach leczenia, chorobach współistniejących i preferencjach chorego.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem produkt leczniczy Talzenna® w skojarzeniu z enzalutamidem jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z mCRPC, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana.

Skuteczność i bezpieczeństwo TALA+ENZ w porównaniu z PBO+ENZ w populacji chorych z mCRPC oceniono na podstawie wyników badania *TALAPRO-2*. W badaniu tym, w populacji całkowitej osiągnięto istotną statystycznie poprawę rPFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) w ramieniu TALA+ENZ w porównaniu z grupą kontrolną. Mediana rPFS oraz OS nie została osiągnięta w grupie TALA+ENZ. Analiza rPFS w podgrupach wykazała, że korzystny efekt jest widoczny we wszystkich analizowanych populacjach chorych, które obejmowały zarówno subpopulację HRRm, jak i subpopulację chorych bez mutacji *HRR*.

W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, w dokumencie wskazano, że dla talazoparybu jest on dobrze scharakteryzowany i zgodny z wcześniejszymi danymi. Komitet oceniający zwrócił uwagę, że w przypadku skojarzenia TALA z ENZ zgłaszano większą częstość występowania niedokrwistości, szczególnie biorąc pod uwagę populację osób w podeszłym wieku z przerzutowym rakiem prostaty oraz zdarzeń zakrzepowych.

Profil bezpieczeństwa talazoparybu u chorych z mCRPC, nie ocenianych pod kątem obecności mutacji *HRR*, jest zgodny z dostępnymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z badań monoterapii w innych wskazaniach.

W dokumencie wskazano, że korzyść w zakresie wydłużenia rPFS oraz brak sygnałów świadczących o niekorzystnym wpływie na OS we wszystkich analizowanych podgrupach chorych przemawiają za zatwierdzeniem TALA+ENZ w populacji chorych z mCRPC, niezależnie od statusu genu *HRR*.

Na podstawie zgromadzonych informacji oceniono, że korzyści ze stosowania produktu leczniczego Talzenna® przewyższają ryzyko, jednocześnie wskazano jako niezbędne kontynuację oceny skuteczności po dopuszczeniu do obrotu, aby przedstawić ostateczne wyniki badania *TALAPRO-2*, w tym końcowe analizy OS w populacji całkowitej i we wszystkich podgrupach (według statusu *BRCA* i *HRR*), w celu określenia

długoterminowej skuteczności talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w leczeniu dorosłych chorych z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie.

Warto podkreślić, że w 2024 roku produkt leczniczy Talzenna® został ponownie poddany ocenie. W oparciu o dostępne dane dotyczące jakości, bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego, komitet CHMP podtrzymał opinię z 2023 r. o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Talzenna® w zatwierdzonym wskazaniu, a w związku z tym zalecił odnowienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Talzenna® na terenie Unii Europejskiej z nieograniczonym okresem ważności [EPAR 2024].

10. Ograniczenia

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

- nie odnaleziono badań obserwacyjnych dla talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w populacji docelowej, przez co niemożliwa była ocena skuteczności praktycznej i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, iż talazoparyb jest terapią, która uzyskała pozwolenie na rozszerzenie wskazania o chorych z mCRPC stosunkowo niedawno, tj. w styczniu 2024 roku;
- nie odnaleziono badań klinicznych porównujących bezpośrednio interwencję badaną z octanem abirateronu w populacji docelowej – przedstawiono wyniki analizy MAIC;
- w celu wykonania porównania z octanem abirateronu w raporcie przedstawiono wyniki porównania pośredniego, które wykonano techniką MAIC, czyli porównania bez uwzględnienia wspólnej referencji. Technika MAIC posiada pewne ograniczenia: bazuje ona na dostosowaniu wyników badań o zidentyfikowane różnice, istnieje jednak ryzyko niezidentyfikowania, a tym samym nieuwzględnienia wszystkich czynników zakłócających wyniki (lub brak możliwości uwzględnienia znanych czynników), co może wiązać się z wystąpieniem błędu systematycznego. Biorąc pod uwagę, że nie jest możliwe wykonanie porównania pośredniego poprzez wspólną referencję (ENZ) w populacji docelowej, wykorzystanie metody MAIC jest uzasadnione – analiza MAIC umożliwiła zniesienie heterogeniczności badań, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i korzystny wpływ na poprawę wiarygodności porównania interwencji i komparatora. Należy podkreślić, że analiza MAIC została wykonana zgodnie z techniczną dokumentacją *NICE 2013* dotyczącą metod porównań pośrednich z dopasowaniem populacji;

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- w badaniach nie przedstawiono wyników wyrażonych jako *time-to-event* w odniesieniu do bezpieczeństwa, których analizowanie w ramach porównania pośredniego wydaje się być najbardziej odpowiednie w przypadku badań onkologicznych o różnych okresach obserwacji. Odstąpiono od porównywania zmiennych dychotomicznych, tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ze względu na wspomniane wyżej rozbieżności w okresie obserwacji między badaniami. Należy jednak podkreślić, że w *APD Talzenna®* zaprezentowano zestawienie najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych dla każdego z komparatorów (Rozdział 5.2).

¹⁸ Wyniki analizy końcowej przedstawiono w *Aneksie* załączonym do niniejszej *Analizy klinicznej*

11. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach niniejszej analizy ocenie poddano skuteczność i bezpieczeństwo talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem (TALA+ENZ) względem terapii stosowanych obecnie i finansowanych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu populacji docelowej (enzalutamid i octan abirateronu). Populacja docelowa została doprecyzowana zapisami wnioskowanego *Programu lekowego B.56* i obejmuje dorosłych chorych, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana oraz u których nie zastosowano ani wcześniejszego leczenia systemowego w mCRPC (1. linia), ani octanu abirateronu (w żadnym stadium), oraz u których stwierdzono obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genach *HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C)*.

Porównanie TALA+ENZ względem enzalutamidu przedstawiono w oparciu o wyniki randomizowanego badania *TALAPRO-2*. W związku z tym, że w badaniu tym uczestniczyli chorzy z lub bez obecności mutacji w genach naprawy DNA (HRRm), w niniejszym raporcie analizowano wyniki dla kohorty 2, tj. najliczniejszej populacji, obejmującej wyłącznie chorych z obecnością HRRm.

Z kolei porównanie TALA+ENZ względem octanu abirateronu w populacji chorych z obecnością HRRm przedstawiono w oparciu o wyniki analizy MAIC.

11.1. Porównanie TALA+ENZ vs PBO+ENZ

11.1.1. Ocena skuteczności

W badaniu obserwowano znamienne statystycznie, wyższą korzyść z leczenia TALA+ENZ w porównaniu z PBO+ENZ dla większości ocenianych punktów końcowych. Wyniki porównania dla kohorty 2 (DCO: 3.10.2022 r.) podsumowano poniżej:

- w grupie TALA+ENZ ryzyko wystąpienia zdarzenia **rPFS wg BICR** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko progresji lub zgonu o **55%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- w grupie TALA+ENZ ryzyko wystąpienia zdarzenia **rPFS wg IA** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko progresji lub zgonu o **52%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED] Dla krótszego okresu obserwacji, dane nie były jeszcze dojrzałe¹⁹, jednak ryzyko zgonu w grupie TALA+ENZ było niższe o **31%** względem PBO+ENZ;
- w grupie TALA+ENZ częstość występowania **ORR wg BICR** była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą PBO+ENZ (67,1% vs 40,0%) – wartość parametru NNT wyniosła 4 i świadczy o dużej sile interwencji badanej;
- w grupie TALA+ENZ częstość występowania odpowiedzi PSA, tj. redukcji PSA o $\geq 50\%$ była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą PBO+ENZ (86,4% vs 62,8%) – wartość parametru NNT wyniosła 5 i świadczy o dużej sile interwencji badanej;
- w grupie TALA+ENZ ryzyko wystąpienia zdarzenia **TTP PSA** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko progresji PSA o **59%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- w grupie TALA+ENZ ryzyko wystąpienia zdarzenia **TICT** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko rozpoczęcia chemioterapii o **54%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- w grupie TALA+ENZ ryzyko wystąpienia zdarzenia **TIAT** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego o ok. **60%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym o **31%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie;
- w grupie TALA+ENZ ryzyko wystąpienia zdarzenia **rPFS2 wg IA** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko progresji lub zgonu po kolejnej zastosowanej terapii przeciwnowotworowej o **43%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- ocena czasu do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników (TTDD) wskazuje, że:

¹⁹ Wyniki analizy końcowej zaprezentowano w *Aneksie do niniejszej Analizy klinicznej*, [REDACTED]

- o leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko zdarzenia **TTDD** w przypadku **natężenia bólu wg BPI-SF** o **42,5%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ, przy czym różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Należy równocześnie podkreślić, że szacowana różnica między TALA+ENZ a PBO+ENZ w średniej zmianie wartości natężenia bólu wg BPI-SF względem wartości początkowej wskazuje na przewagę TALA+ENZ z istotną statystycznie, większą średnią redukcją wyniku, w porównaniu z grupą PBO+ENZ;
- o w grupie TALA+ENZ ryzyko wystąpienia zdarzenia **TTDD** w przypadku **ogólnej oceny jakości życia wg EORTC QLQ-C30** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko zdarzenia TTDD o **31%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ;
- o w grupie TALA+ENZ ryzyko wystąpienia zdarzenia **TTDD** w przypadku **objawów związanych z układem moczowym wg EORTC QLQ-PR25** było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ – leczenie TALA+ENZ zmniejszyło ryzyko zdarzenia TTDD o **44%** w porównaniu z leczeniem PBO+ENZ.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.

Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności z badania TALAPRO-2 dla kohorty 2

Punkt końcowy		TALA+ENZ	PBO+ENZ
rPFS wg BICR			
Liczba chorych		200	199
Mediana (95% CI) [mies.]		n/o (21,9; n/o)	13,8 (11,0; 16,7)
HR (95% CI)		0,45 (0,33; 0,61) IS: TAK; p<0,0001	
rPFS wg IA			
Liczba chorych		200	199
Mediana (95% CI) [mies.]		n/o (30,3; n/o)	16,9 (13,9; 21,3)
HR (95% CI)		0,48 (0,33; 0,67) IS: TAK; p<0,0001	
OS			
Liczba chorych		200	199
DCO: 03.10.2022	Mediana (95% CI) [mies.]	n/o (36,4; n/o)	33,7 (27,6; n/o)
	HR (95% CI)	0,69 (0,46; 1,03) IS: NIE; p=0,07	

Punkt końcowy		TALA+ENZ	PBO+ENZ
Odpowiedź na leczenie wg BICR²⁰			
Liczba chorych (z chorobą mierzalną)		73	65
ORR	n (%)	49 (67,1)	26 (40,0)
	RD (95% CI), NNT (95% CI)	0,27 (0,11; 0,43); NNT=4 (3; 10) IS: TAK; p=0,002	
CR	n (%)	28 (38,4)	12 (18,5)
	RD (95% CI), NNT (95% CI)	0,20 (0,05; 0,35); NNT=5 (3; 20)	
PR	n (%)	21 (28,8)	14 (21,5)
	RD (95% CI), NNT (95% CI)	0,07 (-0,07; 0,22) ; NNT: n/d	
SD	n (%)	19 (26,0)	21 (32,3)
	RD (95% CI), NNT (95% CI)	-0,06 (-0,21; 0,09)	
PD	n (%)	4 (5,5)	13 (20,0)
	RD (95% CI), NNT (95% CI)	-0,15 (-0,26; -0,03); NNT=7 (4; 34)	
DOR			
Liczba chorych		49	26
Mediana (95% CI) [mies.]		20,3 (12,2; n/o)	14,8 (6,6; 25,8)
HR (95% CI)		Nie wskazano	
Częstość występowania odpowiedzi PSA – redukcja PSA o ≥50%			
Liczba chorych		198	198
n (%)		171 (86,4)	125 (62,8)
RD (95% CI), NNT (95% CI)		0,24 (0,15; 0,32); NNT=5 (4; 7) IS: TAK; p<0,0001	
TTP PSA			
Liczba chorych		200	199
Mediana (95% CI) [mies.]		28,6 (26,7; n/o)	11,1 (9,3; 13,9)
HR (95% CI)		0,41 (0,30; 0,57) IS: TAK; p<0,0001	
TICT			
Liczba chorych		200	199
Mediana (95% CI) [mies.]		n/o (n/o; n/o)	n/o (22,7; n/o)
HR (95% CI)		0,46 (0,31; 0,70) IS: TAK; p=0,0001	
TIAT			
Liczba chorych		200	199
Mediana (95% CI) [mies.]		n/o (n/o; n/o)	18,8 (15,4; n/o)

²⁰ W publikacji nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej dla poszczególnych składowych odpowiedzi, parametry względne zostały obliczone poglądowo i odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej na ich podstawie

Punkt końcowy		TALA+ENZ	PBO+ENZ
HR (95% CI)		0,40 [redacted] IS: TAK; p<0,0001	
TFSSE			
Liczba chorych		200	199
Mediana (95% CI) [mies.]		n/o (33,9; n/o)	n/o (32,9; n/o)
HR (95% CI)		0,69 [redacted] IS: NIE; p=0,09	
rPFS2 wg IA			
Liczba chorych		200	199
Mediana (95% CI) [mies.]		36,4 (36,4; n/o)	28,1 (24,5; n/o)
HR (95% CI)		0,57 (0,39; 0,85) IS: TAK; p=0,004	
TTDD			
Liczba chorych		197	197
Natężenie bólu wg BPI-SF	Mediana (95% CI) [mies.]	[redacted]	[redacted]
	HR (95% CI)	0,575 (0,33; 1,01) IS: NIE; [redacted]	
EORTC QLQ-C30 – ogólna ocena jakości życia	Mediana (95% CI) [mies.]	27,1 ([redacted])	19,3 ([redacted])
	HR (95% CI)	0,69 (0,49; 0,97) IS: TAK; p=0,032	
EORTC QLQ-PR25 – objawy związane z układem moczowym	Mediana (95% CI) [mies.]	n/o ([redacted])	30,2 ([redacted])
	HR (95% CI)	0,56 (0,34; 0,93) IS: TAK; p=0,022	

§dane od Wnioskodawcy

11.1.2. Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem oceniono na podstawie randomizowanego badania *TALAPRO-2*, w którym przedstawiono efekt zastosowania talazoparybu jako terapii dodanej do aktywnego leczenia enzalutamidem.

Podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, analizę bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji wnioskowanej, tj. chorych na mCRPC z obecnością HRRm (kohorta 2).

Wyniki dotyczące częstości występowania głównych kategorii raportowanych zdarzeń w badaniu *TALAPRO-2* w kohorcie 2 podsumowano poniżej:

- częstość występowania **TEAE o dowolnym stopniu nasilenia** była podobna w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (99,0% vs 96,0%);

- częstość występowania **TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (67,7% vs 39,7%);
- częstość występowania **TEAE o 5. stopniu nasilenia** była podobna w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (1,5% vs 2,5%), co istotne żadne TEAE o 5. stopniu nasilenia w żadnej z grup leczenia nie zostało uznane za związane z leczeniem;
- częstość występowania **TR-TEAE o dowolnym stopniu nasilenia** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (90,9% vs 72,4%);
- częstość występowania **TR-TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (53,0% vs 14,1%);
- częstość występowania **TESAE** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (30,3% vs 20,1%);
- częstość występowania **TR-TESAE** była wyższa w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (13,6% vs 0,0%);

- częstość występowania **TEAE prowadzące do przerwania udziału w badaniu** była podobna w grupie TALA+ENZ vs PBO+ENZ (1,5% vs 2,5%).

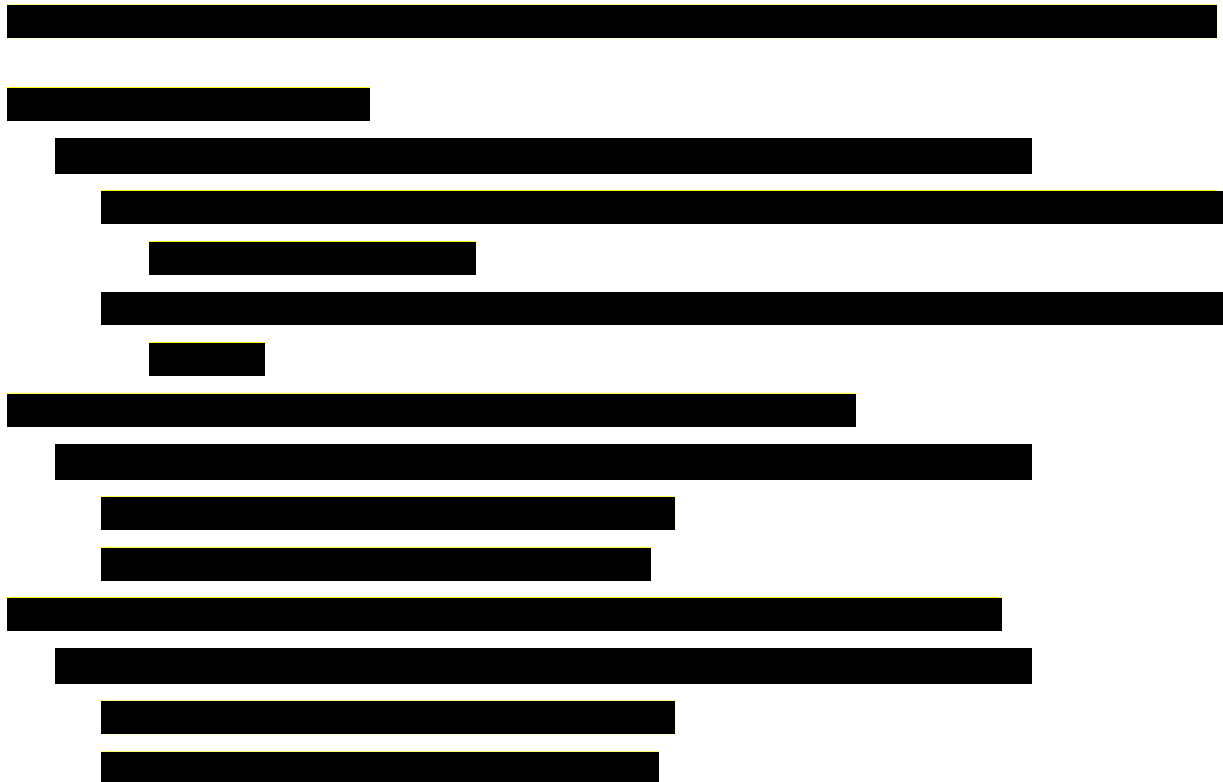
Analiza częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu *TALAPRO-2* wskazuje, że zwiększona częstość występowania głównych kategorii zdarzeń, tj. TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia, TR-TEAE o dowolnym stopniu nasilenia, TR-TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia, TESAE, TR-TESAE oraz TEAE prowadzących do wstrzymania lub redukcji dawki, wynikała bezpośrednio ze zwiększonej częstości występowania cytopenii w grupie TALA+ENZ. W przypadku pozostałych poszczególnych zdarzeń niepożądanych (niezwiązanych z zahamowaniem czynności szpiku), w tym zdarzeń szczególnego zainteresowania specyficznych dla talazoparybu i zdarzeń związanych z układem kostnym, raportowana częstość występowania była podobna w obu grupach.

