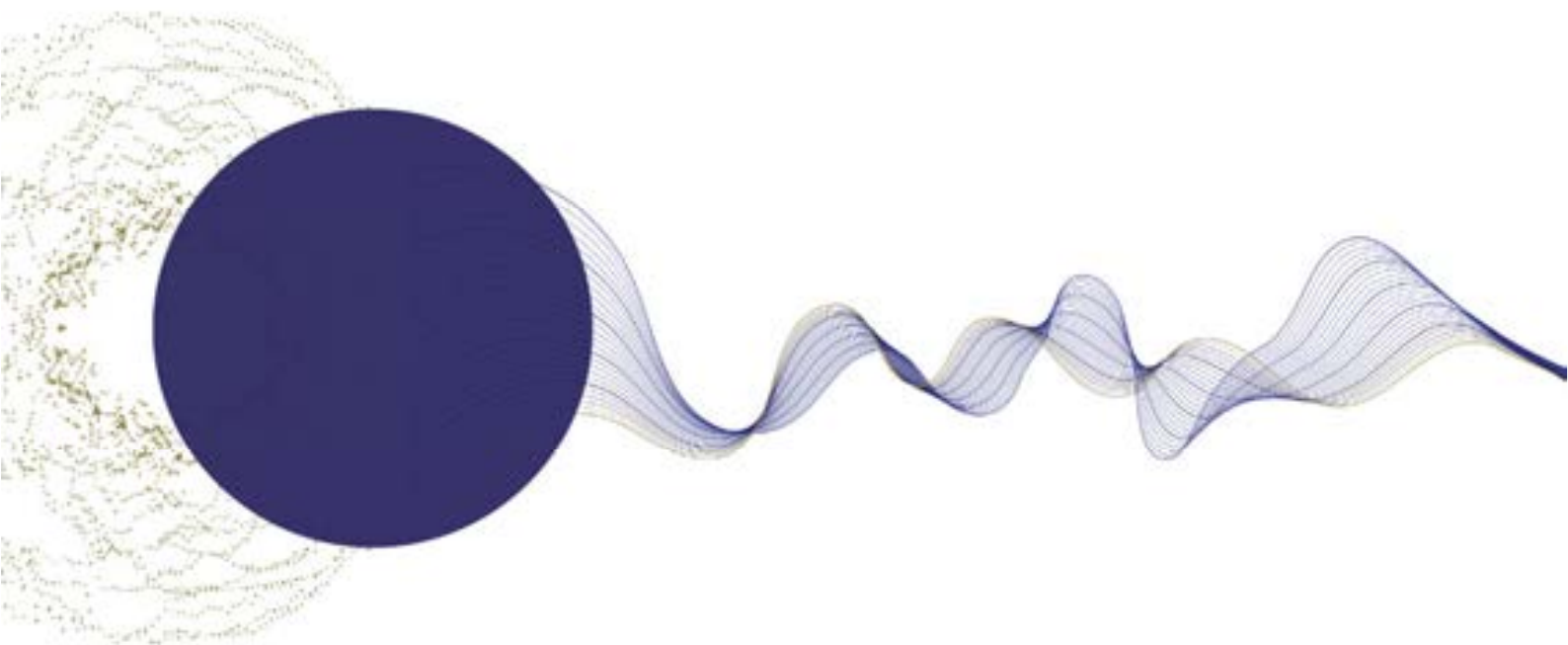




ANALIZA KLINICZNA

Nubeqa (darolutamid) w skojarzeniu z deprywacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami

WERSJA 2.0,
KRAKÓW, LUTY 2026,



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 28.10.2025 (ver. 1.0)

W dniu 25 lutego 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OTLI.4131.1.2026.2.MRd dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0). Listę zmian przedstawiono w rozdziale Aneks J.

Kierownik projektu:

Autorzy:

[Redacted signature block]

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

[Redacted list of areas]

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

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Bayer Sp. z o.o.