Należy podkreślić, że zaburzenia hematologiczne są znanym działaniem niepożądanym, charakterystycznym dla inhibitorów PARP, do których zalicza się talazoparyb. Inhibitory PARP wywierają działanie cytotoksyczne na komórki nowotworowe poprzez dwa mechanizmy, tj. hamowanie aktywności katalitycznej PARP i blokowanie PARP (tzw. *PARP trapping*). Badania nad tą grupą leków wskazują, że za zwiększoną częstość występowania zaburzeń

hematologicznych odpowiada właśnie blokowanie PARP, które uniemożliwia białkom odłączenie się od DNA i udział w innych procesach. Zahamowanie czynności szpiku i w konsekwencji wystąpienie niedokrwistości, neutropenii czy małopłytkowości jest spodziewanym działaniem niepożądanym inhibitorów PARP [ChPL Talzenna®, Maiorano 2023].

Warto również podkreślić, że mimo zwiększonej częstości występowania cytopenii, odsetek chorych, którzy trwale przerwali udział w badaniu i trwale przerwali leczenie nie różni się między grupami. Natomiast widać, że w grupie TALA+ENZ częściej leczenie było tymczasowo wstrzymane lub dawka leku została zredukowana. Dostępne dowody wskazują, że podobnie jak w przypadku innych podtypów nowotworów, w mCRPC hematologiczne zdarzenia niepożądane zwykle pojawiają się wcześniej po rozpoczęciu leczenia inhibitorami PARP i ustępują po kilku miesiącach. Zostało to również zaobserwowane w przypadku talazoparybu, gdzie hematologiczne działania niepożądane o ≥ 3 . stopniu nasilenia wystąpiły w czasie do pół roku od rozpoczęcia leczenia TALA i zwykle ustępowały w pierwszym miesiącu [Maiorano 2023, Agarwal 2023].

11.2. Porównanie TALA+ENZ vs PBO+ABI – analiza MAIC



Dodatkowe wyniki przedstawiono w załączniku 13.3.

11.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

W ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa uwzględniono również dane ze strony EMA, FDA, ADRReports oraz WHO UMC.

Szczególne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w *ChPL Talzenna®* i dokumencie FDA dotyczyły przede wszystkim zachowania szczególnej ostrożności związanej z wystąpieniem zespołu MDS/AML, mielosupresji oraz toksyczności zarodkowo-płodowej. *Charakterystyka Produktu Leczniczego* szczegółowo opisuje zasady monitorowania ww. zdarzeń i podejmowania odpowiednich działań w przypadku ich wystąpienia. Należy zauważyć, że występowanie zespołu MDS/AML, mielosupresji czy zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i naczyniowych było również oceniane w ramach monitorowania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (AESI) w badaniu klinicznym *TALAPRO-2*. Co istotne, w żadnej z grup badanych w badaniu *TALAPRO-2* nie zgłoszono przypadków AML i MDS.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports, czy WHO UMC również są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż w przypadku terapii talazoparybem najczęściej występującą kategorią zaburzeń były zaburzenia krwi i układu chłonnego

Stosunek korzyści do ryzyka dla terapii TALA+ENZ u dorosłych chorych na mCRPC w dokumencie *EPAR 2024* określono jako **pozytywny**.

11.4. Wnioski

Analiza efektywności klinicznej w oparciu o wyniki badania *TALAPRO-2* oraz analizy MAIC wykazała znamiennej statystycznie przewagę TALA+ENZ względem ENZ oraz ABI w zakresie kluczowych punktów końcowych, tj. przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od radiologicznych cech progresji choroby. Mając na uwadze korzyści płynące z zastosowania

talazoparybu i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem w praktyce klinicznej i należy go uznać za najskuteczniejszą metodę dostępną obecnie w terapii 1L mCRPC z obecnością mutacji w genach *HRR*.

12. Dyskusja

Przedmiot niniejszego wniosku stanowi objęcie refundacją produktu leczniczego Talzenna[®] (talazoparyb) w ramach Programu lekowego B.56. *Leczenie chorych na raka gruczołu krokowego (ICD-10: C61)*. Zgodnie z zapisami proponowanego *Programu lekowego* do leczenia talazoparybem kwalifikowani są dorośli chorzy na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana, nieleczeni uprzednio terapią systemową w mCRPC ani octanem abirateronu (w żadnym stadium) oraz z obecnością patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genach *HRR (BRCA2, ATM, CDK12, CHECK2, BRCA1, PALB2, RAD51C)*.


Zgodnie z aktualnym *Obwieszczeniem MZ*, w Polsce ze środków publicznych w leczeniu mCRPC finansowane są takie leki jak antyandrogeny II generacji (octan abirateronu, enzalutamid), chemioterapia (docetaksel, kabazytaksel) oraz olaparyb, który podobnie jak talazoparyb należy do grupy inhibitorów polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP). Ponadto u chorych, którzy nie byli uprzednio poddani orchidektomii należy utrzymać supresję androgenową z zastosowaniem agonistów lub antagonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący. Biorąc pod uwagę zapisy proponowanego *Programu lekowego B.56*, jako komparatory dla talazoparybu w populacji docelowej wskazano octan abirateronu oraz enzalutamid.

Enzalutamid i octan abirateronu należą obecnie do najważniejszych leków ukierunkowanych molekularnie, przy czym leki te cechuje odmienny mechanizm działania. Enzalutamid blokuje wiązanie się androgenów z receptorem androgenowym (AR), przemieszczenie aktywnego AR do jądra oraz wiązanie aktywnego AR z DNA. Prowadzi to do zmniejszenia wzrostu komórek raka prostaty oraz może powodować śmierć tych komórek oraz regresję nowotworu. Octan abirateronu natomiast hamuje produkcję androgenów w gonadach męskich, nadnerczach oraz w obrębie samej tkanki guza, tym samym poprzez zmniejszenie wytwarzania testosteronu, powoduje spowolnienie rozwoju raka prostaty. Większość obecnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych polega w głównej mierze na zastosowaniu związków wywołujących uszkodzenia DNA. Jednak ze względu na wydajność mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA komórek nowotworowych, często nie udaje się osiągnąć satysfakcjonujących wyników. W przypadku nieprawidłowego funkcjonowania jednego z mechanizmów naprawy DNA, uszkodzenie DNA jest naprawiane przez inny mechanizm. Co więcej, w wyniku działania mutagenów, geny mutatorowe często ulegają inaktywacji, aby komórki mogły nabyć kolejne

mutacje, umożliwiające ich niekontrolowaną proliferację. W związku z powyższym, coraz częściej celem terapeutycznym stają się białka zaangażowane w system naprawy DNA.

Enzymy PARP1 i PARP2 są istotnymi składowymi odpowiedzi na uszkodzenia DNA, wykrywają one defekty w strukturze DNA i uczestniczą w transdukcji sygnału do białek efektorowych poprzez syntezę łańcuchów poli-ADP-rybozy (PAR). Połączenie uszkodzonego, jednoniciowego DNA z PARP1 skutkuje zmianą struktury centrum aktywnego i uruchomieniem funkcji katalitycznej. Następstwem zwiększonego stężenia PAR jest aktywacja naprawy DNA oraz odłączenie PARP1 od cząsteczki DNA.

Inhibitory PARP, do których zalicza się talazoparyb, stanowią grupę leków przeciwnowotworowych, które blokują mechanizmy naprawy DNA poprzez hamowanie działania enzymów z rodziny PARP. Blokowanie białek PARP w komórkach nowotworowych z upośledzonymi białkami biorącymi udział w procesie naprawy błędów powstałych w trakcie rekombinacji homologicznej, powoduje utratę dwóch ważnych mechanizmów naprawy DNA, co prowadzi do apoptozy lub śmierci komórki. Niestabilność genetyczna komórek nowotworowych jest nasilana przez działanie inhibitora PARP, co prowadzi do poprawy efektywności leczenia w chorobach nowotworowych. Inhibitory PARP są zatem lekami charakteryzującymi się większą skutecznością w leczeniu nowotworów dziedzicznych związanych z niektórymi mutacjami [Kopeć 2019]. Co istotne, dostępne dowody wskazują, że ze względu na odmienny mechanizm działania, terapia skojarzona NHT i inhibitora PARP wykazuje działanie synergistyczne (hamowanie aktywności PARP zmniejsza sygnalizację AR i zwiększa wrażliwość na NHT), cechujące się większą skutecznością w leczeniu raka prostaty. Biorąc pod uwagę powyższe, terapia skojarzona talazoparybu z enzalutamidem jest odpowiednią opcją terapeutyczną u chorych na mCRPC z obecnością mutacji w genach *HRR*.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla analizowanej interwencji zidentyfikowano randomizowane badanie *TALAPRO-2*, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji względem enzalutamidu. W związku z tym, że nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących TALA+ENZ z octanem abirateronu, w ramach niniejszej analizy uwzględniono dodatkowo analizę MAIC, 

Do analizy włączono także 3 opracowania wtórne spełniające kryteria systematyczności Cook, które uzyskały ocenę w skali AMSTAR 2 świadczącą o bardzo niskiej lub niskiej jakości.

Wnioski przedstawione przez autorów odnalezionych opracowań wtórnych są na ogół spójne z tymi, jakie sformułowano na podstawie przeprowadzonych analiz. Wynika z nich, że terapia skojarzona PARP+ARSI istotnie statystycznie wydłuża rPFS u chorych na mCRPC z obecnością mutacji w genach *HRR*, w tym *BRCA1* i *BRCA2*.

Przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych nie wykazało żadnego badania klinicznego dla talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem w populacji docelowej, które zostało zakończone i mogłoby w najbliższym czasie zostać opublikowane wpływając tym samym na zmianę wnioskowania. W związku z tym zasadnym jest określenie ryzyka *publication bias* na poziomie bardzo niskim.

Wiarygodność wewnętrzną analizy oceniono jako wysoką. Wiarygodność wewnętrzną, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań, poprawności przeprowadzonego porównania (odpowiednia metodyka analizy zapewniająca wiarygodne i niezaburzone wnioskowanie oraz prawidłowa analiza statystyczna) oraz na podstawie spójności wewnętrznej wniosków w zakresie poszczególnych punktów końcowych. Ryzyko błędu systematycznego ocenione zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook określono jako niskie, zarówno dla badania *TALAPRO-2*, jak i *PROpel* i *MAGNITUDE*. Ponadto obydwa badania uzyskały maksymalną liczbą punktów w skali Jadad.

Należy zwrócić uwagę, że analizę MAIC dla porównania TALA+ENZ vs PBO+ABI wykonano zgodnie z zaleceniami NICE dotyczącymi porównań pośrednich skorygowanych o populację.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Tak przeprowadzona analiza umożliwiła znaczne zniesienie heterogeniczności w charakterystyce chorych, a w konsekwencji zmniejszenie błędu systematycznego i poprawę wiarygodności porównania analizowanych interwencji. Biorąc pod uwagę powyższe, wyniki prezentowane w niniejszej analizie oparte zostały na badaniach randomizowanych z liczną i zróżnicowaną grupą chorych oraz analizach

cechujących się wysoką wiarygodnością, co pozwala stwierdzić, że wiarygodność wewnętrzna analizy jest wysoka.

Wiarygodność zewnętrzna analizy została oceniona jako średnia. W raporcie dla interwencji badanej uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z eksperymentalnych badań randomizowanych. Nie jest obecnie możliwe odniesienie skuteczności eksperymentalnej do skuteczności praktycznej analizowanej interwencji, gdyż nie istnieją odpowiednie badania obserwacyjne. Należy przy tym pokreślić, iż talazoparyb stosowany w skojarzeniu z enzalutamidem jest terapią zarejestrowaną w leczeniu mCRPC stosunkowo niedawno. Należy zwrócić uwagę, że populacja z badania *TALAPRO-2* z kohorty 2 jest w pełni zgodna oraz reprezentatywna dla populacji docelowej, a tym samym umożliwia uogólnienie wniosków z badania klinicznego na populację docelową. Równocześnie, warto zauważyć, że uzupełniająca ocena bezpieczeństwa została oparta na dodatkowych danych, tj. dokumentach odnalezionych na stronach FDA i EMA oraz zgłoszeniach z bazy ADRReports i WHO UMC, które w pewnym sensie mogą odzwierciedlać bezpieczeństwo terapii w warunkach praktyki klinicznej. Biorąc pod uwagę, że populacja, dla której opracowano wyniki, obejmuje bardzo liczną i tym samym zróżnicowaną pod względem demograficznym i klinicznym grupę chorych, może ona zostać uznana za reprezentatywną, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wyniki bezpośredniego porównania wskazują na **znamienną statystycznie przewagę talazoparybu stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem względem enzalutamidu**. Wykazano, że terapia TALA+ENZ pozwala istotnie statycznie wydłużyć czas do progresji radiologicznej, progresji PSA, rozpoczęcia kolejnego leczenia cytotoksycznego i przeciwnowotworowego, czy wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w porównaniu z enzalutamidem. Dodatkowa analiza (DCO:28.03.2023 r.) wykazała, że w grupie TALA+ENZ również ryzyko wystąpienia zgonu było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z grupą PBO+ENZ. [REDACTED]

Dla krótszego okresu obserwacji, dane nie były jeszcze dojrzałe, jednak ryzyko zgonu w grupie TALA+ENZ było niższe o 31% względem PBO+ENZ.

Dane dotyczące przeżycia całkowitego były nadal niedojrzałe²¹ i nie osiągnięto istotności statystycznej. Wykazano jednak, że zastosowanie TALA+ENZ pozwala zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgonu o 31% w porównaniu z zastosowaniem PBO+ENZ. **W Aneksie do niniejszego raportu przedstawiono wyniki analizy końcowej**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

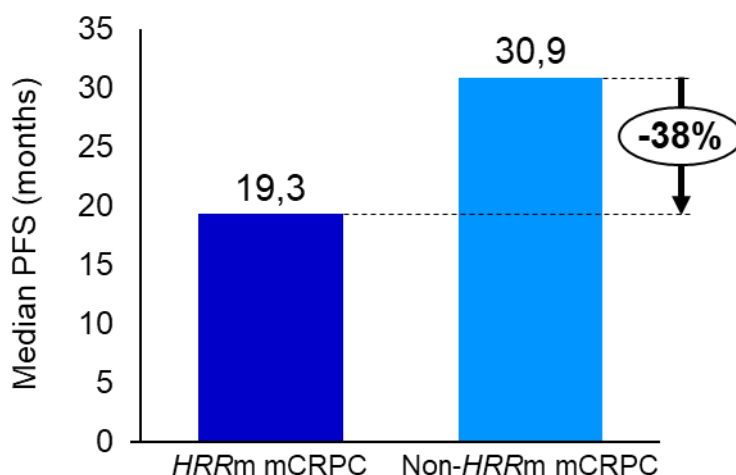
Rak gruczołu krokowego jest aktualnie jednym z najważniejszych problemów onkologicznych zdrowia publicznego na całym świecie. Jest to najczęściej występujący nowotwór w populacji mężczyzn oraz najczęstszy spośród nowotworów męskich narządów moczowo-płciowych. W Polsce w populacji mężczyzn rak gruczołu krokowego stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i ponad 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych [AOTMiT 2019a, Carlsson 2020]. U około 10-20% chorych z rakiem gruczołu krokowego w czasie 5-7 lat od postawienia diagnozy dochodzi do progresji do mCRPC. Pomimo dostępności wielu opcji terapeutycznych, w tym chemioterapii opartej na taksanach i inhibitorów szlaku AR (ARPi), 5-letni względny wskaźnik przeżycia chorych z mCRPC wynosi zaledwie 30% [Kirby 2011, ACS 2023].

Za około 40% przypadków raka prostaty u mężczyzn <55. roku życia odpowiada obecność genów predysponujących. Ostatnie badania wykazały, że aż u 20-30% chorych na mCRPC stwierdza się obecność mutacji w genach *HRR*. Dane literaturowe wskazują ponadto, że mutacje w genie *BRCA1* zwiększają ryzyko zachorowania na raka prostaty u chorych w wieku ≤65 lat 1,8-krotnie, a w genie *BRCA2* aż 4,5-krotnie. Obecność patogennych mutacji *HRR* wiąże się z wczesnym początkiem choroby, bardziej agresywnym przebiegiem choroby, częstszymi nawrotami i złym rokowaniem. Dlatego też, terminowa identyfikacja za pomocą testów genetycznych i wdrożenie odpowiedniego leczenia staje się niezbędne [PTOK 2023, Scott 2021, Maslov 2023]. Systematyczny przegląd literatury i metaanaliza obejmująca 58 badań RWE dotyczących raka prostaty wykazały, że chorzy z obecnością mutacji *BRCA1/BRCA2* mieli gorsze wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (HR=2,08; 95% CI: 1,55;

²¹ Ze względu na niewielką liczbę zgonów w obu grupach, tj. 43 (21,5%) zgony w grupie TALA+ENZ vs 53 (26,6%) zgony w grupie PBO+ENZ wyniki OS były niedojrzałe

2,79) i przeżycia specyficznego dla raka (HR=2,53; 95% CI: 1,98; 3,22) w porównaniu z osobami bez tych mutacji. Wyniki metaanalizy wykazały zatem, że prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu u chorych z mutacjami *BRCA1/BRCA2* jest ponad 2-krotnie większe niż u chorych bez mutacji w genach *HRR* [Oh 2019]. Retrospektywne badanie przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazało, że u chorych na mCPRC, którzy rozpoczęli terapię 1L, mediana czasu do kolejnego leczenia w przypadku obecności mutacji *HRR* (6,8 miesiąca) była znacznie krótsza niż w przypadku braku takiej mutacji (8,2 miesiąca) [Bilen 2023]. Inne badanie RWE wykazało z kolei, że chorzy na mCPRC z mutacjami *HRR* mieli liczbowo krótszy czas przeżycia bez progresji choroby po zastosowaniu terapii 1L niż chorzy bez mutacji *HRR* (Rysunek 15) [Barata 2023].

Rysunek 15.
Mediana PFS zależnie od statusu HRRm



Źródło: Barata 2023

PFS zdefiniowano jako czas od daty rozpoczęcia leczenia 1L mCRPC do zdefiniowanej przez lekarza progresji na terapię 1L, rozpoczęcia kolejnej linii leczenia lub zgonu. Progresja zdefiniowana przez lekarza obejmowała którekolwiek z następujących zdarzeń: progresja na podstawie dowodów radiograficznych, antygeny specyficznego dla prostaty lub objawów

W oddzielnej analizie populacji wszystkich uczestników badania *TALAPRO-2*, chorzy z obecnością mutacji w genach *HRR* w porównaniu do chorych bez tych mutacji mieli krótszą medianę czasu od rozpoznania raka prostaty do progresji do mCRPC (24-26 mies. vs 33-41 mies.), wyższą medianę wyjściowego stężenia PSA w surowicy (21-22 µg/l vs 14,8-17 µg/l) oraz wyższy odsetek chorych z wynikiem w skali Gleasona ≥ 8 (77%-81% vs 67%-68%) i zajęciem węzłów chłonnych (45%-48% vs 34%-40%). Powyższe dane potwierdzają, że chorzy na mCRPC z mutacją *HRR* są bardziej obciążeni i mają gorsze rokowanie niż chorzy bez mutacji *HRR* [Barata 2023].

Warto zwrócić uwagę, że rak prostaty w istotny sposób przyczynia się do obniżenia jakości życia osoby chorej, powodując obciążenie fizyczne i psychiczne zarówno u samego chorego, jak i najbliższych mu osób. Może ponadto wpłynąć na relacje z ludźmi czy pracę. W przebiegu choroby często dochodzi do zaburzeń funkcji układu moczowo-płciowego, wpływających m.in. na częstość oddawania moczu czy zaburzenia erekcji. Ze względu na intymny i krępujący charakter, problemy te mają istotny wpływ na pogorszenie stanu psychicznego chorego, co może doprowadzić nawet do rozwoju zaburzeń depresyjnych [PTU 2019, Zaręba 2016]. Badanie RWE również potwierdza, że jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL) u chorych z mCRPC pogarsza się wraz z progresją choroby, co podkreśla potrzebę stosowania terapii, które skuteczniej opóźniają progresję [Barata 2023].