Al. Jerozolimskie 158

02-326 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[Redacted signature]

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Wstęp	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. Metodyka analizy klinicznej	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych	17
2.3.1. Strategia wyszukiwania	17
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	18
2.4. Selekcja badań klinicznych	19
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	20
2.5.1. Badania pierwotne	20
2.5.2. Opracowania wtórne	21
2.6. Ekstrakcja danych	21
2.7. Analiza statystyczna	22
2.7.1. Porównanie bezpośrednie	22
2.7.2. Porównanie pośrednie	22
3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej	24
3.1. Etap 1 – wstępna identyfikacja badań na podstawie dokumentów Zamawiającego	24
3.2. Etap 2 – niezależne przeszukiwanie źródeł informacji medycznej	24
3.2.1. Przeszukanie dla interwencji	24
3.2.2. Przeszukanie dla komparatorów	28
3.3. Podsumowanie wyników wyszukiwania	31
4. Charakterystyka badań włączonych do analizy wraz z oceną homogeniczności	32
4.1. Badania dla ocenianej interwencji	32
4.1.1. Badanie dla porównania bezpośredniego DAR+ADT vs PLC+ADT	32
4.1.2. Badania efektywności rzeczywistej (RWD, ang. <i>real world data</i>)	33
4.2. Badania dla komparatorów	37
4.2.1. Badanie dla porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs DAR+ADT	37
4.2.2. Badanie dla porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs PLC+ADT	37
4.2.3. Badanie dla porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ENZ+ADT	39
4.2.4. Badanie dla porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ENZ+ADT	42
4.2.5. Badanie dla porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ENZ+ADT	43
4.2.6. Badanie dla porównania bezpośredniego ENZ+ADT vs ENZ+ADT	47
4.4. Analiza pośrednia (MAIC) dla porównania ENZ+ADT vs DAR+ADT	48
5. Wyniki analizy klinicznej	51

5.1.	Porównanie bezpośrednio DAR+ADT vs PLC+ADT	51
5.1.1.	Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby	51
5.1.2.	Przeżycie całkowite	54
5.1.3.	Czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej.....	58
5.1.4.	Progresja choroby do stadium CRPC.....	59
5.1.5.	Czas do progresji PSA i odsetek pacjentów z niewykrywalnym stężeniem PSA....	60
5.1.6.	Jakość życia	61
5.1.7.	Bezpieczeństwo	64
		68
		68
		69
		70
		71
5.3.	Badanie dla porównania pośredniego DAR+ADT względem ENZ+ADT (MAIC)....	71
5.3.1.	Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby	72
5.3.2.	Czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej.....	72
5.3.3.	Progresja choroby do stadium CRPC.....	73
5.3.4.	Czas do progresji PSA	73
5.3.5.	Uwagi interpretacyjne dotyczące całej analizy MAIC	73
5.4.	Efektywność rzeczywista terapii DAR+ADT	74
5.4.1.	Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby	74
5.4.2.	Przeżycie całkowite	75
5.4.3.	Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej	76
5.4.4.	Czas do progresji choroby do stadium CRPC	76
5.4.5.	Czas do progresji PSA i odpowiedź PSA	77
5.4.6.	Czas do progresji bólu.....	78
5.4.7.	Bezpieczeństwo	79
6.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	80
7.	Wyniki opracowań wtórnych	82
8.	Ograniczenia.....	87
9.	Wnioski końcowe	91
10.	Dyskusja.....	93
	Bibliografia.....	96
		100
Aneks B.	Dodatkowe dane dla porównania pośredniego – aktualizacja okresów obserwacji....	102
Aneks C.	Strategia wyszukiwania badań	104
C.1.1.	Przeszukanie pierwotne dla interwencji.....	104
C.1.2.	Doszukanie aktualizacyjne do przeglądu otrzymanego od Zamawiającego.....	106
C.2.	Dodatkowe źródła danych	108
C.3.	Badania wykluczone z analizy klinicznej oraz badania niedostępne	109
Aneks D.	Szczegółowa charakterystyka włączonych badań.....	117

D.1.	Badanie dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT (ARANOTE).....	117
D.2.	Badania dla komparatorów.....	121
D.2.1.	TITAN.....	121
D.2.2.	ARCHES.....	125
D.2.3.	LATITUDE.....	128
D.2.4.	STAMPEDE-2.....	132
D.3.	Badania RWD.....	134
Aneks E.	Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań.....	138
E.1.	Badania RCT.....	138
E.1.1.	Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji.....	138
E.1.2.	Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów.....	142
E.2.	Badania RWD.....	145
E.3.	Opracowania wtórne.....	147
Aneks F.	Badania kliniczne w toku.....	148
Aneks G.	Punkty końcowe.....	150
G.1.	Definicje punktów końcowych.....	150
G.2.	Kwestionariusze wykorzystane do oceny jakości życia.....	152
G.2.1.	Kwestionariusz BPI-SF.....	152
G.2.2.	Kwestionariusz FACT-P (wersja 4).....	154
Aneks H.	Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej.....	156
H.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	156
H.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane).	157
H.3. (NOS)	Formularz do oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle-Ottawa	161
H.4.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych.....	162
H.5.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	163
H.5.1.	Formularz AMSTAR II.....	163
H.5.2.	Przykładowa ocena AMSTAR II.....	166
Aneks I.	Formularze do ekstrakcji danych z badań.....	167
I.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	167
I.2.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	168
I.3.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	169
Aneks J.	Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA 171	