Biorąc pod uwagę powyższe, pomimo korzyści w zakresie przeżycia związanych ze stosowaniem ARPi i chemioterapii, u chorych na mCRPC potrzebne są nowe strategie terapeutyczne, których działanie będzie nakierowane na białka biorące udział w procesach naprawy DNA (takich jak system naprawy rekombinacji homologicznej), w celu poprawy wyników, szczególnie u chorych z obecnością mutacji w genach *HRR*.

Podsumowując, produkt leczniczy Talzenna® (talazoparyb), będący przedmiotem niniejszego wniosku, stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę terapeutyczną w populacji wnioskowanej, ponieważ:

- zgodnie z wskazaniem zatwierdzonym przez EMA, terapia skojarzona talazoparybu z enzalutamidem jest wskazana do stosowania w leczeniu mCRPC u dorosłych mężczyzn, u których chemioterapia nie jest klinicznie wskazana. W Stanach Zjednoczonych FDA zatwierdziła stosowanie TALA+ENZ w leczeniu mCRPC u dorosłych mężczyzn z obecnością mutacji w genach *HRR*;
- zgodnie z najnowszymi wytycznymi NCCN, terapia TALA+ENZ została wskazana jako opcja leczenia 1L u dorosłych chorych z mCRPC i mutacjami *HRR*, z zaleceniem o sile "kategorii 1";
- terapia TALA+ENZ łączy w sobie 2 różne mechanizmy działania, zapewniając synergistyczną aktywność przeciwnowotworową w porównaniu z monoterapią ENZ;
- stosowanie w 1L terapii TALA+ENZ u chorych na mCRPC z mutacją *HRR* prowadzi do zmniejszenia ryzyka zgonu o ██████████ w porównaniu z PBO+ENZ, z istotną statystycznie różnicą na korzyść TALA+ENZ;
- stosowanie w 1L terapii TALA+ENZ u chorych na mCRPC z mutacją *HRR* prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji lub zgonu o 55% (rPFS; HR=0,45,

$p < 0,0001$) w porównaniu z PBO+ENZ, z istotną statystycznie różnicą na korzyść TALA+ENZ;

- terapia TALA+ENZ wykazała statystycznie istotną poprawę w zakresie rPFS w prawie wszystkich wstępnie określonych podgrupach;
- wśród chorych z mutacją *HRR* z mierzalną chorobą tkanek miękkich na początku badania, terapia TALA+ENZ znacząco poprawiła częstość występowania ORR w porównaniu z PBO+ENZ (67% vs. 40%, $p=0,002$), gdzie odsetek CR wyniósł odpowiednio 38% i 18%, z istotną statystycznie różnicą na korzyść TALA+ENZ;
- w oparciu o analizę MAIC wykazano, że zastosowanie TALA+ENZ pozwala zmniejszyć ryzyko zdarzenia rPFS oraz ryzyko zgonu o odpowiednio 69,0% i 53,7% w porównaniu z zastosowaniem PBO+ABI, z istotną statystycznie różnicą na korzyść TALA+ENZ;
- terapia TALA+ENZ znacząco wydłużyła czas do ostatecznego klinicznie istotnego pogorszenia GHS/QoL w porównaniu z PBO+ENZ (mediana 27,1 mies. vs 19,3 mies.; $HR=0,69$, $p=0,032$) wśród chorych na mCRPC z mutacją *HRR*;
- terapia TALA+ENZ znacząco wpłynęła na poprawę wyników dotyczących jakości życia ocenianych za pomocą skali EORTC QLQ-C30 w zakresie funkcjonowania fizycznego, emocjonalnego, poznawczego i nasilenia bólu wśród chorych na mCRPC z mutacją *HRR*; z istotną statystycznie różnicą na korzyść TALA+ENZ;
- dodatkową zaletą jest fakt, że terapia TALA+ENZ oferuje dawkowanie raz na dobę, nie wymaga postu i nie jest związana z koniecznością wprowadzenia ograniczeń żywieniowych;
- najczęstsze zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia nasilenia związane ze stosowaniem TALA+ENZ obejmowały niedokrwistość, zmęczenie, neutropenię, małopłytkowość i trombocytopenię. Równocześnie należy podkreślić, że są to zdarzenia niepożądane charakterystyczne dla całej grupy leków należących do inhibitorów PARP, w tym dla olaparybu i niraparybu, które obecnie są finansowane w Polsce m.in. w leczeniu raka jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej;
- najczęstsze zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3 . związane ze stosowaniem TALA+ENZ (niedokrwistość i neutropenia) były na ogół możliwe do opanowania;
- w badaniu *TALAPRO-2* nie zgłoszono przypadków AML i MDS;
- na podstawie przeglądu danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności, komitet CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Talzenna® w zatwierdzonym wskazaniu jest nadal korzystny i w związku z tym zalecił odnowienie pozwolenia na bezterminowe dopuszczenie do obrotu.

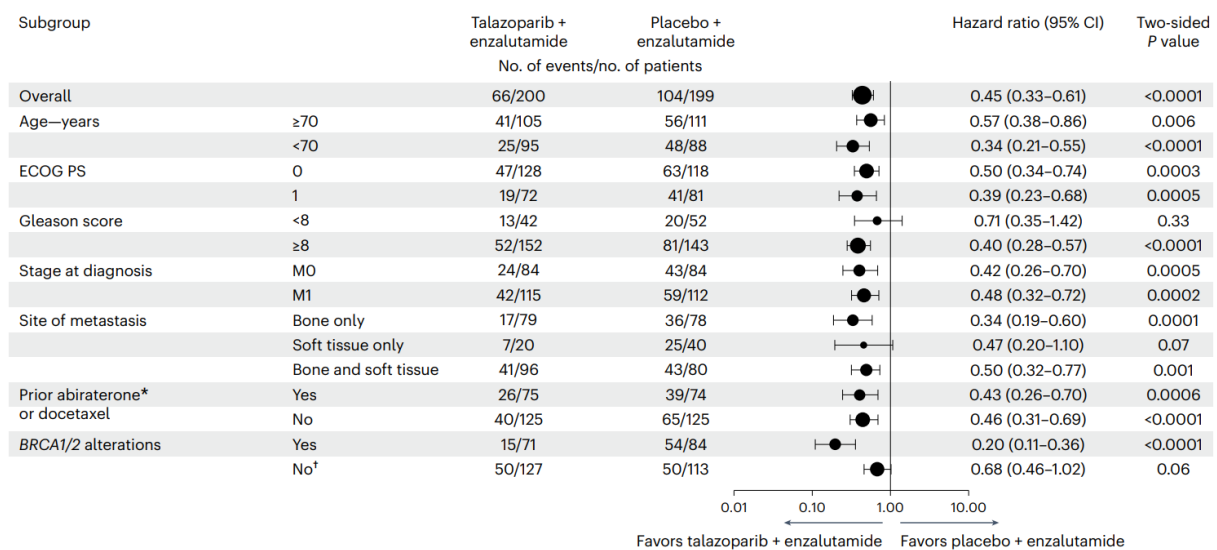
Przedstawione w niniejszej analizie dowody jednoznacznie wskazują, że analizowana interwencja jest skuteczną opcją terapeutyczną odpowiadającą na wskazane powyżej potrzeby zdrowotne chorych stanowiących populację docelową, a jej profil bezpieczeństwa jest akceptowalny. W świetle zgromadzonych dowodów klinicznych stwierdzono, że w pełni zasadne jest objęcie refundacją produktu leczniczego Talzenna® (talazoparyb), stosowanego w skojarzeniu z enzalutamidem, w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mCRPC), którzy nie kwalifikują się do chemioterapii i u których stwierdzono obecność mutacji w genach naprawy rekombinacji homologicznej (HRRm).

13. Załączniki

13.1. Kohorta 2 – wyniki w podgrupach dla pierwszorzędnego punktu końcowego (rPFS wg BICR, DCO:3.10.2022r.)

Rysunek 16.

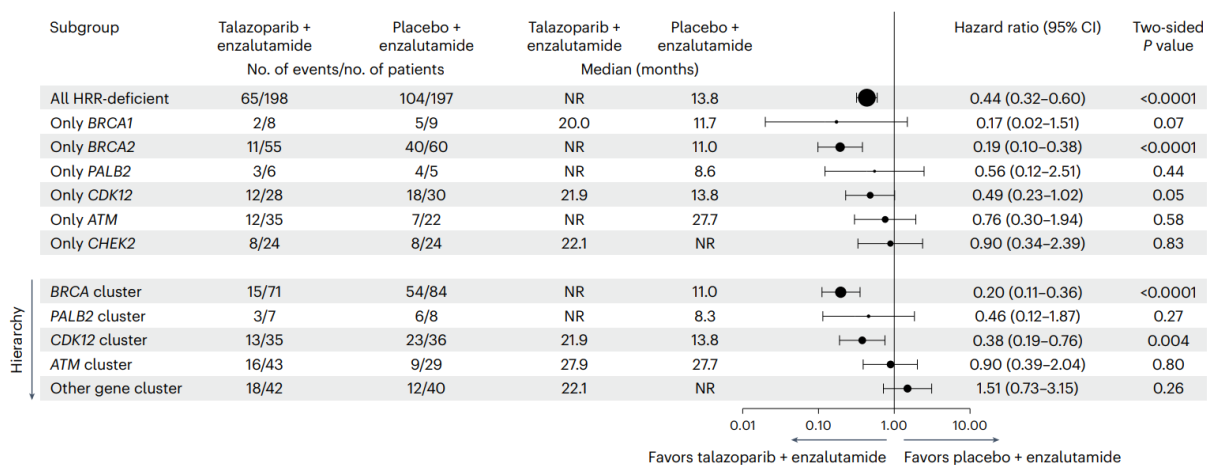
Analiza podgrup z badania *TALAPRO-2* (chorzy z HRRm; kohorta 2) dla rPFS wg BICR



Źródło: Fizazi 2023

Rysunek 17.

Analiza podgrup zależnie od rodzaju mutacji z badania *TALAPRO-2* (chorzy z HRRm; kohorta 2) dla rPFS wg BICR



Źródło: Fizazi 2023

Jest to analiza eksploracyjna *post hoc*. Analiza nie miała wystarczającej mocy statystycznej, w związku z tym jej wyniki należy interpretować z ostrożnością. Wyniki rPFS uszeregowane hierarchicznie (wg malejącej skuteczności) dla klastrów genów wskazują, że najlepsze wyniki osiągali chorzy z dowolną zmianą *BRCA1/BRCA2* (klaster *BRCA*), następnie z dowolną zmianą *PALB2* (klaster *PALB2*), następnie z dowolną zmianą *CDK12* (klaster *CDK12*), następnie z dowolną zmianą *ATM* (klaster *ATM*) i na koniec z dowolną zmianą w pozostałych genach (przy czym każdego chorego liczone tylko raz). W przypadku podgrup z jednym genem uwzględniono wyłącznie chorych ze zmianą/zmianami w wyznaczonym genie *HRR* i żadnego z pozostałych badanych genów *HRR*, przy granicy częstości występowania wynoszącej ≥ 10 w obu ramionach.

Analiza nie obejmuje 4 chorych, którzy nie mieli zmian w genie *HRR*, ale zostali nieprawidłowo przydzieleni losowo do populacji z obecnością *HRRm*. Włączenie tych chorych wpływało na wynik rPFS z HR wynoszącym 0,72 (95% CI, 0,49 do 1,07) dla podgrupy z mutacją inną niż *BRCA*

13.2. Wyniki kliniczne a model ekonomiczny

13.2.1. Analiza podstawowa

The table content is entirely obscured by black redaction bars. It appears to be a multi-row table with varying lengths of text in each row, but no specific data or headers are visible.

Tabela 37.

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wykonanie pośredniego porównania TALA+ENZ vs ABI poprzez wspólną referencję (ENZ) w oparciu o wyniki z badań RCT, pozwoliłoby zwiększyć wiarygodność porównania, ponieważ zostałyby ono oparte na wspólnym punkcie odniesienia, co umożliwiłoby redukcję potencjalnych różnic wynikających z różnic w populacji badanych czy metodologii badań. Ze względu na brak badań RCT porównujących ENZ vs ABI ostatecznie w analizie wykorzystano dostarczoną przez Wnioskodawcę analizę MAIC.

Należy mieć na uwadze, że mimo iż określone w aktualizacji kryteria włączenia do przeglądu dla komparatora uwzględniały octan abirateronu (jako interwencję) oraz enzalutamid (jako komparator), to strategia została opracowana w taki sposób aby odnaleźć wszystkie badania dla octanu abirateronu.

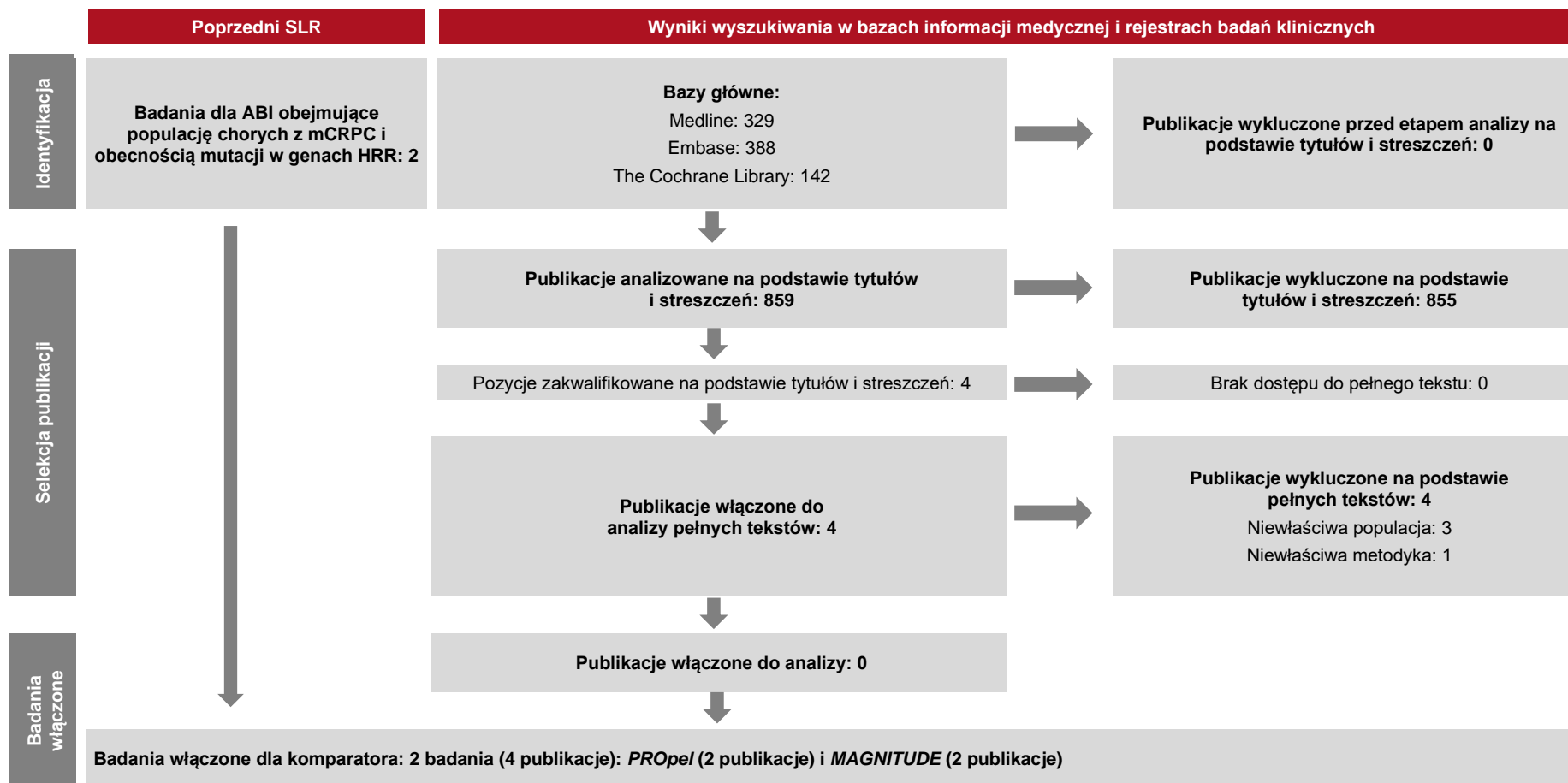
Opis przeglądu przedstawiono szczegółowo w rozdziałach 4.1-4.4. Jediną modyfikacją względem pierwotnego przeglądu dla octanu abirateronu, było pominięcie kryterium komparatora. Włączano badania porównujące octan abirateronu z dowolnym komparatorem.

Ponowna analiza abstraktów potwierdziła aktualność przeglądu wykonanego przez Wnioskodawcę, bowiem:

- nie odnaleziono żadnego dodatkowego badania, które oceniałoby skuteczność octanu abirateronu w populacji docelowej, tj. u chorych z mCRPC i obecnością mutacji w genach HRR, względem wykazanych w tabeli powyżej;
- nie odnaleziono żadnej dodatkowej publikacji do badania *MAGNITUDE*, zawierającej nowsze dane (z późniejszą datą odcięcia) dla populacji docelowej, tj. u chorych z mCRPC i obecnością mutacji w genach *HRR*, niż uwzględnione w analizie;
- nie odnaleziono żadnej dodatkowej publikacji do badania *PROpel*, zawierającej nowsze dane (z późniejszą datą odcięcia) dla populacji docelowej, tj. u chorych z mCRPC i obecnością mutacji w genach *HRR*, niż uwzględnione w analizie;
- nie odnaleziono żadnej publikacji pełnotekstowej do badania *BRCAAway*, przez co dopasowanie populacji i wykonanie analizy porównawczej jest niemożliwe.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA (Rysunek 18) [PRISMA 2020a]. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w rozdziale 16.2.2.

Rysunek 18.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla octanu abirateronu

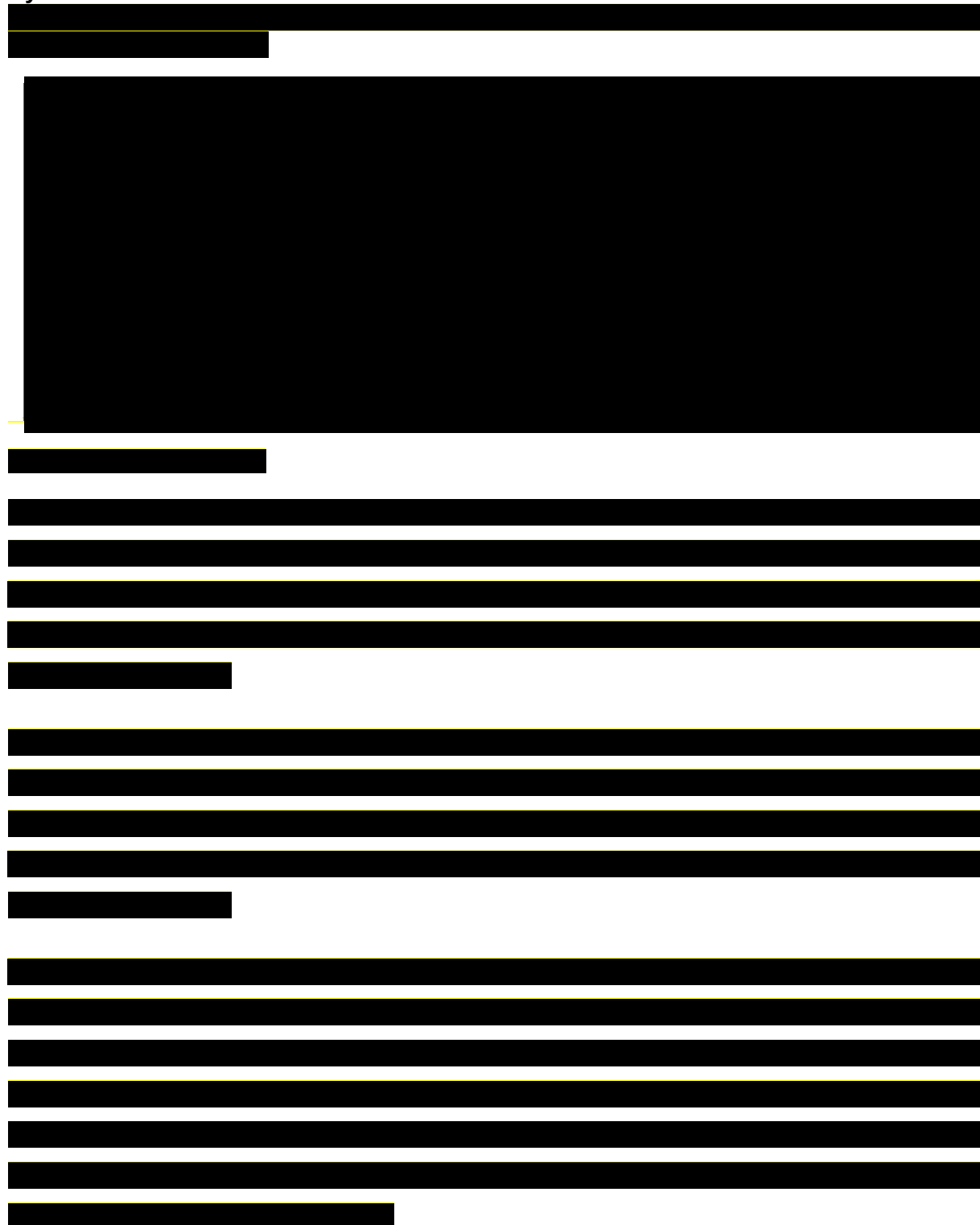


13.3.2. Wyniki MAIC w oparciu o badanie *MAGNITUDE*

[Redacted text block]

Tabela 41.

Rysunek 19.



13.3.4. Uzasadnienie wyboru badania *PROpel*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.3.5. Podsumowanie wyników obu analiz

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

13.3.6. Porównanie z opcjami nier refundowanymi

Jak wskazano w *Analizie problemu decyzyjnego*, niraparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu oraz olaparyb w skojarzeniu z octanem abirateronu nie stanowią komparatorów dla talazoparybu w skojarzeniu z enzalutamidem, ponieważ nie są to opcje obecnie

refundowane we wnioskowanej populacji oraz wnioskowana dla nich populacja nie jest zbieżna z wnioskowaną populacją dla talazoparybu.

Wychodząc jednak naprzeciw oczekiwaniom Agencji, pomimo, iż opcje te nie stanowią komparatora i nie ma możliwości wykonania oszacowań ekonomicznych, w niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowe wyniki analizy MAIC porównującej TALA+ENZ vs OLA/NIRA+ABI w populacji chorych na mCRPC i mutacją w genach *HRR*.

W przypadku porównania *TALAPRO-2* vs *PROpel* w populacji chorych na mCRPC z HRRm wykazano przewagę TALA+ENZ nad OLA+ABI w zakresie:

- rPFS, TALA+ENZ zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzenia rPFS o ok. 33-35% w porównaniu z OLA+ABI;
- OS, TALA+ENZ zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu o ok. 33-34% w porównaniu z OLA+ABI.

W przypadku porównania *TALAPRO-2* vs *MAGNITUDE* w populacji chorych na mCRPC z HRRm wykazano istotną statystycznie przewagę TALA+ENZ nad NIRA+ABI w zakresie:

- rPFS, TALA+ENZ zmniejsza ryzyko wystąpienia zdarzenia rPFS o 54-64% w porównaniu z NIRA+ABI;
- OS, TALA+ENZ zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu o 47-63% w porównaniu z NIRA+ABI.

Należy zwrócić uwagę, że w obu przypadkach wyniki dla OS były niedojrzałe.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42.
Wyniki analizy MAIC dla populacji mCRPC z obecnością mutacji *HRR*

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj analizy	ESS vs N	HR (95% CI)	Źródło
TALA+ENZ vs OLA+ABI					
rPFS	TALAPRO-2 vs PROpel (HRRm)	Analiza eksploracyjna (wszystkie czynniki prognostyczne)	135 vs 111	0,654 (0,420; 1,020)	Castro 2024
OS				0,666 (0,407; 1,087)	
rPFS		Analiza podstawowa	136 vs 111	0,668 (0,429; 1,041)	
OS				0,663 (0,406; 1,082)	
TALA+ENZ vs NIRA+ABI					
rPFS			48 vs 212	0,363 (0,211; 0,625)	

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj analizy	ESS vs N	HR (95% CI)	Źródło
OS	TALAPRO-2 vs MAGNITUDE (HRRm)	Analiza eksploracyjna (wszystkie czynniki prognostyczne)		0,530 (0,297; 0,944)	Castro 2023
rPFS				0,460 (0,280; 0,754)	
OS		Analiza podstawowa	53 vs 212	0,368 (0,174; 0,779)	

*zielonym kolorem oznaczono wartości wskazujące na przewagę TALA+ENZ nad danym komparatorem, pogrubiono wartości istotne statystycznie

13.4. Strategia wyszukiwania

13.4.1. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – SLR dla TALA

Tabela 43.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla interwencji badanej

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(prostatic OR prostate)	278 268	371 208	28 183
#2	(cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR tumoral OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR neoplastic OR malignancy OR malignancies OR malignant)	5 849 406	5 706 461	290 533
#3	#1 AND #2	225 033	298 238	20 431
#4	("castrate-resistant" OR "castrate resistant" OR "castrate-refractory" OR "castrate refractory" OR "castration-resistant" OR "castration resistant" OR "castration-refractory" OR "castration refractory" OR "hormone-refractory" OR "hormone refractory" OR "hormone-resistant" OR "hormone resistant" OR "hormone-independent" OR "hormone independent" OR "androgen-insensitive" OR "androgen insensitive" OR "androgen-resistant" OR "androgen resistant" OR "androgen-independent" OR "androgen independent")	21 973	34 097	3 739
#5	#3 AND #4	20 024	31 601	3 581
#6	("mCRPC" OR "CRPC" OR "HRPC" OR "mHRPC")	8 187	17 501	2 267
#7	#5 OR #6	20 504	33 402	3 745
#8	(talzenna OR talazoparib OR "BMN 673" OR "BMN-673" OR "BMN673" OR "bmn 673ts" OR "bmn673ts" OR "lt 006673" OR "lt 673" OR "lt006673" OR "lt673" OR "mdv 3800" OR "mdv3800")	52 619	1 360*	144
#9	#7 AND #8	66	123	34[^]
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	89	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (34)

*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 17.04.2024 r.

13.4.2. Strategia wyszukiwania w bazach głównych – SLR dla ABI

Tabela 44.
Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla ABI

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	(prostatic OR prostate)	278 268	371 208	28 183
#2	(cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours OR tumoral OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasia OR neoplasias OR neoplastic OR malignancy OR malignancies OR malignant)	5 849 406	5 706 461	290 533
#3	#1 AND #2	225 033	298 238	20 431
#4	("castrate-resistant" OR "castrate resistant" OR "castrate-refractory" OR "castrate refractory" OR "castration-resistant" OR "castration resistant" OR "castration-refractory" OR "castration refractory" OR "hormone-refractory" OR "hormone refractory" OR "hormone-resistant" OR "hormone resistant" OR "hormone-independent" OR "hormone independent" OR "androgen-insensitive" OR "androgen insensitive" OR "androgen-resistant" OR "androgen resistant" OR "androgen-independent" OR "androgen independent")	21 973	34 097	3 739
#5	#3 AND #4	20 024	31 601	3 581
#6	("mCRPC" OR "CRPC" OR "HRPC" OR "mHRPC")	8 187	17 501	2 267
#7	#5 OR #6	20 504	33 402	3 745
#8	("abiraterone" OR "CB 7630" OR "CB7630" OR "CB-7630" OR "CB 7598" OR "CB7598" OR "abretone" OR "DST 2970" OR "DST2970" OR "yonsa" OR "zaitiga" OR "zaytiga" OR "zytiga" OR "abibam" OR "AAP" OR "bixodalan" OR "grumabix" OR "remabirat" OR "tatica" OR "drgt45" OR "dgrt 45" OR "jnj 212082" OR "jnj212082" OR "sol 804" OR "sol804" OR "tvt45" OR "tvt 45")	9 059	14 048*	3 397
#9	#7 AND #8	2 543	5 440	978
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	3 571	n/d
#11	Baza Medilne: Filters applied: from 2022/10/1 – 2024/04/17 Baza Embase: #10 AND [01-10-2022]/sd NOT [17-04-2024]/sd Baza Cochrane: with Cochrane Library publication date from Oct 2022 to Apr 2024	329	388	142[^]

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL (142)

*dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 17.04.2024 r.

13.4.3. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 45.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – SLR dla TALA

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	talazoparib	5
	Talzenna	15
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	talazoparib	1
	Talzenna	1
WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	talazoparib	1
	Talzenna	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	talazoparib	24
	Talzenna	19
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(talazoparib OR Talzenna) AND (prostate cancer)	27
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	(talazoparib OR Talzenna) AND (prostate cancer)	9
URPLWMPB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Talazoparyb	0
	Talzenna	0

*zastosowano zapytania w języku polskim ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 12.05.2024 r.

13.5. Opracowania wtórne

13.5.1. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 46.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Maiano 2023</i>	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości	Baza Medline/PubMed; Baza Embase; Baza The Cochrane Library; Data przeszukania baz: 30.06.2023 W celu zidentyfikowania odpowiednich niepublikowanych danych, dodatkowo przeszukano abstrakty z konferencji ASCO i ESMO ²²	Ocena bezpieczeństwa inhibitorów PARP w oparciu o częstość występowania zaburzeń hematologicznych u chorych na mCRPC i z obecnością mutacji w genach <i>BRCA</i> i <i>HRR</i> .	Do przeglądu systematycznego wstępnie włączono 11 badań, w tym 7 badań RCT oraz 4 otwarte badania jednoramienne. Do metaanalizy włączono ostatecznie 6 badań RCT: <ul style="list-style-type: none"> • <i>NCT03732820 (PROPEL)</i>, porównujące niraparyb+ABI vs PBO+ABI; • <i>NCT01972217 (PROPEL)</i>, porównujące niraparyb+ABI vs PBO+ABI; • <i>MAGNITUDE</i>, porównujące olaparyb+ABI vs PBO+ABI; • <i>TRITON3</i>, porównujące rukaparyb vs docetaksel lub ABI lub ENZ; • <i>PROFOUND</i>, porównujące olaparyb vs ABI lub ENZ; • <i>TALAPRO-2</i>, porównujące TALA+ENZ vs PBO+ENZ. <p>Autorzy przeglądu zwrócili uwagę, że inhibitory PARP są grupą leków zatwierdzoną w leczeniu raka prostaty. Mimo to, ich stosowanie zazwyczaj jest związane z toksycznym działaniem na układ krwionośny, co często prowadzi do modyfikacji dawkowania lub przerwania ich stosowania.</p> <p>Wyniki metaanalizy wykazały, że inhibitory PARP istotnie statystycznie zwiększają ryzyko niedokrwistości, neutropenii i małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia, a także niedokrwistości i neutropenii</p>

²² Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ASCO) i Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO)

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>o ciężkim stopniu nasilenia w porównaniu z innymi metodami leczenia mCRPC. Autorzy przeglądu podkreślili, że klinicyści powinni być świadomi tego ryzyka aby wdrożyć właściwe postępowanie terapeutyczne. Jest to szczególnie istotne, ze względu na toczące się obecnie liczne badania z wykorzystaniem inhibitorów PARP, co wskazuje na prawdopodobne zwiększenie udziału tej grupy leków w leczeniu mCRPC w nadchodzących latach.</p> <p>Analiza dotycząca toksyczności hematologicznej wykazała, że zaburzenia krwi występowały istotnie statystycznie częściej w grupie TALA+ENZ w porównaniu z ramieniem kontrolnym. Wartość RR wyniosła w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niedokrwistości o dowolnym stopniu nasilenia: RR=3,77 (95% CI: 3,01; 4,72); • neutropenii o dowolnym stopniu nasilenia: RR=5,11 (95% CI: 3,49; 7,48); • małopłytkowości o dowolnym stopniu nasilenia: RR=7,05 (95% CI: 4,10; 12,13); • niedokrwistości o ≥ 3. stopniu nasilenia: RR=10,96 (95% CI: 6,81; 17,67); • neutropenii o ≥ 3. stopniu nasilenia: RR=9,19 (95% CI: 4,49; 18,82); • małopłytkowości o ≥ 3. stopniu nasilenia: RR=7,30 (95% CI: 2,59; 20,59); <p>W badaniu <i>TALAPRO-2</i> w grupie otrzymującej TALA+ENZ odnotowano średnie zmniejszenie stężenia hemoglobiny o 2 g/dl. W konsekwencji 13,1% chorych otrzymało transfuzję czerwonych krwinek, a 8,3% otrzymało środki stymulujące erytropoetynę.</p> <p>W badaniu <i>TALAPRO-2</i> hematologiczne działania niepożądane o ≥ 3. stopniu nasilenia wystąpiły w czasie 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia TALA (mediana 3,3 mies. w przypadku niedokrwistości oraz 2,3 mies. w przypadku neutropenii i małopłytkowości) i zwykle ustępowały w pierwszym miesiącu. Łącznie 19,1% chorych przerwało leczenie TALA z powodu zdarzeń niepożądanych. Niedokrwistość była jedną z głównych przyczyn wstrzymania leczenia (44,2%), zmniejszenia dawki (43,2%) i zaprzestania leczenia (8,3%). Warto zauważyć, że duże</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>obciążenie chorobami kości, które często charakteryzuje chorych na mCRPC, wcześniejsze leczenie lekami działającymi toksycznie na szpik kostny, takimi jak taksany, podeszły wiek w chwili rozpoznania oraz choroby współistniejące mogą przyczyniać się do wystąpienia i nasilenia niedokrwistości i innych hematologicznych zdarzeń niepożądanych u tych chorych. Zgodnie z zaleceniami FDA i innych towarzystw, u wszystkich chorych rozpoczynających stosowanie inhibitorów PARP należy wykonywać pełną morfologię krwi co najmniej raz w miesiącu.</p> <p>Podobnie jak w przypadku innych podtypów nowotworów, w mCRPC hematologiczne zdarzenia niepożądane zwykle pojawiają się wcześniej po rozpoczęciu leczenia inhibitorami PARP i ustępują po kilku miesiącach. Obecnie nie znaleziono żadnego konkretnego wyjaśnienia tego zjawiska.</p>
Bowling 2023	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przeгляд o niskiej jakości	Baza Ovid All EBM reviews – Cochrane; Baza PubMed; Baza Embase; Data przeszukania baz: 9.06 2023 r. Dodatkowo przeprowadzono ręczne przeszukiwanie list referencyjnych oraz przeszukanie przez przeглядarki internetowe.	Ocena bezpieczeństwa inhibitorów PARP w oparciu o częstość występowania zaburzeń hematologicznych (niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia) u chorych na mCRPC.	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 8 badań RCT, w których łącznie uczestniczyło 3 904 chorych na mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>NCT03732820 (PROPEL)</i>, porównujące niraparyb + ABI vs PBO+ABI; • <i>NCT01972217 (PROPEL)</i>, porównujące niraparyb + ABI vs PBO+ABI; • <i>MAGNITUDE</i>, porównujące olaparyb + ABI vs PBO+ABI; • <i>KEYLYNK-10</i>, porównujące olaparyb + pembrolizumab vs ABI lub ENZ; • <i>TRITON3</i>, porównujące rukaparyb vs docetaksel lub ABI lub ENZ; • <i>NCI9012</i>, porównujące weliparyb + ABI vs ABI; • <i>PROFOUND</i>, porównujące olaparyb vs ABI lub ENZ; • <i>TALAPRO-2</i>, porównujące TALA + ENZ vs PBO+ENZ. <p>Autorzy przeglądu wskazali, że wszystkie inhibitory PARP prowadziły do zwiększenia częstości występowania hematologicznych działań niepożądanych w porównaniu z grupą kontrolną. Statystycznie istotne różnice obserwowano we wszystkich przypadkach cytopenii (niedokrwistość o dowolnym i ≥ 3. stopniu nasilenia, małopłytkowość o dowolnym i ≥ 3. stopniu nasilenia, neutropenia o dowolnym stopniu nasilenia), z wyjątkiem neutropenii o ≥ 3. stopniu nasilenia.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>Autorzy zwrócili uwagę, że chociaż w większości uwzględnionych w przeglądzie badań dla inhibitorów PARP zgłaszano podobne hematologiczne zdarzenia niepożądane, to badania laboratoryjne sugerują zróżnicowany wpływ w ich oddziaływaniu molekularnym. Zwiększona częstość występowania zaburzeń hematologicznych może wynikać z tzw. mechanizmu <i>PARP trapping</i>, czyli zablokowania (uwięzienia) białka, które przyłączyło się do DNA w miejscu jego uszkodzenia. W przypadku uszkodzenia DNA PARP wiąże się z uszkodzonymi miejscami DNA i inicjuje syntezę polimerów ADP-rybozy na białkach chromatyny, w tym białkach naprawczych, ułatwiając naprawę DNA. PARP oddziela się od DNA i umożliwia białkom naprawczym dostęp do DNA. Jednakże zahamowanie aktywności PARP przez inhibitor PARP powoduje, że PARP pozostaje ściśle związana z uszkodzonym DNA (<i>PARP trapping</i>). Powoduje to zahamowanie procesów naprawy jednoniciowych przerw DNA (SSB). W czasie replikacji polimeraza DNA zatrzymuje się przed przerwą w nici, przez co SSB zostaje zamienione w dwuniciową przerwę (DSB) z aberracjami <i>HRR</i>. Sugeruje się, że białko PARP-2 może brać udział w erythropoezie, a więc jego inhibicja może prowadzić do częstszego występowania niedokrwistości. Autorzy przeglądu wskazali, że zgodnie z dostępną literaturą, inhibitory PARP pod względem siły <i>PARP trapping</i> uszeregowano wg wzrastającej siły w następującej kolejności: weliparyb (najsłabsze blokowanie), rukaparib, olaparib, niraparyb i talazoparyb (najsilniejsze blokowanie).</p> <p>Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia zależności między mechanizmem <i>PARP trapping</i> a występowaniem zaburzeń hematologicznych oraz ustalenia wpływu <i>PARP trapping</i> na profil toksyczności klinicznej.</p>
<p><i>Messina</i> 2023</p>	<p>Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMIT: IA Skala AMSTAR 2: przegląd o bardzo niskiej jakości</p>	<p>Baza The Cochrane Library; Baza Medline; Baza Embase; Baza Scopus.</p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa</p>	<p>Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono 3 badania RCT, w których łącznie uczestniczyło 2 601 chorych na mCRPC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>PROPEL</i>, porównujące niraparyb + ABI vs PBO+ABI; • <i>MAGNITUDE</i>, porównujące olaparyb + ABI vs PBO+ABI; • <i>TALAPRO-2</i>, porównujące TALA+ENZ vs PBO+ENZ.