Indeks skrótów

ADT	Terapia deprivacji androgenów (<i>Androgen-Deprivation Therapy</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna (<i>Alkaline phosphatase</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine transaminase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
ARPI	Inhibitory szlaku receptora androgenowego (<i>Androgen receptor pathway inhibitors</i>)
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate transaminase</i>)
BID	Dwa razy dziennie (<i>łac. Bis in die</i>)
bPFS	Ocena PFS na podstawie wyników badań biochemicznych (<i>Biochemical progression-free survival</i>)
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CrI	Przedział wiarygodności (<i>Credible interval</i>)
CROD	Czas do postępu choroby do stadium opornego na kastrację lub zgonu (<i>Castration-Resistant or death</i>)
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CTH	Chemioterapia
DAR	Darolutamid
DOC	Docetaksel
ENZ	Enzalutamid

FFS	Czas od randomizacji do wystąpienia jednego ze zdarzeń: progresji na podstawie oceny parametrów biochemicznych, progresji miejscowej, zdarzenia kostnego (przy progresji choroby), przerzutów do węzłów chłonnych, przerzutów odległych lub zgonu z powodu raka gruczołu krokowego (<i>Failure Free Survival</i>)
FU	Zaplanowany w ramach badania klinicznego okres obserwacji pacjentów (<i>Follow-up</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
IV	Podanie drogą dożylną
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący (<i>Luteinizing Hormone-Releasing Hormone</i>)
MCMC	Symulacje Monte Carlo z wykorzystaniem łańcuchów Markowa (<i>Markov Chain Monte Carlo</i>)
mHSPC lub mCSPC	Hormonowrażliwy nowotwór gruczołu krokowego z przerzutami (<i>Metastatic hormone-sensitive prostate cancer / Metastatic castration-sensitive prostate cancer</i>)
N	Liczebność próby
NMA	Metaanaliza sieciowa (<i>Network metaanalysis</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
p.o.	Podanie doustne leku
PLC	Placebo
PSA	Swoisty antygen gruczołu krokowego (<i>Prostate Specific Antigen</i>)
QD	Raz dziennie (<i>Quaque die</i>)

RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RoB 2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration
rPFS	Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane w badaniach obrazowych (<i>Radiographic Progression Free Survival</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RTH	Radioterapia
SSE	Objawowe zdarzenie kostne (<i>Symptomatic Skeletal Event</i>)
SUCRA	Pole powierzchni pod skumulowaną krzywą rankingu (<i>Surface under the cumulative ranking curve</i>)
TTP	Czas do progresji (<i>Time to progression</i>)

Streszczenie

• Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z deprywacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormony rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*), u których zakończono terapię docetakselem (DOC) lub odstąpiono od jej zastosowania ze względów klinicznych i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

• Metodyka

Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie piśmiennictwa przygotowanym zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz obowiązującymi wymaganiami dla raportów HTA określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia. Przeszukano bazy danych informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane CENTRAL i inne), identyfikując badania kliniczne oceniające DAR+ADT względem komparatorów określonych w analizie problemu decyzyjnego, tj.:

- Apalutamid (APA) +ADT;
- Enzalutamid (ENZ) +ADT;
- Octan abirateronu (ABI) +ADT;
- ADT (wyłącznie jako komparator pomocniczy).

W pierwszym etapie zidentyfikowano jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące DAR+ADT z ADT. Następnie wyszukano badania umożliwiające porównanie pośrednie metodą NMA (ang. *Network Meta-Analysis*) poprzez wspólny komparator (ADT), wykorzystując wyniki przeglądu systematycznego przygotowanego na zlecenie Zamawiającego oraz prowadząc jego aktualizację. Uwzględniono także wiarygodne badania wtórne, w tym analizę MAIC (ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*) oraz dane dotyczące stosowania DAR+ADT w praktyce klinicznej. Selekcja badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków.

• Charakterystyka badań pierwotnych

Do głównej części analizy włączono łącznie pięć badań randomizowanych (RCT), w tym jedno badanie bezpośrednie i cztery badania umożliwiające porównania pośrednie w ramach sieci NMA:

- 1 RCT dla porównania DAR+ADT vs ADT (+PLC) – ARANOTE;
- 1 RCT dla porównania APA+ADT vs ADT (+PLC) – TITAN;
- 1 RCT dla porównania ENZ+ADT vs ADT (+PLC) – ARCHES;
- 2 RCT dla porównania ABI+ADT vs ADT ($\pm$ PLC) – LATITUDE i STAMPEDE-2.

Wszystkie włączone badania stanowiły wieloośrodkowe próby obejmujące łącznie 5073 pacjentów z mHSPC. Mediana obserwacji wynosiła od 25,3 miesiąca w badaniu ARANOTE do 96 miesięcy w badaniu STAMPEDE-2. Ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie dla badania ARANOTE, natomiast w pozostałych badaniach stwierdzono pewne ograniczenia.

Populacje poszczególnych prób były zasadniczo zbliżone pod względem kluczowych cech demograficznych i klinicznych (mHSPC). Jednocześnie zaobserwowano pewne różnice w szczegółowej charakterystyce pacjentów oraz dopuszczonych wcześniejszych terapiach.

Do analizy włączono także dwa badania RWD o charakterze retrospektywnym, prowadzone w populacji azjatyckiej, w tym jedno porównawcze względem ABI+ATD. Badania cechowały się umiarkowaną oceną wiarygodności.

• Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego metodą NMA

Przed wykonaniem porównań pośrednich przeprowadzono ocenę jednorodności badań klinicznych uwzględnionych w sieci. Analiza wykazała wystarczający poziom zgodności pod względem kluczowych elementów projektu badawczego, schematów terapeutycznych oraz ogólnych cech populacji, co uzasadniło zastosowanie metaanalizy sieciowej w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa DAR+ADT.

Jednocześnie zidentyfikowano ograniczenia wynikające przede wszystkim z różnic klinicznych i definicyjnych, które mogą wpływać na poziom precyzji porównań. W szczególności zauważono istotne rozbieżności w definicjach rPFS oraz różnice w szczegółowym profilu pacjentów pomiędzy badaniami. Z tego względu przyjęto dwa scenariusze analityczne:

- Scenariusz podstawowy – obejmujący wszystkie badania dostępne w sieci, z zastosowaniem modeli uwzględniających obserwowaną heterogeniczność.



Uwzględnienie tych scenariuszy pozwala właściwie odzwierciedlić niepewność dowodów wynikającą z heterogeniczności danych źródłowych.

• Wyniki porównania bezpośredniego DAR + ADT vs PLC + ADT

Skuteczność

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

- przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby – **HR = 0,54 [0,41; 0,71]; p < 0,0001;**
- czasu do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej – **HR = 0,40 [0,29; 0,56]; p < 0,0001;**
- czasu do progresji do stadium raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC) – **HR = 0,40 [0,32; 0,51]; p < 0,0001;**
- czasu do progresji PSA – **HR = 0,31 [0,23; 0,41]; p < 0,0001;**
- czasu do wystąpienia progresji bólu – **HR = 0,72 [0,54; 0,96]; p = 0,0115;**
- czasu do pogorszenia jakości życia w kwestionariuszu FACT-P w domenach:
 - wynik całkowity – **HR = 0,76 [0,61; 0,93]; p = 0,0045,**
 - dobrostan społeczny/ rodzinny – **HR = 0,79 [0,64; 0,98],**
 - dobrostan funkcjonalny – **HR = 0,78 [0,63; 0,96],**
 - ocena raka gruczołu krokowego – **HR = 0,82 [0,66; 1,01],**
 - objawy ze strony układu moczowego – **HR = 0,78 [0,61; 0,99].**

Ponadto wyższy odsetek pacjentów leczonych DAR+ADT osiągnął niewykrywalny poziom PSA w porównaniu do PLC + ADT (RR = 3,39 [2,53; 4,54], $p < 0,0001$).

W zakresie przeżycia całkowitego (OS) obserwowano trend wskazujący na korzyść ze stosowania DAR+ADT względem ADT, choć efekt nie osiągnął poziomu istotności statystycznej (HR = 0,78 [0,58; 1,05]; p=0,0473). Interpretacja wyników OS pozostaje ograniczona ze względu na niedojrzałość danych. Mediana OS w momencie odcięcia danych nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.