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
		<p>Data przeszukania baz: 28.02.2023</p> <p>W celu zidentyfikowania odpowiednich niepublikowanych danych, dodatkowo przeszukano abstrakty z konferencji Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej OncologyPRO oraz bibliotekę ASCO.</p> <p>Data przeszukania: od 2000 r. do lutego 2023 r.</p>	<p>PARP+ARSI²³ w 1. linii mCRPC.</p>	<p>Wyniki badań wskazują na istotną statystycznie przewagę PARP+ARSI w porównaniu z PBO+ARSI pod względem rPFS w populacji chorych na mCRPC z obecnością HRRm.</p> <p>W badaniu <i>TALAPRO-2</i> (chorzy z kohorty 1, podgrupa z obecnością HRRm) dodanie inhibitora PARP do ARSI zmniejszyło ryzyko progresji o 54% (HR=0,46, 95% CI: 0,30; 0,70, p<0,001). Mediana rPFS wyniosła 27,9 mies. w grupie TALA+ENZ vs 16,4 mies. w PBO+ENZ.</p> <p>Wyniki metaanalizy potwierdzają, że terapia skojarzona PARP+ARSI istotnie statystycznie wydłuża rPFS u chorych na mCRPC z obecnością mutacji genów <i>BRCA2/1</i> i <i>HRR</i>, niezależnie od zastosowanego inhibitora PARP. Jest to niezwykle istotne, ponieważ znaczące korzyści ze stosowania inhibitora PARP w monoterapii zaobserwowano tylko w przypadku mCRPC z mutacją <i>BRCA2/1</i>, co podkreśla synergistyczne działanie kombinacji PARP+ARSI.</p>

²³ Inhibitor polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) stosowany w skojarzeniu z inhibitorem szlaku receptora androgenowego (ARSI)

13.5.2. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 47.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		Maiorano 2023	Messina 2023	Bowling 2023
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	TAK	TAK
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	NIE	NIE	TAK
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	NIE	NIE	NIE
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	TAK	TAK
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	TAK	TAK
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	NIE	NIE
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	TAK	TAK
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. risk of bias) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	TAK	TAK
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	NIE	NIE
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	TAK	TAK
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	TAK	TAK
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	TAK	TAK
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	TAK	NIE	NIE

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja		
		<i>Maiorano 2023</i>	<i>Messina 2023</i>	<i>Bowling 2023</i>
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	TAK	NIE	TAK
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	Bardzo niska	Niska

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

13.6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

13.6.1. TALAPRO-2

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)

METODYKA

Badanie TALAPRO-2 to randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, trwające badanie fazy III. Badanie składało się z 2 etapów:

- Etap 1: etap otwarty, nierandomizowany, którego celem była ocena farmakokinetyki i potwierdzenie dawki początkowej;
- Etap 2: etap randomizowany, podwójnie zaślepiony, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa TALA 0,5 mg/dzień + ENZ 160 mg/dzień vs ENZ 160 mg/dzień u chorych na mCRPC wcześniej nieleczonych systemowo (dozwolone było wyłącznie wcześniejsze stosowanie ADT oraz antyandrogenów I generacji).

W badaniu w ramach etapu 2 wyróżniono dwie kohorty:

- **Kohorta 1 – chorzy z lub bez obecności HRRm;**
- **Kohorta 2 – chorzy z obecnością HRRm (populacja chorych będąca przedmiotem analizy).**

Poniżej przedstawiono schemat dotyczący włączonej do badania populacji chorych:

Chorzy z lub bez obecności HRRm (kohorta 1), N=805
Chorzy włączeni w ramach pierwszej rekrutacji, DCO: 16.08.2022

Chorzy bez obecności HRRm lub z nieznanym statusem mutacji N=636

HRRm N=169

HRRm N=230

Chorzy z obecnością HRRm (kohorta 2), N=399
Chorzy z obecnością HRRm włączeni w ramach pierwszej rekrutacji (kohorta 1) oraz chorzy z obecnością HRRm włączeni w ramach rekrutacji kontynuowanej po zakończeniu rekrutacji do kohorty 1, DCO: 3.10.2022

1:1

TALA + ENZ (N=402)

PBO + ENZ (N=403)

1:1

TALA + ENZ (N=200)

PBO + ENZ (N=199)

Identyfikator badania: NCT03395197;

Opis metody randomizacji: tak;

Kohorta 2

Randomizacja²⁴ w stosunku 1:1 (przy użyciu scentralizowanego, interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi i permutowanego bloku o wielkości 4) do grupy TALA+ENZ lub PBO+ENZ. Randomizację stratyfikowano według wcześniejszego leczenia inhibitorem szlaku receptora androgenowego II. generacji (octan abirateronu lub orteronel) lub docetakselem (tak/nie);

Kohorta 1

Kolejno włączanych chorych randomizowano w stosunku 1:1 przez personel ośrodka, przy użyciu scentralizowanego interaktywnego internetowego systemu odpowiedzi i permutowanego bloku o wielkości 4, do grupy TALA+ENZ lub PBO+ENZ.

²⁴ Przed randomizacją chorzy wyrazili zgodę na dostarczenie tkanki guza litego (*de novo* lub archiwalnej) i/lub próbek krwi do prospektywnej oceny zmian w genie HRR (*BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM, ATR, CHEK2, FANCA, RAD51C, NBN, MLH1, MRE11A, CDK12*) przy użyciu testów FoundationOne® CDx i/lub FoundationOne Liquid® CDx (Foundation Medicine)

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)

Randomizację stratyfikowano według wcześniejszego stosowania nowej terapii hormonalnej lub docetakselu w przypadku wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego (tak lub nie) oraz statusu mutacji genu *HRR* (obecność mutacji lub brak mutacji/status nieznany).

Zaślepienie: podwójne;

Opis metody zaślepienia: sponsor, chorzy i badacze byli zaślepieni na przydział leczenia TALA i PBO, ENZ podawano w sposób otwarty.

Punkty końcowe oceniał zaślepiiony komitet (zaślepiena niezależna ocena centralna, BICR). Dodatkowo punkty końcowe były ocenione przez badacza;

Opis utraty chorych z badania:

Kohorta 2

W grupie TALA+ENZ spośród 200 chorych przypisanego leczenia nie otrzymało 2 (1,0%) chorych, a 1 (0,5%) chory otrzymał ENZ w monoterapii.

W grupie TALA+ENZ:

- 102 (51,0%) z 200 chorych przerwało leczenie TALA, w tym:
 - 39 (19,5%) chorych z powodu progresji choroby;
 - 24 (12,0%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia;
 - 19 (9,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - 5 (2,5%) chorych z powodu braku korzyści z leczenia;
 - 3 (1,5%) chorych z innych powodów;
 - 1 (0,5%) chorego z powodu zgonu;
- 98 (49,0%) z 200 chorych przerwało leczenie ENZ, w tym:
 - 40 (20,0%) chorych z powodu progresji choroby;
 - 23 (11,5%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia;
 - 14 (7,0%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - 12 (6,0%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - 6 (3,0%) chorych z powodu braku korzyści z leczenia;
 - 2 (1,0%) chorych z innych powodów;
 - 1 (0,5%) chorego z powodu zgonu;

W grupie PBO+ENZ:

- 139 (69,8%) z 199 chorych przerwało leczenie PBO i ENZ, w tym:
 - 60 (30,2%) chorych z powodu progresji choroby;
 - 40 (20,1%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia;
 - 13 (6,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - 11 (5,5%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - 8 (4,0%) chorych z powodu braku korzyści z leczenia;
 - 4 (2,0%) chorych z powodu zgonu;
 - 3 (1,5%) chorych z innych powodów;

W analizie skuteczności (populacja ITT) uwzględniono 200 chorych z grupy TALA+ENZ i 199 chorych z grupy PBO+ENZ. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 198 chorych z grupy TALA+ENZ i 199 chorych z grupy PBO+ENZ.

Kohorta 1

W grupie TALA+ENZ spośród 402 chorych 4 (1,0%) nie otrzymało przypisanego leczenia. W grupie PBO+ENZ spośród 403 chorych 2 (0,5%) nie otrzymało przypisanego leczenia.

W grupie TALA+ENZ:

- 245 (60,9%) z 402 chorych przerwało leczenie TALA, w tym:
 - 76 (18,9%) chorych z powodu progresji choroby;
 - 69 (17,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - 44 (10,9%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia;
 - 29 (7,2%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - 14 (3,5%) chorych z powodu braku korzyści z leczenia;

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)

- 8 (2,0%) chorych z powodu zgonu²⁵;
- 5 (1,2%) chorych z innych powodów;
- 227 (56,5%) z 402 chorych przerwało leczenie ENZ, w tym:
 - 84 (20,9%) chorych z powodu progresji choroby;
 - 48 (11,9%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia;
 - 37 (9,2%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - 30 (7,5%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - 15 (3,7%) chorych z powodu braku korzyści z leczenia;
 - 8 (2,0%) chorych z powodu zgonu²⁵;
 - 5 (1,2%) chorych z innych powodów;

W grupie PBO+ENZ:

- 280 (69,5%) z 403 chorych przerwało przyjmowanie PBO, w tym:
 - 123 (30,5%) chorych z powodu progresji choroby;
 - 46 (11,4%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia;
 - 43 (10,7%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - 30 (7,4%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - 21 (5,2%) chorych z powodu braku korzyści z leczenia;
 - 10 (2,5%) chorych z powodu zgonu;
 - 6 (1,5%) chorych z innych powodów;
 - 1 (0,2%) chory z powodu utraty z okresu obserwacji;
- 276 (68,5%) z 403 chorych przerwało przyjmowanie ENZ, w tym:
 - 123 (30,5%) chorych z powodu progresji choroby;
 - 47 (11,7%) chorych z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia;
 - 36 (8,9%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych;
 - 31 (7,7%) chorych z powodu wycofania zgody na udział w badaniu;
 - 22 (5,5%) chorych z powodu braku korzyści z leczenia;
 - 11 (2,7%) chorych z powodu zgonu;
 - 5 (1,2%) chorych z innych powodów;
 - 1 (0,2%) chory z powodu utraty z okresu obserwacji;

W analizie skuteczności (populacja ITT) uwzględniono 402 chorych z grupy TALA+ENZ i 403 chorych z grupy PBO+ENZ. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono 398 chorych z grupy TALA+ENZ i 401 chorych z grupy PBO+ENZ.

Skala Jadad: 5/5;

Ocena RoB-2: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, populację ITT definiowano jako wszystkich chorych zrandomizowanych do leczenia w ramach części 2 badania w sposób podwójnie zaślepiony. Wszystkie analizy skuteczności przeprowadzono dla populacji ITT. Populację do oceny bezpieczeństwa, zdefiniowano jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę przypisanego leczenia. O ile nie określono inaczej, wszystkie analizy bezpieczeństwa będą uwzględniać populację bezpieczeństwa zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem, a nie przypisanym leczeniem. Wszystkie analizy danych dotyczących bezpieczeństwa zostaną przeprowadzone na populacji bezpieczeństwa. Populację uwzględnioną w ramach oceny PRO zdefiniowano jako chorych z populacji ITT, którzy ocenili jakość życia na początku badania i co najmniej 1 raz w czasie trwania badania, przed jego zakończeniem;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Pfizer Inc. (firma Astellas Pharma Inc. dostarczyła ENZ);

Liczba ośrodków: 223 ośrodków (26 krajów);

Okres obserwacji:

Kohorta 2

badanie trwające, w publikacji przedstawiono dane dla DCO: 03.10.2022 r. (okres włączania chorych do badania: 18.12.2018 r. – 20.01.2022 r.). Dodatkowo dla kohorty 2 przedstawiono analizę opisową dla OS dla DCO

²⁵ W przypadku jednego chorego omyłkowo zgłoszono przerwanie leczenia z powodu zgonu. Chory przerwał stosowanie zarówno TALA, jak i ENZ z powodu tego samego zdarzenia niepożądanego, w tym samym dniu

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)

28.03.2023 r (dane od Wnioskodawcy). W Aneksie zaprezentowane zostały natomiast wyniki analizy końcowej badania TALAPRO-2, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Mediana okresu obserwacji dla poszczególnych punktów końcowych wyniosła:

- dla rPFS: 17,5 miesiąca w grupie TALA+ENZ i 16,8 miesiąca w grupie PBO+ENZ; [REDAKTOWANE]
- dla analizy bezpieczeństwa: 15,4 miesiąca w grupie TALA+ENZ oraz 12,9 miesiąca w grupie PBO+ENZ;

Kohorta 1

przedstawiono dane dla DCO: 16.08.2022 r. (okres włączania chorych do badania: 07.01.2019 r. – 17.09.2020 r.).

Mediana okresu obserwacji dla rPFS: 24,9 miesiąca (IQR: 21,9; 30,2) w grupie TALA+ENZ i 24,6 miesiąca (IQR: 14,4; 30,2) w grupie PBO+ENZ;

Analiza statystyczna:

Kohorta 2

224 zdarzenia rPFS zapewniłyby 85% mocy do wykrycia HR na poziomie 0,64 przy użyciu jednostronnego stratyfikowanego testu log-rank z poziomem $\alpha=0,0125$.

Zaplanowano analizę śródkresową w momencie wystąpienia ~70% wszystkich wymaganych zdarzeń. Obserwacja w kohorcie HRRm miała zostać zatrzymana pod kątem oceny skuteczności, jeśli zostanie przekroczona wcześniej określona granica skuteczności ($p \leq 0,0038$). Ponieważ granica skuteczności została przekroczona w analizie śródkresowej dla rPFS, analiza ta stała się analizą końcową. Kontynuowana jest obserwacja przeżycia i bezpieczeństwa. Analizy dla wszystkich pozostałych punktów końcowych są ostateczne;

Kohorta 1

rPFS testowano przy 1-stronnym poziomie $\alpha=0,0125$;

Dokładny opis przedstawiono w rozdziale 5.6.2;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA^{26,27}

Kryteria włączenia:

- dorośli mężczyźni w wieku ≥ 18 lat (≥ 20 lat w Japonii);
- mCRPC bezobjawowy lub z łagodnymi objawami, potwierdzony histologicznie lub cytologicznie, bez cech drobnokomórkowych lub sygnetycznych;
- test na obecność mutacji w genie *HRR*²⁸;
- kastracja chirurgiczna lub medyczna, z poziomem testosteronu w surowicy ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,73$ nmol/l) w badaniu przesiewowym. Trwająca terapia ADT (agonistą lub antagonistą hormonu uwalniającego gonadotropinę) u chorych, którzy nie przeszli obustronnej orchidektomii, należy rozpocząć co najmniej 4 tygodnie przed randomizacją (etap 2) i kontynuować przez cały okres badania;
- ECOG 0-1;
- choroba przerzutowa w kościach udokumentowana na skanie kości lub w tkankach miękkich udokumentowana na TK/MRI;
- choroba postępująca w momencie włączenia do badania, pomimo kastracji medycznej lub chirurgicznej, spełniająca ≥ 1 z następujących 3 kryteriów:
 - progresja PSA;
 - progresja choroby w tkankach miękkich zgodnie z kryteriami RECIST 1.1;
 - progresja choroby w kościach zgodnie z kryteriami PCWG3 z ≥ 2 nowymi przerzutami do kości;
- zadowalająca czynność szpiku kostnego (hemoglobina ≥ 9 g/dl);

²⁶ Rekrutację do badania rozpoczęto w populacji wszystkich chorych (w tym zarówno chorych z mutacjami genu *HRR*, jak i bez nich – kohorta 1). Po zakończeniu rejestracji w kohorcie 1, rekrutacja była kontynuowana, ale ograniczała się do chorych z mutacjami genu *HRR* (kohorta 2)

²⁷ Szczegółowe kryteria przedstawiono w suplemencie do badania (*Fizazi 2023_suppl*)

²⁸ Do kohorty 1 kwalifikowano chorych z lub bez obecności HRRm, natomiast do kohorty 2 włączano chorych z obecnością HRRm (chorych z kohorty 1 oraz nowo włączonych chorych)

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)

- brak wcześniejszego przedłużającego życie leczenia systemowego choroby opornej na kastrację;
- wcześniejsze stosowanie docetakselu i octanu abirateronu lub orteronelu w leczeniu choroby wrażliwej na kastrację było dozwolone.

Kryteria wykluczenia:

- jakiegokolwiek wcześniejsze systemowe leczenie przeciwnowotworowe rozpoczęte w CRPC bez przerzutów lub mCRPC;
- powiększenie się węzła chłonного poniżej rozwidlenia aorty jako jedyne potwierdzenie choroby przerzutowej;
- wcześniejsze leczenie enzalutamidem, apalutamidem, darolutamidem, inhibitorem PARP, cyklofosfamidem lub mitoksantronem;
- wcześniejsze leczenie chemioterapią opartą na związkach platyny w czasie 6 miesięcy (od ostatniej dawki) przed randomizacją lub progresja choroby w wywiadzie podczas leczenia opartego na związkach platyny w czasie 6 miesięcy (od ostatniej dawki)²⁹;
- chemioterapia cytotoksyczna, która nie została przerwana w czasie 28 dni przed randomizacją i obejmuje m.in.:
 - docetaksel;
 - terapię biologiczną, w tym sipuleucel-T, lub
 - terapię radionuklidami w przypadku wrażliwego na kastrację raka gruczołu krokowego;
- leczenie octanem abirateronu w raku HSPC, które nie zostało przerwane przed randomizacją;
- terapia hormonalna (np. bikalutamid, nilutamid, flutamid, estrogeny), która nie została przerwana przed randomizacją;
- leczenie prednizonem w dawce >10 mg/dobę (lub równoważnej);
- leczenie jakąkolwiek terapią eksperymentalną w czasie 4 tygodni przed randomizacją;
- wcześniejsze leczenie opioidami z powodu bólu związanego z pierwotnym rakiem prostaty lub przerzutami w ciągu 28 dni przed randomizacją;
- stosowanie silnych inhibitorów P-gp w czasie 7 dni przed randomizacją;
- poważna operacja (zgodnie z definicją badacza) w czasie 2 tygodni przed randomizacją lub paliatywna radioterapia do zajętego miejsca w czasie 3 tygodni przed randomizacją;
- występowanie klinicznie istotnej choroby układu krążenia, istotnych zaburzeń czynności nerek i wątroby, nieprawidłowych wyników krwi, istotnych klinicznie zaburzeń żołądkowo-jelitowych wpływających na wchłanianie, lub objawowy/zbliżający się ucisk rdzenia kręgowego lub zespół ogona końskiego;
- potwierdzona obecność lub podejrzenie występowania przerzutów do mózgu lub aktywna choroba opon mózgowo-rdzeniowych;
- inne ostre lub przewlekłe schorzenia medyczne lub psychiczne, które uniemożliwiają udział w badaniu;
- napady padaczkowe lub jakiegokolwiek stan, który może predysponować do napadów, utrata przytomności (w czasie 12 mies. przed randomizacją), przemijający atak niedokrwienny (w czasie 12 mies. przed randomizacją), MDS, AML lub nowotwór pierwotny³⁰ w wywiadzie.