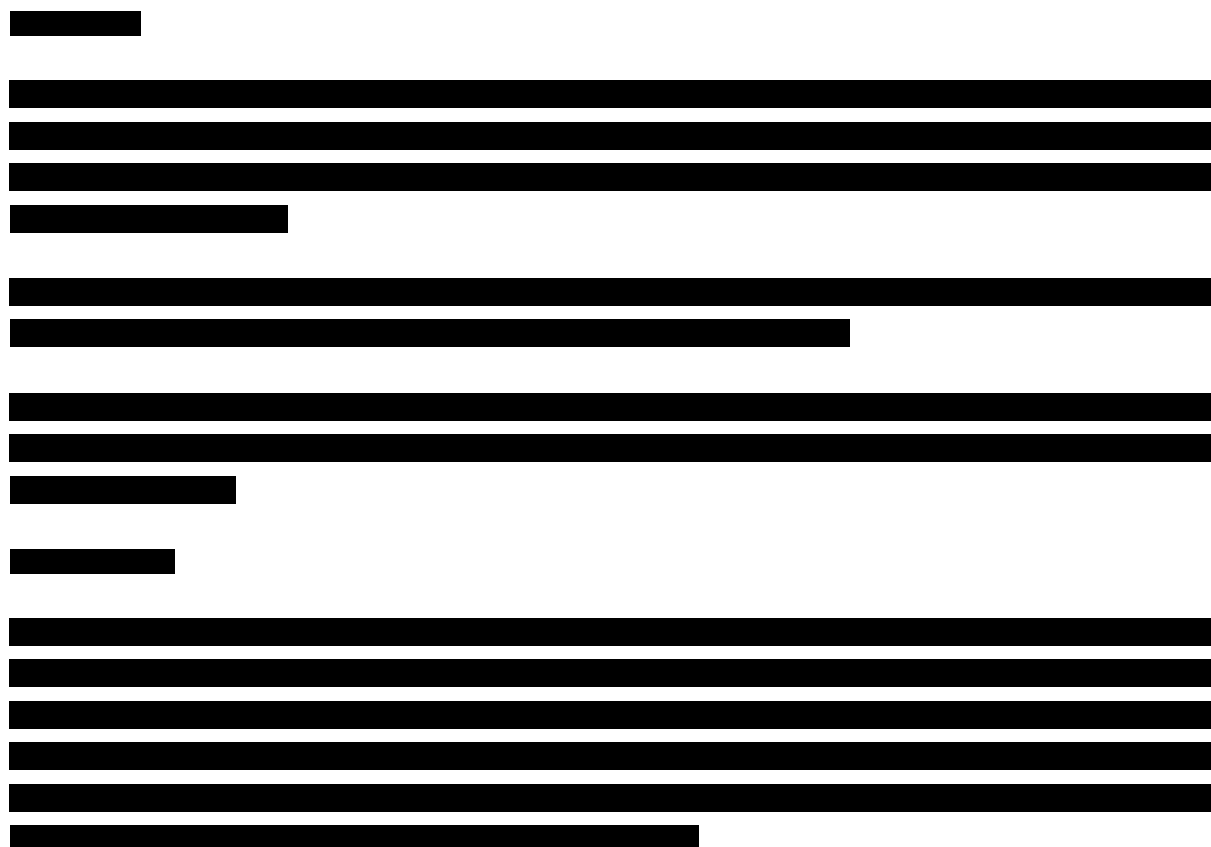
Bezpieczeństwo

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

- zdarzeń niepożądanych ogółem – RR = 1,01 [0,96; 1,07];
- zdarzeń niepożądanych w stopniu nasilenia ≥ 3 – RR = 0,99 [0,80; 1,23];
- zdarzeń niepożądanych o charakterze ciężkim – RR = 1,00 [0,75; 1,34];
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – RR = 1,12 [0,87; 1,43];
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu – RR = 0,86 [0,65; 1,12].

W analizie szczegółowych AE nie odnotowano istotnych różnic w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.