Dane demograficzne – kohorta 2 (Fizazi 2023)

Parametr	Grupa badana (TALA+ENZ)	Grupa kontrolna (PBO+ENZ)
Liczba chorych	200	199
Wiek, mediana (zakres) [lata]	70 (41; 90)	71 (44; 90)
Rasa, n (%)	Biała	137 (68,5)
	Czarna lub Afroamerykanie	6 (3,0)
	Azjatycka	45 (22,5)
	Wielorasowość	0 (0,0)
		1 (0,5)

²⁹ Wcześniejszy docetaksel w leczeniu mCSPC był dozwolony, jeśli od ostatniej dawki upłynęło >4 tyg.

³⁰ Z wyjątkiem raka skóry *in situ* lub innego niż czerniak, lub wcześniejsze nowotwory złośliwe ≥ 3 lata przed randomizacją, bez późniejszych dowodów na wznowę lub progresję, niezależnie od stadium, lub rak w stadium 0 lub stadium 1 <3 lata przed randomizacją, którego prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji w opinii badacza jest znikome

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)			
	Inna ³¹	1 (0,5)	1 (0,5)
	Nieznana lub brak danych	11 (5,5)	17 (8,5)
Początkowe stężenia PSA w surowicy, mediana (zakres) [µg/l]		19,6 (0,2; 3 412,0)	18,0 (0,0; 1 055,0)
Wynik w skali Gleasona) ³² , n (%)	<8	42 (21,0)	52 (26,1)
	≥8	152 (76,0)	143 (71,9)
Miejsce zmienione chorobowo, n (%)	Kość z równoczesnym zajęciem tkanki miękkiej	175 (87,5)	158 (79,4)
	Węzły chłonne	82 (41,0)	94 (47,2)
	Płuco	23 (11,5)	26 (13,1)
	Wątroba	9 (4,5)	6 (3,0)
	Inne tkanki miękkie	23 (11,5)	20 (10,1)
ECOG, n (%)	0	128 (64,0)	118 (59,3)
	1	72 (36,0)	81 (40,7)
Wcześniejsze leczenie inhibitorem szlaku receptora androgenowego II. generacji, n (%)	Ogółem	17 (8,5)	17 (8,5)
	Octan abirateronu	16 (8,0)	16 (8,0)
	Orteronel	1 (0,5)	1 (0,5)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach ³³ , n (%)		57 (28,5)	60 (30,2)
Obecność ≥1 zmiany w odpowiednich genach HRR ³⁴ , n (%)	Ogółem	198 (99,0)	197 (99,0)
	ATM	47 (23,5)	39 (19,6)
	ATR	3 (1,5)	12 (6,0)
	BRCA1	11 (5,5)	12 (6,0)
	BRCA2	62 (31,0)	73 (36,7)
	CDK12	36 (18,0)	39 (19,6)
	CHEK2	34 (17,0)	37 (18,6)
	FANCA	4 (2,0)	5 (2,5)
	MLH1	9 (4,5)	1 (0,5)
	MRE11A	1 (0,5)	2 (1,0)
	NBN	8 (4,0)	3 (1,5)
	PALB2	9 (4,5)	8 (4,0)
	RAD51C	2 (1,0)	2 (1,0)
	M0	84 (42,0)	84 (42,2)

³¹ rdzenni Amerykanie, rdzenni mieszkańcy Alaski, rdzenni Hawajczycy lub inni mieszkańcy wysp Pacyfiku

³² nie zgłoszono w przypadku pozostałych chorych

³³ wszyscy chorzy otrzymywali docetaksel

³⁴ 3 chorych (1 z grupy TALA+ENZ, 2 z grupy PBO+ENZ) nie miało mutacji genu *HRR*, a 1 chory w grupie TALA+ENZ miał nieznaną status mutacji genu *HRR*

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)			
Status M (obecność przerzutów) w momencie rozpoznania pierwotnego choroby ³² , n (%)	M1	96 (48,0)	95 (47,7)
	MX	19 (9,5)	17 (8,5)
Terapia ADT na początku badania, n (%)	Obustronna orchiektomia	5 (2,5)	11 (5,5)
	ADT	195 (97,5)	187 (94,0) ³⁵
Źródło tkanek w prospektywnym badaniu na wykrycie obecności HRRm ³⁶ , n (%)	Tylko tkanka nowotworowa	75 (37,5)	80 (40,2)
	Tkanka nowotworowa i krew (ct-DNA)	123 (61,5)	119 (59,8)
	Krew (ct-DNA)	1 (0,5)	0 (0,0)
Dane demograficzne – kohorta 1 (Agarwal 2023)			
Parametr		Grupa badana (TALA+ENZ)	Grupa kontrolna (PBO+ENZ)
Liczba chorych		402	403
Wiek, mediana (IQR) [lata]		71 (66; 76)	71 (65; 76)
Rasa, n (%)	Biała	243 (60,4)	255 (63,3)
	Czarna lub Afroamerykanie	11 (2,7)	5 (1,2)
	Azjatycka	127 (31,6)	120 (29,8)
	Wielorasowość	0 (0,0)	1 (0,2)
	Inna ³¹	2 (0,5)	1 (0,2)
	Brak danych	19 (4,7)	21 (5,2)
Zaburzenia czynności nerek ^{32,37} , n (%)	Brak lub łagodne	344 (85,6)	347 (86,1)
	Umiarkowane	42 (10,4)	41 (10,2)
Początkowe stężenia PSA w surowicy, mediana (IQR) [µg/l]		18,2 (6,9; 59,4)	16,2 (6,4; 53,4)
Liczba krążących komórek nowotworowych, mediana (IQR) [komórki/7,5 ml krwi]		1 (0; 7)	1 (0; 6)
Wynik w skali Gleasona ³² , n (%)	<8	117 (29,1)	113 (28,0)
	≥8	281 (69,9)	283 (70,2)
Miejsce zmienione chorobowo, n (%)	Kość z równoczesnym zajęciem tkanki miękkiej	349 (86,8)	342 (84,9)
	Węzły chłonne	147 (36,6)	167 (41,4)
	Płuco	45 (11,2)	61 (15,1)
	Wątroba	12 (3,0)	16 (4,0)
	Inne tkanki miękkie	37 (9,2)	33 (8,2)

³⁵ Wcześniejsze leczenie ADT nie było dostępne w klinicznej bazie danych dla jednego chorego w momencie odcięcia danych, chociaż chory ten otrzymał ADT przed włączeniem do badania i kontynuował to leczenie

³⁶ Źródło tkanki nie zostało określone dla jednego chorego w grupie TALA+ENZ; ct-DNA – krążące DNA nowotworowe

³⁷ Umiarkowane zaburzenia czynności nerek zdefiniowane jako 30-59 ml/min/1,73 m²

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)			
ECOG, n (%)	0	259 (64,4)	271 (67,2)
	1	143 (35,6)	132 (32,6)
Wcześniejsze leczenie inhibitorem szlaku receptora androgenowego II. generacji, n (%)	Ogółem	23 (5,7)	27 (6,7)
	Octan abirateronu	21 (5,2)	25 (6,2)
	Orteronel	2 (0,5)	2 (0,5)
Wcześniejsza chemioterapia oparta na taksanach ³³ , n (%)		86 (21,4)	93 (23,1)
Status mutacji genu <i>HRR</i> według stratyfikacji randomizacji, n (%)	Obecność mutacji	85 (21,1)	84 (20,8)
	Brak mutacji/status nieznany	317 (78,9)	319 (79,2)
Status mutacji genu <i>HRR</i> w prospektywnym badaniu tkanki nowotworowej ³⁸ , n (%)	Obecność mutacji	85 (21,1)	82 (20,3)
	Brak mutacji	207 (51,5)	219 (54,3)
	Status nieznany	110 (27,4)	102 (25,3)
Mutacja <i>BRCA1/2</i> , n (%)		27 (6,7)	32 (7,9)
INTERWENCJA			
<p>Interwencja badana: TALA p.o. 0,5 mg raz dziennie (w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek: 0,35 mg) stosowany jako terapia dodana do ENZ w dawce 160 mg raz dziennie;</p> <p>Interwencja kontrolna: PBO p.o. raz dziennie (stosowane w celu zachowania zaślepienia) w skojarzeniu z ENZ w dawce 160 mg raz dziennie;</p> <p>Leczenie wspomagające: w czasie trwania badania <u>dozwolone</u> było stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • bisfosfonianu lub denosumabu; • jeżeli chory spełniał wymagania kwalifikujące do kastracji medycznej, przez cały okres badania wymagane jest kontynuowanie ADT agonistą lub antagonistą GnRH; • hematopoetycznych czynników wzrostu (np. czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów [G-CSF], czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów) – pierwotne profilaktyczne stosowanie G-CSF jest niedozwolone, ale można je stosować w leczeniu neutropenii wymagającej leczenia, zgodnie z aktualnymi wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej; • w leczeniu wspomagającym niedokrwistości, według uznania badacza, można zastosować transfuzję czerwonych krwinek, erytropoetynę i środki stymulujące erytropoezę; • w leczeniu wspomagającym małopłytkowości, według uznania badacza, można zastosować analogi trombopoetyny i (lub) transfuzje płytek krwi; • szczepienie przeciwko Covid-19 było dozwolone - czas szczepienia w stosunku do podania badanych leków zależy od uznania badacza. <p>W czasie trwania badania <u>zabronione</u> było stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prednizonu >10 mg (lub odpowiednik) raz na dobę (krótkotrwałe stosowanie większych dawek steroidów przez ≤4 tygodnie, chociaż jest odradzane, jest dozwolone, jeśli nie jest dostępna terapia alternatywna); • chemioterapii cytotoksycznej (np. chemioterapia oparta na platynie, cyklofosfamid, taksany lub chemioterapia mitoksantronem) w leczeniu przerzutowego raka prostaty; • terapii hormonalnej (np. bikalutamid, nilutamid, flutamid, estrogeny, inhibitory 5-alfa reduktazy), NHT z wyjątkiem enzalutamidu (np. octan abirateronu, apalutamid, darolutamid), terapii biologicznej lub terapii radionuklidowej raka prostaty lub jakiegokolwiek innego badanego leku; • innego inhibitora PARP; • innych leków przeciwnowotworowych. 			

³⁸ Eksploracyjna analiza poprzez prospektywne badanie tkanki nowotworowej w celu oddzielenia statusu mutacji od braku mutacji genu *HRR*. Prospektywny status "nieznany" dla statusu mutacji genu *HRR* odzwierciedla przede wszystkim próbki (próbki) przesłane do *Foundation Medicine*, które nie zostały przeanalizowane (zazwyczaj z powodu niepomyślnych wskaźników kontroli jakości) lub wyniki testu nie zostały zgłoszone (z powodu ograniczeń w jakości lub czystości próbek)

TALAPRO-2 (Fizazi 2023, Agarwal 2023)

Szczegółowe informacje dotyczące modyfikacji dawkowania oraz leczenia wspomagającego opisano w załączonym protokole badania (Fizazi 2023_suppl).

PUNKTY KOŃCOWE

Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

Kohorta 2

- przeżycie wolne od radiologicznych cech progresji choroby (rPFS);
- przeżycie całkowite (OS);
- odpowiedź na leczenie;
- ocena PSA:
 - odpowiedź PSA;
 - progresja PSA;
- rozpoczęcie kolejnego leczenia przeciwnowotworowego:
 - czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego – chemioterapia (TICT);
 - czas do rozpoczęcia leczenia przeciwnowotworowego (TIAT);
- czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (TFSSE);
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- nie ekstrahowano danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa przedstawionej dla kohorty 1 (chorzy z lub bez obecności HRRm);
- nie ekstrahowano danych z publikacji Agarwal 2023 dla podgrupy chorych z obecnością HRRm, ponieważ dane dla tej populacji zostały uwzględnione w wynikach dla kohorty 2;
- nie ekstrahowano danych bezpieczeństwa dotyczących:
 - parametrów laboratoryjnych;
 - parametrów życiowych;
 - danych dotyczących transfuzji;
 - danych przedstawionych w pacjento-latach;
 - danych bezpieczeństwa przedstawionych zależnie od czasu wystąpienia zdarzenia;
 - danych przedstawionych łącznie dla obu grup.

§ dane z materiałów poufnych

13.6.2. PROpel

PROpel (Clarke 2022, Clarke 2023)

METODYKA

Badanie randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, fazy III

Badanie prowadzono w okresie między październikiem 2018 r. a styczniem 2020 r.

Numer identyfikacyjny: NCT03732820;

Opis metody randomizacji: tak, chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy OLA+ABI i PBO+ABI. Randomizację stratyfikowano według typu przerzutów odległych (wyłącznie do kości, trzewne lub inne)³⁹ na początku badania oraz według leczenia docetakselem w stadium choroby mHSPC (tak vs nie);

Zaślepienie: podwójne;

³⁹ przerzuty wyłącznie do kości definiowano jako obecność przerzutów w kościach i brak w innych odległych lokalizacjach. Choroba trzewna oznaczała odległe przerzuty do tkanek miękkich w narządzie (takim jak wątroba lub płuca), nawet jeśli u chorego występowały zmiany w innych miejscach ciała. Termin „inne” obejmował wszystkich innych chorych z odległymi przerzutami (np. chorych z chorobą obecną tylko w odległych węzłach chłonnych)

PROpel (Clarke 2022, Clarke 2023)

Opis metody zaślepienia: badane leki były identyczne i prezentowane w tym samym opakowaniu. Chorzy, badacz i personel ośrodka badawczego pozostawali zaślepieni na przydział badanego leku. Badacze mogli poznać przydział do grup leczenia tylko w nagłych przypadkach medycznych;

Opis utraty chorych z badania: łącznie z badania utracono 479 (60,2%) spośród 796 zrandomizowanych chorych, w tym:

z grupy OLA+ABI+prednizon/prednizolon:

- 1 (0,3%) z 399 chorych nie otrzymał leczenia z powodu nie spełnienia kryteriów randomizacji;
- 218 (54,8%) z 398 chorych przerwał leczenie:
 - OLA: 94 (23,6%) chorych z powodu progresji choroby, 54 (13,6%) chorych z innych powodów (obejmuje progresję kliniczną, progresję PSA, zgon itp.), 42 (10,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 26 (6,5%) chorych z powodu decyzji chorego oraz 3 (0,8%) chorych z powodu poważnego nieprzestrzegania zapisów protokołu badania;
 - ABI: 100 (25,1%) chorych z powodu progresji choroby, 59 (14,9%) chorych z innych powodów (obejmuje progresję kliniczną, progresję PSA, zgon itp.), 31 (7,8%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 25 (6,3%) chorych z powodu decyzji chorego oraz 3 (0,8%) chorych z powodu poważnego nieprzestrzegania zapisów protokołu badania;

z grupy PBO+ABI+prednizon/prednizolon:

- 1 (0,3%) z 397 chorych nie otrzymał leczenia z powodu nieukończenia okresu przesiewowego;
- 259 (65,4%) z 396 chorych przerwał leczenie:
 - PBO: 147 (37,1%) chorych z powodu progresji choroby, 66 (16,7%) chorych z innych powodów (obejmuje progresję kliniczną, progresję PSA, zgon itp.), 26 (6,6%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 16 (4,0%) chorych z powodu decyzji chorego, 3 (0,8%) chorych z powodu poważnego nieprzestrzegania zapisów protokołu badania i 1 (0,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;
 - ABI: 143 (36,1%) chorych z powodu progresji choroby, 66 (16,7%) chorych z innych powodów (obejmuje progresję kliniczną, progresję PSA, zgon itp.), 28 (7,1%) chorych z powodu zdarzeń niepożądanych, 18 (4,5%) chorych z powodu decyzji chorego, 3 (0,8%) chorych z powodu poważnego nieprzestrzegania zapisów protokołu badania i 1 (0,3%) chorego z powodu utraty z okresu obserwacji;

Skala Jadad: 5/5;

Ocena RoB-2: niskie ryzyko;

Wyniki dla populacji ITT: tak, skuteczność analizowano dla populacji ITT, a bezpieczeństwo analizowano dla wszystkich chorych, którzy otrzymali dowolną ilość ABI, OLA lub PBO. Chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę OLA, zostali włączeni do ramienia OLA+ABI;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: AstraZeneca i Merck Sharp & Dohme, LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.;

Liczba ośrodków: 126 (17 krajów);

Okres obserwacji: b/d;

Publikacja *Clarke 2022*: data odcięcia danych: 30.07.2021 r.;

Publikacja *Clarke 2023*: data odcięcia danych: 12.10.2022 r.;

Analiza statystyczna: Jeśli pierwszorzędowy punkt końcowy – ibPFS był istotny statystycznie ($\alpha=0,025$), wówczas hierarchicznie testowano OS. W przypadku punktów końcowych typu *time to event*, do obliczenia dwustronnych wartości p zastosowano stratyfikowany test log-rank. Do obliczenia mediany wykorzystano wykresy Kaplana-Meiera;

Podejście do testowania hipotezy: *superiority*.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- wiek ≥ 18 lat (lub ≥ 19 lat w przypadku Korei Południowej). W przypadku chorych włączonych do badania w Japonii, którzy mają < 20 lat należy uzyskać pisemną świadomą zgodę od chorego i jego prawnego opiekuna;
- rozpoznanie gruczolakoraka prostaty, potwierdzone histologicznie lub cytologicznie z co najmniej jedną udokumentowaną zmianą przerzutową w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego;
- brak wcześniejszego leczenia ogólnoustrojowego (z wyjątkiem ADT i leków antyandrogenowych pierwszej generacji z zastosowanym 4-tygodniowym okresem wymywania dawki);
- wynik ECOG 0-1 bez pogorszenia w czasie ostatnich 2 tyg.;
- oczekiwana długość życia chorego wynosząca co najmniej 6 miesięcy, wg oceny badacza;

PROpel (Clarke 2022, Clarke 2023)

- prawidłowa czynność narządów i szpiku kostnego mierzona w czasie 28 dni przed podaniem leku, określona poniżej:
 - hemoglobina $\geq 10,0$ g/dl bez transfuzji krwi w czasie ostatnich 28 dni;
 - bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$;
 - liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$;
 - bilirubina całkowita $\leq 1,5 \times$ GGN. Chorzy z rozpoznaną chorobą Gilberta, u których stężenie bilirubiny w surowicy wynosi $\leq 3 \times$ GGN mogli zostać włączeni do badania;
 - potas w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l;
 - albumina w surowicy $\geq 3,0$ g/dl;
 - aminotransferaza asparaginianowa/alaninowa $\leq 2,5 \times$ GGN, chyba że występują przerzuty do wątroby, w którym to przypadku ww. wartości mogą wynosić $\leq 5 \times$ GGN;
 - klirens kreatyniny ≥ 51 ml/min, obliczony przy użyciu równania Cockcrofta-Gaulta dla mężczyzn lub na podstawie 24-godzinnego badania moczu;
- kandydat do terapii octanem abirateronu powinien posiadać udokumentowane dowody progresji choroby tj. chory powinien spełniać jedno lub więcej z poniższych trzech kryteriów, które wystąpiły, gdy był poddawany terapii deprywacji androgenów:
 - progresja PSA zdefiniowana przez co najmniej dwa wzrosty poziomu PSA w odstępie ≥ 1 tygodnia pomiędzy każdym oznaczeniem. Wartość PSA podczas wizyty przesiewowej powinna wynosić ≥ 1 μ g/l (1 ng/ml) (zgodnie z kryteriami PCWG-3);
 - progresja choroby tkanek miękkich zdefiniowana przez kryteria RECIST 1.1;
 - progresja w kościach zdefiniowana przez pojawienie się 2 lub więcej nowych zmian w skanie kości (zgodnie z kryteriami PCWG-3);
- mężczyźni muszą używać prezerwatywy podczas leczenia i przez 3 miesiące po podaniu ostatniej dawki ABI+OLA podczas stosunku płciowego z kobietą w ciąży lub kobietą w wieku rozrodczym. Partnerki chorych powinny również stosować wysoce skuteczną formę antykoncepcji, jeśli są w wieku rozrodczym. Mężczyźni nie powinni oddawać nasienia przez cały okres przyjmowania OLA i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki OLA;

Kryteria wykluczenia:

- współistniejący nowotwór złośliwy, który uległ progresji lub wymagał aktywnego leczenia w czasie ostatnich 5 lat. Wyjątki obejmują raka podstawnokomórkowego skóry i raka kolczystokomórkowego skóry, które zostały poddane potencjalnie leczniczej terapii;
- rozpoznanie zespołu mieloblastycznego/ostrej białaczki szpikowej lub objawy sugerujące takie rozpoznanie;
- klinicznie istotna choroba sercowo-naczyniowa potwierdzona zawałem mięśnia sercowego lub zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi tętnic (np. udar) w czasie ostatnich 6 miesięcy, ciężka lub niestabilna dławica piersiowa, migotanie przedsionków lub inne zaburzenia rytmu serca wymagające leczenia lub niewydolność serca klasy II-IV według *New York Heart Association* lub pomiar frakcji wyrzutowej serca $< 50\%$ podczas badania przesiewowego, zgodnie z oceną echokardiograficzną lub skanowaniem wielorządowym;
- planowana operacja kardiochirurgiczna lub zabieg przezskórnej interwencji wieńcowej;
- wcześniejszy zabieg rewaskularyzacji (istotne zwężenie tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych);
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe ciśnienie tętnicze ≥ 95 mmHg). Chorzy z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie są dopuszczalni pod warunkiem, że ciśnienie tętnicze jest kontrolowane za pomocą leczenia przeciwnadciśnieniowego.
- niekontrolowane zaburzenia czynności przysadki lub nadnerczy w wywiadzie;
- aktywne zakażenie lub inny stan chorobowy, który może powodować przeciwwskazania do stosowania prednizonu/prednizolonu.