Wyniki porównania pośredniego DAR + ADT względem komparatorów



- **Wnioski końcowe**

W leczeniu pacjentów z mHSPC standardem postępowania pozostają terapie intensyfikujące oparte o schematy dwulekowe lub, u chorych tolerujących chemioterapię (CTH), trójklekowe. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Włączenie DAR+ADT do wachlarza dostępnych terapii stanowi realne rozszerzenie możliwości terapeutycznych w mHSPC. Schemat ten różni się profilem bezpieczeństwa od pozostałych schematów dwulekowych, co sprzyja optymalizacji leczenia u chorych o zróżnicowanych potrzebach klinicznych. Pozwala to na spersonalizowane dopasowanie terapii, zgodnie z aktualnymi standardami praktyki klinicznej.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii darolutamidem (DAR, produkt leczniczy Nubeqa) w skojarzeniu z deprywacją androgenową (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) w leczeniu dorosłych pacjentów z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC, ang. *metastatic hormone-sensitive prostate cancer*), u których zakończono terapię docetakselem (DOC) lub decyzją lekarza odstąpiono od stosowania DOC i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

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

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC), u których zakończono terapię docetakselem (DOC) lub decyzją lekarza odstąpiono od stosowania DOC i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.
Interwencja	DAR w terapii skojarzonej z ADT w dawkowaniu zgodnym z ChPL
Komparator	- APA+ADT; - ENZ+ADT; - ABI+ADT; - w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL; - ADT – wyłącznie jako komparator pomocniczy
Punkty końcowe	Porównanie bezpośrednie (H2H) <u>Skuteczność:</u> - przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (rPFS); - przeżycie całkowite (OS); - czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej; - progresja choroby do stadium CRPC;

Obszar	Opis
	• czas do progresji PSA; • odsetek z niewykrywalnym poziomem PSA (<0,2 ng/mL) • punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs), w tym jakość życia; <u>Bezpieczeństwo</u> • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: ◦ ciężkie; ◦ w stopniu 3 i wyższym; ◦ prowadzące do zaprzestania terapii; ◦ związane z leczeniem; ◦ prowadzące do zgonu; ◦ poszczególne zdarzenia niepożądane. Porównanie pośrednie (NMA) <u>Skuteczność</u> • OS; • PFS; <u>Bezpieczeństwo</u> • zdarzenia niepożądane: ◦ ciężkie; ◦ w stopniu 3 i wyższym; ◦ prowadzące do zaprzestania terapii.
Metodyka	• RCT; • Przeglądy systematyczne; • Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD).

Definicja populacji docelowej z uwzględnieniem zapisów uzgodnionego programu lekowego.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

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

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

Z uwagi na dostępność opracowania wtórnego – SLR obejmującego dwa porównania pośrednie (NMA) – dostarczonego przez Zamawiającego [4–8], analiza kliniczna została przeprowadzona w dwóch etapach. W pierwszym etapie w oparciu o udostępnione dokumenty zidentyfikowano i zakwalifikowano wszystkie badania spełniające kryteria włączenia i wykluczenia do niniejszej analizy klinicznej. W drugim etapie przeprowadzono systematyczne przeszukanie literatury ukierunkowane na odnalezienie dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (pełne przeszukanie) oraz dla wybranych komparatorów (aktualizacja SLR otrzymanego od Zamawiającego).

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

W ramach przeprowadzonego autorskiego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji, w tym badań randomizowanych, badań obserwacyjnych, opisujących efektywność rzeczywistą DAR oraz przeglądów systematycznych (Tabela 2). Natomiast druga została ukierunkowana na identyfikację badań randomizowanych dla komparatora, w przypadku którego spodziewano się braku badań bezpośrednio porównujących się z interwencją (APA+ADT, ENZ+ADT, ABI+ADT). Z uwagi na zidentyfikowane w ramach SLR/ NMA badania randomizowane pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego ze wszystkimi komparatorami, w przeszukaniu pominięto badania nierandomizowane oraz dotyczące porównań z eksperymentalnymi lekami (Tabela 3).