Dane demograficzne

Parametr		Grupa badana (OLA+ABI)	Grupa kontrolna (PBO+ABI)
Liczba chorych		399	397
Mężczyźni, n (%)		399 (100,0)	397 (100,0)
Wiek w momencie randomizacji [lata]	mediana (zakres)	69,0 (43; 91)	70,0 (46; 88)
	≥ 65 lat, n (%)	269 (67,4)	300 (75,6)
Rasa, n (%)	Biała	282 (70,7)	275 (69,3)
	Azjatycka	66 (16,5)	72 (18,1)

PROpel (Clarke 2022, Clarke 2023)			
	Czarna lub Afroamerykanie	14 (3,5)	11 (2,8)
	Inna	15 (3,8)	9 (2,3)
	Brak danych	22 (5,5)	30 (7,6)
Rozpoznanie histologiczne gruczolakoraka, n (%)		398 (99,7)	397 (100,0)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	≥8	265 (66,4)	258 (65,0)
	Brak danych	13 (3,3)	5 (1,3)
Odległe przerzuty przy początkowym rozpoznaniu, n (%)	Tak	257 (64,4)	242 (61,0)
	Brak danych	1 (0,3)	1 (0,3)
Wynik ECOG, n (%)	0	286 (71,7)	272 (68,5)
	1	112 (28,1)	124 (31,2)
	Brak danych	1 (0,3)	1 (0,3)
Typ progresji, n (%)	Progresja PSA	172 (43,1)	173 (43,6)
	Progresja na podstawie obrazowania	92 (23,1)	73 (18,4)
	Obie progresje	134 (33,6)	150 (37,8)
	Brak danych	1 (0,3)	1 (0,3)
Wcześniejsze leczenie docetakselem, n (%)	Tak	97 (24,3)	98 (24,7)
	W stadium mHSPC	90 (22,6)	89 (22,4)
Wcześniejsze leczenie środkiem hormonalnym nowej generacji, n (%)*		1 (0,3)	0 (0,0)
Wcześniejsze leczenie miejscowe z zamiarem wyleczenia, n (%)		134 (33,6)	144 (36,3)
Wynik w skali bólu na początku badania (BPI-SF pozycja 3.), n (%)**	0 (brak bólu)	133 (33,3)	137 (34,5)
	>0 - <4 (łagodny ból)	151 (37,8)	173 (43,6)
	4 - <6 (umiarkowany ból)	53 (13,3)	36 (9,1)
	6-10 (ból o ciężkim nasileniu)	32 (8,0)	28 (7,1)
	Brak danych	30 (7,5)	23 (5,8)
Miejsce wystąpienia choroby, n (%)***	Kości	349 (87,5)	339 (85,4)
	Odległe węzły chłonne	133 (33,3)	119 (30,0)
	Lokoregionalne węzły chłonne	82 (20,6)	89 (22,4)
	Prostata i struktury przyległe	47 (11,8)	46 (11,6)
	Układ oddechowy (w tym płuca)	40 (10,0)	42 (10,6)
	Wątroba	15 (3,8)	18 (4,5)
Status HRRm na podstawie ctDNA, n (%)^	HRRm	98 (24,6)	100 (25,2)
	Nie-HRRm	269 (67,4)	267 (67,3)
	Wynik nieznan	32 (8,0)	30 (7,6)

PROpel (Clarke 2022, Clarke 2023)			
Status HRRm na podstawie badania tkanki nowotworowej, n (%)	HRRm	62 (15,5)	56 (14,1)
	Nie-HRRm	207 (51,9)	210 (52,9)
	Wynik niezany	130 (32,6)	131 (33,0)
Status HRRm na podstawie zagregowanych danych, n (%)	HRRm	111 (27,8)	115 (29,0)
	Nie-HRRm	279 (69,9)	273 (68,8)
	Wynik niezany	9 (2,3)	9 (2,3)
Częstość występowania mutacji <i>BRCA</i> na podstawie danych zagregowanych, n (%)	<i>BRCA1</i>	9 (2,3)	3 (0,8)
	<i>BRCA2</i>	38 (9,5)	35 (8,8)
Czas od rozpoznania do randomizacji, mediana (zakres) [mies.]		33,6 (4; 288)	39,5 (1; 279)
Stężenie PSA na początku badania, mediana (IQR) [µg/l]		17,90 (6,09; 67,00)	16,81 (6,26; 53,30)
Stężenie fosfatazy alkalicznej, mediana (IQR) [µkat/l]		1,88 (1,35; 3,38)	1,83 (1,30; 3,35)
Stężenie dehydrogenazy mleczanowej na początku badania, mediana (IQR) [µkat/l]		3,63 (3,07; 4,69)	3,50 (2,93; 4,42)
Stężenie hemoglobiny na początku badania, mediana (IQR) [g/l]		132,0 (123,0; 139,0)	133,0 (124,0; 140,0)
Stężenie albuminy na początku badania, mediana (IQR) [g/l]		43,0 (40,0; 45,0)	42,0 (39,0; 45,0)
Stężenie kreatyniny na początku badania, mediana (IQR) [µmol/l]		78,0 (69,0; 88,4)	77,8 (69,0; 88,4)
INTERWENCJA			
<p>Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia obiektywnej progresji choroby w oparciu o obrazowanie, zgodnie z oceną badacza (przy użyciu kryteriów RECIST 1 dla zmian w tkankach miękkich i kryteriów <i>Prostate Cancer Working Group-3</i> dla zmian w kościach), niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody przez chorego. Po obiektywnej progresji choroby dalsze leczenie zależało od uznania badacza.</p> <p>Zmiana leczenia z PBO na otrzymywanie OLA+ABI nie było dozwolone.</p> <p>Interwencja badana: OLA w dawce 300 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z ABI w dawce 1 000 mg raz dziennie</p> <p>Leczenie wspomagające: wszyscy chorzy otrzymywali prednizon lub prednizolon (5 mg dwa razy dziennie) zgodnie z zaleceniami dla ABI. Dozwolone było stosowanie docetakselu w leczeniu neoadiuwantowym/adiuwantowym zlokalizowanego raka gruczołu krokowego i hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z przerzutami.</p> <p>Interwencja kontrolna: PBO w skojarzeniu z ABI w dawce 1 000 mg raz dziennie</p>			
PUNKTY KOŃCOWE			
<div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>			

* leczenie lekami hormonalnymi nowej generacji (z wyjątkiem octanu abirateronu) było dozwolone, pod warunkiem, że u chorych nie wystąpiła progresja PSA, kliniczna lub na podstawie obrazowania podczas leczenia, a leczenie zostało przerwane co najmniej 12 miesięcy przed randomizacją

** wynik bólu na początku badania opierał się na wypełnieniu przez chorego pozycji 3 kwestionariusza BPI-SF (najgorszy ból) co najmniej raz w czasie 7-dniowego okresu początkowego i przedstawiany jako średnia

*** badacze mogli wybrać więcej niż jedną lokalizację choroby. Pozycje "Inne lokalnie zaawansowane miejsca", "Inne odległe miejsca" i "Inne" zostały wykluczone

[^] HRRm: wykryto jakąkolwiek szkodliwą lub podejrzaną szkodliwą mutację genu *HRR*; nie-HRRm: nie wykryto szkodliwej lub podejrzaną szkodliwej mutacji genu *HRR*; wynik nieznany: chorzy, u których nie przeprowadzono badania mutacji lub u których badanie mutacji nie powiodło się z powodu niewystarczającej ilości lub jakości próbki, lub błąd techniczny na etapie sekwencjonowania lub po sekwencjonowaniu podczas analizy

13.7. Skale oceny jakości badań

Tabela 48.
Kryteria Cook

Kryteria Cook	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

Tabela 49.
Skala AMSTAR 2

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?		Tak Nie
2.	Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?		Tak Nie
4.	Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?		Tak Nie
7.	Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?	TAK	Tak Częściowo tak Nie
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?		Tak Częściowo tak Nie
9.	Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?	TAK	Tak Częściowo tak Nie

Domena		Publikacja	
		Domena krytyczna	Odpowiedź
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?		Tak Częściowo tak Nie
11.	Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	Tak Nie
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)		Tak Nie
13.	Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?	TAK	Tak Nie
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?		Tak Nie
15.	Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)	TAK	Tak Nie
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?		Tak Nie
Jakość przeglądu systematycznego		wysoka / umiarkowana / niska / bardzo niska	

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

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

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

przegląd o bardzo niskiej jakości – więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach nie krytycznych – nie należy traktować przeglądu systematycznego jako dokładne i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań

Tabela 50.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja 1/0
Czy badanie opisano jako randomizowane?		
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?		
Czy podano informacje o utracie chorych z badania?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?		
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?		
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?		
SUMA PUNKTÓW		

Tabela 51.
Ocena jakości badań RCT wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)*

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	Badanie
Błąd systematyczny wynikający z procesu randomizacji (ang. <i>risk of bias arising from the randomization process</i>)		
1.1	Czy przydział do grup był losowy?	
1.2	Czy przydział do grup pozostał ukryty do czasu przypisania chorych do interwencji?	
1.3	Czy początkowe różnice między grupami wskazują na problem z procesem randomizacji?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Błąd systematyczny wynikający z odstępstwa od przypisanej interwencji (efekt przypisania do interwencji) (ang. <i>risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</i>)		
2.1	Czy chorzy wiedzieli jaką interwencję przypisano im podczas badania?	
2.2	Czy opiekunowie i osoby odpowiedzialne za podanie choremu interwencji wiedzieli jaką interwencję przypisano choremu?	
2.3	Jeśli w 2.1 lub 2.2 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy wystąpiły odstępstwa i chorzy otrzymali interwencję inną niż przypisana?	
2.4	Jeśli w 2.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy te odstępstwa mogą mieć wpływ na wynik?	
2.5	Jeśli w 2.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy te odstępstwa były zrównoważone pomiędzy grupami?	
2.6	Czy przeprowadzono odpowiednią analizę (w populacji ITT lub mITT) w celu oszacowania efektu przypisania do interwencji?	
2.7	Jeśli w 2.6 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy brak analizy mógł mieć znaczący wpływ na wyniki zależnie od przypisanego leczenia?	

Nr	Pytanie (możliwe odpowiedzi: TAK, CZĘŚCIOWO TAK, NIE, CZĘŚCIOWO NIE, BRAK INFORMACJI, NIE DOTYCZY)	Badanie
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Błąd systematyczny związany z brakiem wyników (ang. <i>risk of bias due to missing outcome data</i>)		
3.1	Czy dane dotyczące danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych chorych?	
3.2	Jeśli w 3.1 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy istnieją dowody na to, że na wynik nie wpływały braki danych dotyczących wyniku?	
3.3	Jeśli w 3.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	
3.4	Jeśli w 3.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK Czy jest prawdopodobne, że brak wyniku zależał od jego prawdziwej wartości?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Błąd systematyczny związany z pomiarem wyników (ang. <i>risk of bias in measurement of the outcome</i>)		
4.1	Czy metoda pomiaru wyniku była niewłaściwa?	
4.2	Czy pomiar lub ustalenie wyniku mogło różnić się pomiędzy grupami?	
4.3	Jeśli w 4.1 i 4.2 odpowiedź NIE lub CZĘŚCIOWO NIE lub BRAK INFORMACJI Czy osoby oceniające wyniki wiedziały jaką interwencję przypisano choremu?	
4.4	Jeśli w 4.3 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy na ocenę wyniku mogła mieć wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
4.5	Jeśli w 4.4 odpowiedź TAK lub CZĘŚCIOWO TAK lub BRAK INFORMACJI Czy jest prawdopodobne, że na ocenę wyniku miała wpływ znajomość przypisanej interwencji?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Błąd systematyczny związany ze stroniczym raportowaniem wyników (ang. <i>risk of bias in selection of the reported result</i>)		
5.1	Czy dane analizowano zgodnie z wcześniej określonym planem analizy, który został sfinalizowany przed udostępnieniem do analizy niezaślepionych danych końcowych?	
5.2	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się pomiarów wyniku (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie wyniku?	
5.3	Czy oceniany wynik liczbowy został prawdopodobnie wybrany na podstawie wyników z wielu kwalifikujących się analiz danych?	
Ocena RoB		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko
Ogólna ocena RoB*		Niskie/Niejasne/Wysokie ryzyko

*ogólną ocenę RoB określa się jako:

niskie ryzyko, w przypadku gdy we wszystkich domenach ryzyko błędu oceniono jako niskie;

niejasne ryzyko, w przypadku gdy w co najmniej jednej domenie ocena wskazuje na niejasne ryzyko błędu, ale w żadnej domenie ryzyko błędu nie zostało określone jako wysokie;

wysokie ryzyko, w przypadku gdy w co najmniej jednej domenie ocena wskazuje na wysokie ryzyko błędu lub gdy w wielu domenach ryzyko błędu określono jako niejasne, co w znacznym stopniu obniża pewność wyniku

Tabela 52.

Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest ⁴
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest ⁵
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

¹ Modyfikacja własna na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews*. CRD report #4, University of York, York 1996;

² Kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, ang. *randomised controlled trial*, RCT;

³ Kontrolowana próba kliniczna;

⁴ Badanie typu pretest/posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

⁵ Badanie typu posttest – badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

13.9. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Tabela 55.
 Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań

<i>Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> ○ charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; ○ charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; ○ parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; ○ metodyki badań 	Tak, rozdziały 3., 4.
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 5.1.
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 6., 7., 8., 13.1, 13.2.
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdziały 5.2., 5.3.
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdział 3.4., 13.4.
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3.6., 4.5.
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 13.6.
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 13.6.
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 13.6.
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 13.6.
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 13.6.
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 13.6.

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 13.6.
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 13.6.
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 6., 7., 8., 13.1., 13.2.
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 9.

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla interwencji.....	26
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji – przegląd dla komparatora	33
Tabela 3. Zgodność populacji z badania klinicznego TALAPRO-2 z populacją wnioskowaną.....	42
Tabela 4. Charakterystyka włączonego do analizy badania TALAPRO-2	44
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy	46
Tabela 6. [REDACTED]	54
Tabela 7. Ocena jakości badań włączonych do MAIC wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)</i>	55
Tabela 8. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje.....	59
Tabela 9. Przeżycie wolne od progresji choroby	70
Tabela 10. Przeżycie całkowite	73
Tabela 11. Odpowiedź na leczenie.....	77
Tabela 12. Czas trwania odpowiedzi na leczenie	78
Tabela 13. Częstość występowania odpowiedzi PSA.....	78
Tabela 14. Czas do progresji PSA.....	79
Tabela 15. Czas do rozpoczęcia chemioterapii	80
Tabela 16. Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.....	81
Tabela 17. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym.....	82

Tabela 18. Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia	85
Tabela 19. Czas do istotnego klinicznie i utrzymującego się pogorszenia wyników	87
Tabela 20. Profil bezpieczeństwa ogółem.....	91
Tabela 21. Częstość występowania zgonów	94
Tabela 22. [REDACTED]	96
Tabela 23. [REDACTED]	98
Tabela 24. Częstość występowania najczęstszych ($\geq 10\%$ w którejkolwiek z grup) TEAE... 101	101
Tabela 25. Częstość występowania AESI.....	105
Tabela 26. [REDACTED]	108
Tabela 27. [REDACTED]	111
Tabela 28. [REDACTED]	113
Tabela 29. [REDACTED]	115
Tabela 30. [REDACTED]	117
Tabela 31. [REDACTED]	120
Tabela 32. [REDACTED]	121
Tabela 33. [REDACTED]	122
Tabela 34. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych talazoparybem.....	128
Tabela 35. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych talazoparybem.....	131









Tabela 36. Podsumowanie kluczowych wyników skuteczności z badania <i>TALAPRO-2</i> dla kohorty 2.....	138
Tabela 37. 	156
Tabela 38. 	157
Tabela 39.  	158
Tabela 40.  	162
Tabela 41.  	163
Tabela 42. Wyniki analizy MAIC dla populacji mCRPC z obecnością mutacji <i>HRR</i>	168
Tabela 43. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla interwencji badanej.....	170
Tabela 44. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań – SLR dla ABI	171
Tabela 45. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych – SLR dla TALA.....	172
Tabela 46. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy.....	173
Tabela 47. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	178
Tabela 48. Kryteria Cook.....	194
Tabela 49. Skala AMSTAR 2.....	194
Tabela 50. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	196
Tabela 51. Ocena jakości badań RCT wg zaleceń Cochrane Collaboration – narzędzie <i>Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB-2)</i>	196
Tabela 52. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	198

Tabela 53. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	199
Tabela 54. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	199
Tabela 55. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	200

Rysunek 14. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	124
Rysunek 15. Mediana PFS zależnie od statusu HRRm	150
Rysunek 16. Analiza podgrup z badania <i>TALAPRO-2</i> (chorzy z HRRm; kohorta 2) dla rPFS wg BICR	154
Rysunek 17. Analiza podgrup zależnie od rodzaju mutacji z badania <i>TALAPRO-2</i> (chorzy z HRRm; kohorta 2) dla rPFS wg BICR	154
Rysunek 18. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji – przegląd dla octanu abirateronu.....	161
Rysunek 19. [REDACTED] [REDACTED]	165