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

Tabela 2.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC), u których zakończono terapię DOC lub decyzją lekarza odstąpiono od stosowania DOC. <i>W pierwszej kolejności uwzględniono badania kliniczne spełniające w pełni powyższe kryteria. W przypadku braku odpowiednich danych, włączano także badania obejmujące populacje możliwie najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</i>	Inna populacja, np. pacjenci kwalifikujący się do terapii DOC
Interwencja	DAR+ADT	-
Komparatory	APA+ADT; ENZ+ADT ABI+ADT ADT – wyłącznie jako komparator pomocniczy	Leki stosowane w innych niż wymienione schematach terapeutycznych, w tym w skojarzeniu z DOC
Punkty końcowe	<u>Skuteczność:</u> • przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (rPFS); • przeżycie całkowite (OS); • czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej; • progresja choroby do stadium CRPC; • czas do progresji PSA; • odsetek z niewykrywalnym poziomem PSA (<0,2 ng/mL) • PROs, w tym jakość życia <u>Bezpieczeństwo</u> • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: o ciężkie; o w stopniu 3 i wyższym; o prowadzące do zaprzestania terapii; o związane z leczeniem; o prowadzące do zgonu; o poszczególne zdarzenia niepożądane.	Inne niż wymienione
Metodyka	• RCT bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego; • Przeglądy systematyczne umożliwiające ocenę skuteczności i bezpieczeństwa DAR względem komparatorów; • Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAR przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (badania typu RWD) do których włączono >10 pacjentów. <i>Włączano także analizy przedstawiające porównania pośrednie z dostosowaniem DAR+ADT vs ENZ+ADT/ APA+ADT/ ABI+ADT.</i>	Przeglądy systematyczne dotyczące klas leków, bez możliwości wnioskowania o DAR+ADT Opracowania niesystematyczne, prace poglądowe Opisy pojedynczych przypadków Badania RWD przeprowadzone w populacji ≤10 pacjentów.
Inne	• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, • Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	Brak ograniczeń.

Tabela 3.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej – przeszukiwanie dla komparatorów

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci z wrażliwym na hormonoterapię rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (mHSPC), u których zakończono terapię DOC lub decyzją lekarza odstąpiono od stosowania DOC. <i>W pierwszej kolejności uwzględniono badania kliniczne spełniające w pełni powyższe kryteria. W przypadku braku odpowiednich danych, włączano także badania obejmujące populacje możliwie najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</i>	Inna populacja, np. pacjenci kwalifikujący się do terapii DOC.
Interwencja	• APA+ADT, • ENZ+ADT, • ABI+ADT.	-
Komparatory	Umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, w tym: • ADT • APA+ADT (dotyczy porównania z ENZ+ADT i ABI+ADT) • ENZ+ADT (dotyczy porównania z APA+ADT i ABI+ADT) • ABI+ADT (dotyczy porównania z APA+ADT i ENZ+ADT)	Leki stosowane w innych niż wymienione schematach terapeutycznych, w tym w skojarzeniu z DOC.
Punkty końcowe	Porównanie pośrednie (NMA) <u>Skuteczność:</u> • OS; • PFS; <u>Jakość życia</u> <u>Bezpieczeństwo:</u> • zdarzenia niepożądane ogółem, w tym: ◦ ciężkie; ◦ w stopniu 3 i wyższym; ◦ prowadzące do zaprzestania terapii.	Inne niż wymienione.
Metodyka	Badania kliniczne z randomizacją umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego;	Opisy pojedynczych przypadków.
Inne	• Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, • Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej).	Brak ograniczeń.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji

oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej.

W drugim etapie wyszukiwania przeprowadzono aktualizację SLR dostarczonego przez Zamawiającego, stosując słowa kluczowe odpowiadające wybranym komparatorom (APA+ADT, ENZ+ADT, ABI+ADT). Wyszukiwanie zawężono do badań randomizowanych oraz zastosowano automatyczne filtry pozwalające na zawężenia przeszukania do daty publikacji.

W obu przypadkach nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania dla ocenianej interwencji została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukiwanie w oparciu o ustaloną strategię oraz przeszukiwanie aktualizacyjne (w tym przeszukiwanie do przeglądu systematycznego otrzymanego od Zamawiającego) przeprowadził jeden analityk (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (■■■■). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneks C.

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

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

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed);
- EMBASE;

- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (ang. *The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (ang. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*),
- doniesienia z konferencji ASCO (American Society of Clinical Oncology), ASCO-GU (*American Society of Clinical Oncology – Genitourinary Cancer Symposium*), ESMO (*European Society for Medical Oncology*), AUA (*American Urologic Association Annual*), EAU (*European Association of Urology Annual*);
- strony internetowe agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA) – dotyczy przeszukania dla interwencji.
- strony internetowe producenta leku (<https://www.bayer.com/>)

Pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 15.07.2025 r. (przeszukanie dla interwencji), natomiast aktualizację SLR (przeszukanie dla komparatorów) przeprowadzono w dniu 22.07.2025 r. Przeszukania aktualizacyjne miały miejsce w dniu 14.10.2025 r., następnie 24.02.2026 w ramach uzupełnienia w odpowiedzi na minimalne wymagania wskazane przez AOTMiT. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneks C.