16. Bibliografia

16.1. Publikacje włączone do analizy

16.1.1. SLR dla interwencji badanej

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy	
ab_Fay 2023	Fay A.P., Fizazi K., Matsubara N. i in. 1811P Patient-reported outcomes (PROs) in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) mutations receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA: Results from a phase III (TALAPRO-2) study. <i>Annals of Oncology</i> . 2023; 34 Supplement 2 (S980-S981)
ab_Jones 2023	Jones R., De Giorgi U., Zschabitz S. i in. Patient-reported pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and homologous recombination repair (HRR) mutations receiving talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) vs placebo (PBO) + ENZA: Results from a phase 3 (TALAPRO-2) study. <i>European Urology Open Science</i> , 2023, 57(Supplement 1) (pp S204-S205)
Agarwal 2023	Agarwal N., Azad A.A., Carles J. i in. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i> . 2023;402(10398):291-303
Fizazi 2023	Fizazi K., Azad A.A., Matsubara N., i in., First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. <i>Nat Med</i> . 2023
Opracowania wtórne włączone do analizy	
Bowling 2023	Bowling G.C., Swargaloganathan P., Heintz C., i in. Hematological Toxicities with PARP Inhibitors in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Phase II/III Randomized Controlled Trials. <i>Cancers (Basel)</i> . 2023;15(19):4904.
Maiorano 2023	Maiorano B.A., De Giorgi U., Verzoni E., i in., Hematological Toxicity of PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer Patients with Mutations of BRCA or HRR Genes: A Systematic Review and Safety Meta-analysis. <i>Target Oncol</i> . 2023
Messina 2023	Messina C., Giunta E.F., Signori A. i in. Combining PARP Inhibitors and Androgen Receptor Signalling Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer: A Quantitative Synthesis and Meta-analysis. <i>Eur Urol Oncol</i> . 2023;S2588-9311(23)00155-4.
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2024	European database of suspected adverse drug reaction reports, Talzenna®, http://www.adrreports.eu/ (data dostępu 13.05.2024 r.)
ChPL Talzenna®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Talzenna®, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu 13.05.2024 r.)
EPAR 2023	European Medicines Agency, Assessment report Talzenna International non-proprietary name: talazoparib, Procedure No. EMEA/H/C/004674/X/0015/G, 2023

Odwołanie	Opis bibliograficzny
EPAR 2024	European Medicines Agency, <i>Talzenna. Procedural steps taken and scientific information after the authorization</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/talzenna-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf (data dostępu 13.05.2024 r.)
FDA 2024	FDA, Highlights of Prescribing Information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/217439s000lbl.pdf (data dostępu 13.05.2024 r.)
WHO UMC 2024	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu 13.05.2024 r.)
Materiały otrzymane od Wnioskodawcy	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

16.1.2. SLR dla komparatora

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Badania pierwotne włączone do analizy MAIC od Wnioskodawcy	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

16.2. Publikacje wykluczone z analizy

16.2.1. SLR dla interwencji badanej

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab_Agarwal 2019	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania TALAPRO-2, w którym przedstawiono wyniki jedynie dla 1 części badania, dla DCO krótszej niż w publikacji pełnotekstowej.	Agarwal N., Shore N.D., Dunshee C. i in. <i>Clinical and safety outcomes of TALAPRO-2: a two-part phase III study of talazoparib (TALA) in combination with enzalutamide (ENZA) in metastatic Castration-Resistant prostate cancer (mCRPC)</i> . Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, 5076
ab_Agarwal 2023	Niewłaściwa populacja	Abstrakt konferencyjny do badania TALAPRO-2, w którym nie przedstawiono wyników dla podgrupy chorych z obecnością HRRm, stanowiących populację wnioskowaną.	Agarwal N., Azad A.A., Carles J. i in. <i>TALAPRO-2: phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)</i> . Journal of Clinical Oncology 2023 41:6_suppl, LBA17
ab_Castro 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego	Castro E., Samjoo I., Ellis J. i in. <i>CO135 A Systematic Literature Review (SLR) and Network Meta-Analysis (NMA) of Pharmaceutical Interventions for First-Line (1L) Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MCRPC)</i> , Value in Health, 2023, 26:12(S38 - S39)
ab_Guo 2024	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego	Guo X., Li Y., Wang M. i in. <i>Efficacy and safety between first-line therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer in combination in the PARPi and ARSI era: A systematic review and network meta-analysis</i> . Journal of Clinical Oncology 2024 42:4_suppl, 146-146
ab_Matsubara 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania TALAPRO-2, w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Matsubara N., Fizazi K., Azad A.A. i in. <i>1807P Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Subgroup analyses of the all-comers cohort from TALAPRO-2 by homologous recombination repair (HRR) status</i> . Annals of Oncology. 2023; 34 Supplement 2 (S977-S978)

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab_Matsubara 2023a	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>TALAPRO-2</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Matsubara N., Fizazi K., Azad A.A., i in., 1807P Talazoparib (TALA) plus enzalutamide (ENZA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): subgroup analyses of the all-comers cohort from <i>TALAPRO-2</i> by homologous recombination repair (HRR) status, <i>Annals of oncology</i> 2023; 34:S977-S978
ab_Naqvi 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego, w którym wyniki przedstawiono ogółem dla inhibitorów PARP.	Ahmed Naqvi S.A., Bin Zafar M.D., Islam M. i in., <i>Differential efficacy of PARP inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair defects: A systematic review and meta-analysis</i> . <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2022; 40:6_suppl, 134
ab_Samjoo 2020	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do przeglądu systematycznego, w którym wyniki przedstawiono ogółem dla inhibitorów PARP.	Samjoo I., Craigie S., Gupta K. i in. <i>PCN36 Systematic Review of Treatments in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) with DNA Damage Repair Gene Mutation (DDRm)</i> . <i>Value in Health</i> . 2020; 23 Supplement 2 (S427).
ab_Zschabitz 2023	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny do badania <i>TALAPRO-2</i> , w którym nie przedstawiono dodatkowych wyników względem publikacji pełnotekstowej.	Zschabitz S., Agarwal N., Azad A. i in. <i>TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib + enzalutamide versus placebo + enzalutamide as first-line treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)</i> . <i>Oncology Research and Treatment</i> , 2023, 46(Supplement 5) (pp 113-114)"
Agarwal 2022	Niewłaściwa metodyka	Publikacja do badania <i>TALAPRO-2</i> , w której przedstawiono jedynie opis metodyki badania. W publikacji nie przedstawiono wyników skuteczności i bezpieczeństwa TALA+ENZ vs PBO+ENZ.	Agarwal N., Azad A., Shore N.D., i in. <i>Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 phase III study design</i> . <i>Future Oncol</i> . 2022;18(4):425-436.
Agarwal 2022a	Niewłaściwa metodyka	Streszczenie publikacji.	Agarwal N., Azad A., Shore N.D. i in. <i>Plain language summary of the design of the TALAPRO-2 study comparing talazoparib and enzalutamide versus enzalutamide and placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer</i> . <i>Future Oncol</i> . 2022;18(27):2979-2986.
Ditonno 2024	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla interwencji badanej w populacji docelowej. W przeglądzie	Ditonno F., Bianchi A., Malandra S. i in. <i>PARP Inhibitors in Metastatic Prostate Cancer: A Comprehensive Systematic Review and Meta-analysis of Existing Evidence</i> . <i>Clin</i>

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
		uwzględniono wyłącznie badania dla TALA w monoterapii.	Genitourin Cancer. 2024;22(2):402-412.e17.
Fazekas 2023	Niewłaściwa interwencja	Przegląd systematyczny, do którego włączono badanie oceniające TALA w monoterapii. Zgodnie z zapisami <i>ChPL Talzenna</i> ® TALA należy stosować w skojarzeniu z ENZ.	Fazekas T., Széles Á.D., Teutsch B. i in. Poly (ADP-ribose) <i>Polymerase Inhibitors Have Comparable Efficacy with Platinum Chemotherapy in Patients with BRCA-positive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. A Systematic Review and Meta-analysis.</i> Eur Urol Oncol. 2023;S2588-9311(23)00174-8
Gupta 2023	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do badania TALAPRO-2.	Gupta P., <i>Talazoparib plus enzalutamide for metastatic castration-resistant prostate cancer: TALAPRO-2 trial,</i> Indian journal of urology 2023; 39(4):229-340
Ratta 2020	Niewłaściwa populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla interwencji badanej w populacji docelowej.	Ratta R., Guida A., Scotté F., i in. <i>PARP inhibitors as a new therapeutic option in metastatic prostate cancer: a systematic review.</i> Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020;23(4):549-560.
Slootbeek 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook.	Slootbeek P.H.J., Overbeek J.K., Ligtenberg M.J.L. i in. <i>PARPing up the right tree; an overview of PARP inhibitors for metastatic castration-resistant prostate cancer.</i> Cancer Lett. 2023;577:216367.
Tisseverasinghe 2023	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook. Nie przedstawiono wyników dla interwencji badanej.	Tisseverasinghe S., Bahoric B., Anidjar M. i in. <i>Advances in PARP Inhibitors for Prostate Cancer.</i> Cancers (Basel). 2023;15(6):1849
Wu 2022	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny wg kryteriów Cook, do którego włączono badanie oceniające TALA w monoterapii. Zgodnie z zapisami <i>ChPL Talzenna</i> ® TALA należy stosować w skojarzeniu z ENZ.	Wu M.S., Goldberg H. <i>Role of Rucaparib in the Treatment of Prostate Cancer: Clinical Perspectives and Considerations.</i> Cancer Manag Res. 2022;14:3159-3174

16.2.2. SLR dla komparatora

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
Przegląd dla ABI vs ENZ w populacji mCRPC z HRRm			
ab_Izumi 2024	Niewłaściwa populacja	Nie przedstawiono informacji czy do badania włączano chorych z mutacją w genach HRR. Brak wyników dla populacji docelowej.	Izumi K., Mizokami A. Dose modification in enzalutamide and abiraterone plus prednisolone for castration-resistant prostate cancer: Sub-analysis from ENABLE for PCa, a multicenter, randomized controlled trial. Journal

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			of Clinical Oncology 2024 42:4_suppl, 127-127
Attard 2023	Niewłaściwa populacja	Nie przedstawiono informacji czy do badania włączano chorych z mutacją w genach HRR. Brak wyników dla populacji docelowej.	Attard G., Murphy L., Clarke N.W., i in. 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.
Przegląd dla ABI w populacji mCRPC z HRRm			
ab_Hussain 2024	Niewłaściwa metodyka.	Abstrakt konferencyjny do badania BRCAAway, w którym nie przedstawiono definicji punktów końcowych ocenianej odpowiedzi na leczenie. Brak szczegółowych danych demograficznych, umożliwiających ocenę homogeniczności z badaniem TALAPRO-2.	Hussain M., Kocherginsky M., Agarwal N. i in. BRCAAway: A randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) bearing homologous recombination-repair mutations (HRRm). Journal of Clinical Oncology 2024 42:4_suppl, 19-19
Attard 2023	Niewłaściwa populacja	Nie przedstawiono informacji czy do badania włączano chorych z mutacją w genach HRR. Brak wyników dla populacji docelowej.	Attard G., Murphy L., Clarke N.W., i in. 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.
Matsubara 2023	Niewłaściwa populacja	Nie przedstawiono informacji czy do badania włączano chorych z mutacją w genach HRR. Brak wyników dla populacji docelowej.	Matsubara N., de Bono J., Sweeney C., i in. Safety Profile of Ipatasertib Plus Abiraterone vs Placebo Plus Abiraterone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer. 2023;21(2):230-237.e1
Roy 2023	Niewłaściwa populacja	Nie przedstawiono informacji czy do badania włączano chorych z mutacją w genach HRR. Brak wyników dla populacji docelowej.	Roy S., Sun Y., Morgan S.C., i in. 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. Eur Urol. 2023;83(6):571-579.

16.3. Pozostałe referencje bibliograficzne

Odwołanie	Opis bibliograficzny
ACS 2023	American Cancer Society. <i>Survival rates for prostate cancer 2023</i> https://www.cancer.org/cancer/types/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html (data dostępu: 8.05.2024 r.)
AE Talzenna®	Analiza ekonomiczna, Talzenna® (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn – analiza ekonomiczna, MAHTA, Warszawa 2024
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod, 2019
AOTMiT 2019a	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego, Opracowanie analityczne AOTMiT nr WS.4320.1.2019, Warszawa 2019
APD Talzenna®	Analiza problemu decyzyjnego, Talzenna® (talazoparyb) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2024
Attard 2018	Attard G., Saad F., Tombal B. F. i in., <i>Association between health-related quality of life (HRQoL) and clinical outcomes in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study</i> , Journal of Clinical Oncology 2018, 36, 15_suppl: 5043-5043, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5043 (data dostępu 27.03.2024 r.)
Barata 2023	Barata P.C., Du E.X., Hongbo Yang i in., <i>The impact of homologous recombination repair gene mutation status on treatment patterns and clinical outcomes among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in the United States</i> , Poster presentation presented at: ASCO GU, San Francisco, CA, JCO 2023; 41:97-97
Bilen 2023	Bilen M.A., Khilfeh I., Rossi C., i in., <i>Time-to-next treatment (TTNT) and overall survival (OS) among homologous recombination repair (HRR) positive and HRR negative patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) initiating first-line (1L) therapy</i> , Abstract presented at: ASCO GU. San Francisco, CA, JCO 2023; 41:80-80
Carlsson 2020	Carlsson S., Vickers A. Screening for Prostate Cancer. Med Clin N Am-(2020)
Castro 2023	Castro E, Samjoo IA, Wang D, i in., Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAICs) of Talazoparib plus Enzalutamide versus Olaparib plus Abiraterone and Niraparib plus Abiraterone Acetate for First-Line (1L) Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC), Presented at the 15th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers (EMUC) November 2–5, 2023 Marseille, France, https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/EMUC2023/aula/-P_102_EMUC2023.pdf (data dostępu 03.10.2024 r.)
Castro 2024	Castro E., presented by: Thompson A., Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Talazoparib plus Enzalutamide Versus Olaparib plus Abiraterone and Prednisolone for First-Line Therapy in Patients with mCRPC and HRR Mutations/BRCaM, The 2024 American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting held in Chicago, IL between May 31 and June 4 featured the Poster Session, https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-2024/asco-2024-prostate-cancer/152541-asco-2024-matching-adjusted-indirect-comparisons-of-talazoparib-plus-enzalutamide-versus-olaparib-plus-abiraterone-and-prednisolone-for-first-line-therapy-in-patients-with-mcrpc-and-hrr-mutations-brcam.html (data dostępu 03.10.2024 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
[REDACTED]	[REDACTED]
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, 1-19
Grayling 2022	Grayling M., McMenemy M., Chandler R., i in. Improving power in PSA response analyses of metastatic castration-resistant prostate cancer trials. <i>BMC Cancer</i> (2022) 22:111
Higgins 2024	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.5. Cochrane, 2024. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 3.10.2024)
Hussain 2009	Hussain M., Goldman B., Tangen C. i in., <i>Prostate-Specific Antigen Progression Predicts Overall Survival in Patients With Metastatic Prostate Cancer: Data from Southwest Oncology Group Trials 9346 (Intergroup Study 0162) and 9916</i> , <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2009, 27 (15): 2450-2456
Hussain 2019	Hussain A., Lee R.J., Graff J.N., Halabi S., <i>The evolution and understanding of skeletal complication endpoints in clinical trials of tumors with metastasis to the bone</i> , <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2019, 139:108-116
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Myriantopoulos L. Vijayakumar S. The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy. <i>Cancer investigation</i> , 2004, 22 (2): 262-270.
Jani 2005	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis. <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys</i> , 2005,61(3): 687-694
Jurys 2022	Jurys T., Smółka M., Dzierżawa-Kłozka M., i in. EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-PR25 — tools for assessing the quality of life of men suffering from prostate cancer. <i>Oncol ClinPract</i> 2022; 18, 1: 61–67
Kirby 2011	Kirby M., Hirst C., Crawford E.D., <i>Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review</i> , <i>Int J Clin Pract.</i> 2011;11:1180-1192
LBI 2019	Stanak M., Grössmann N., Strohmaier C. <i>177Lu-PSMA Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i> . Decision Support Document No. 118; 2019. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment
Li 2018	Li S., Ding Z., Lin J. H. i in., <i>Prostate-specific antigen (PSA) measurements' association with metastasis and mortality in patients with nmCRPC (non-metastatic castration resistant prostate cancer)</i> , e17058, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36, no. 15_suppl, https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.e17058 (data dostępu 27.03.2024 r.)
LPC 2023	London Pain Clinic, Brief Pain Inventory, https://www.londonpainclinic.com/resources/brief-pain-inventory/ (data dostępu: 27.03.2024 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Maslov 2023	Maslov D.V., Sember Q., Cham J., Bhangoo M., A review of treatments targeting DNA-repair gene defects in metastatic castration resistant prostate cancer, <i>Front Oncol.</i> 2023;13:1150777
Matsubara 2023	Matsubara N., Talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: subgroup analyses of the all-comers cohort from TALAPRO-2 by homologous recombination repair Status. Poster presented at: ESMO Congress. October 20-24, 2023; Madrid, Spain
NICE 2013	Latimer N. NICE DSU technical support document 14: survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials-extrapolation with patient-level data. Sheffield: Report by the Decision Support Unit. 2011 (last updated March 2013)
Ocana 2011	Ocana A., Tannock I. F., <i>When Are "Positive" Clinical Trials in Oncology Truly Positive?</i> , <i>JNCI</i> 2011, 103(1): 16-20
Oh 2019	Oh M, Alkushaym N., Fallatahet S., i in., <i>The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis</i> , <i>Prostate.</i> 2019;79(8):880-895
Płużański 2014	Płużański A., Kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1, <i>Nowotwory Journal of Oncology</i> 2014; 64, 4: 331; 335
PRISMA 2020	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases, registers and other sources, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 04.04.2024 r.)
PRISMA 2020a	PRISMA Statement, PRISMA 2020 flow diagram for updated systematic reviews which included searches of databases and registers only, http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram , (data dostępu: 13.03.2024 r.)
PTOK 2023	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku gruczołu krokowego — stanowisko Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, 2023
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne. Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Warszawa, 2019
Raport HTAR-HTAA 2020	Kordecki M., Łapa J., Borowiack M. i in., <i>Znaczenie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych -onkologia i hematoonkologia</i> , HTARRegistry, Kraków 2020
RECIST	ECIST guidelines (version 1.1), New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1), https://recist.eortc.org/recist-1-1-2/ (data dostępu: 04.04.2024 r.)
RoB-2.0 Cochrane 2019	Higgins J.P.T., Savović J., Page M.J., Sterne J.A.C., Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2), <i>Cochrane Guidance</i> 2019
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Scher 2005	Scher H.I., Morris M.J., Kelly W.K. i in., <i>Prostate Cancer Clinical Trial End Points: „RECIST”ing a Step Backwards</i> , <i>Clin Cancer Res</i> 2005, 11(14):5223-5232
Scott 2021	Scott R.J., Mehta A., Macefo G.S., i in. <i>Genetic testing for homologous recombination repair (HRR) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): challenges and solutions</i> . <i>Oncotarget</i> , 2021, Vol. 12, (No. 16), pp: 1600-1614

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Shore 2021	Shore N.D., Laliberte F., Ionescu-Iltu R., i in. <i>Real-World Treatment Patterns and Overall Survival of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the US Prior to PARP Inhibitors</i> . <i>Adv Ther</i> (2021) 38:4520–4540
sRMP Zoledronic	Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Zoledronic acid Accord®
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
Zaręba 2016	Zaręba I., Stelmaszewska J., Siemionow K., i in. Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 4 (49) 2016