Dodatkowo, korzystając z internetowych rejestrów badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*) podjęto próbę identyfikacji badań w toku, które potencjalnie mogłyby w przyszłości zasilić bazę dowodową dla analizowanego pytania (Aneks F).

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (przeszukanie dla interwencji: [REDACTED], przeszukanie dla komparatorów: [REDACTED]). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Proces selekcji badań do SLR otrzymanego od Zamawiającego został szczegółowo opisany w dokumentach źródłowych [4–8].

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych RCT (ang. *randomized controlled trial*) przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) przez *The Cochrane Collaboration* [9]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

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

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [10].

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

Ocenę wiarygodności badania nierandomizowanych z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowość doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt).

Formularze skali NOS przedstawiono w Aneksie H.3

Wiarygodność badan jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE, ang. *The National Institute for Health and Care Excellence*) [11]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekutywną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie H.4.

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

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, rasa, obecność oraz miejsce przerzutów, rodzaj wcześniej stosowanej terapii, wynik w skali Gleasona, stężenie PSA, ALP, stan sprawności wg ECOG),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor),
- typu i podtypu badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT (sposób klasyfikacji badań przedstawiono w Aneksie H.1).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań zaprezentowano w Aneksie I.1.

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie H.5.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (■) według opracowanych formularzy, których wzór zamieszczono w Aneksie I.2 i I.3. Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (■).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych. W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

W przypadku danych uwzględnionych w analizach pośrednich otrzymanych od Zamawiającego ekstrakcja była dokonywana przez analityków opracowujących dokument. Szczegóły dotyczące procesu ekstrakcji danych do NMA zostały opisane w dokumentach źródłowych [4–8].

2.7. Analiza statystyczna

2.7.1. Porównanie bezpośrednie

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

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

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

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

2.7.2. Porównanie pośrednie

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

3.1. Etap 1 – wstępna identyfikacja badań na podstawie dokumentów Zamawiającego

W pierwszym etapie, na podstawie przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego [4–8] zidentyfikowano 5 badań RCT spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej. Wśród nich znalazło się 1 badanie dotyczące ocenianej interwencji – (ARANOTE; 1 publikacja) oraz 4 badania dla komparatorów – (ARCHES, LATITUDE, STAMPEDE 2, TITAN; 11 publikacji). Lista badań włączonych i wykluczonych została przedstawiona w dokumentacji źródłowej stanowiącej załącznik do niniejszej analizy.

3.2. Etap 2 – niezależne przeszukiwanie źródeł informacji medycznej

W kolejnym etapie przeprowadzono dwa niezależne przeszukania baz danych (patrz Rozdz.2.3) mające na celu:

- (a) uzupełnienie danych dotyczących interwencji ocenianej (DAR+ADT) – w ramach pełnego, niezależnego przeszukania źródeł informacji medycznej (przeszukanie dla interwencji),
- (b) aktualizację przeglądu systematycznego dostarczonego przez Zamawiającego – wyłącznie w zakresie wybranych komparatorów (APA+ADT, ENZ+ADT, ABI+ADT) (przeszukanie dla komparatorów).

3.2.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej z wykorzystaniem strategii wyszukiwania dla DAR+ADT, odnaleziono łącznie 984 niepowtarzające się pozycje bibliograficzne, które poddano wstępnej selekcji na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej oceny w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 73 publikacje, natomiast ostatecznie do analizy klinicznej włączono 11 publikacji (w tym badania pierwotne, rzeczywistej praktyki klinicznej

i opracowania wtórne). W wyniku przeszukania źródeł uzupełniających, zidentyfikowano dodatkowe 7 doniesień naukowych (w tym SLR z analizami pośrednimi). Ponadto w ramach przeszukania aktualizacyjnego włączono kolejne 3 publikacje (w tym 2 opracowania wtórne i 1 publikację dodatkową).

W ramach uzupełnienia analizy w odpowiedzi na pismo nr OTLI.4131.1.2026.2.MRd dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA uwzględniono 3 przeglądy systematyczne opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Ostatecznie, w wyniku przeszukania do analizy klinicznej zakwalifikowano **24 publikacje**, w tym:

- 1 badanie RCT dla porównania DAR+ADT z PLC+ADT – ARANOTE (6 publikacji);
- 2 badania RWD (2 publikacje);
- 9 przeglądów systematycznych (9 publikacji)
- 1 dokument zawierający analizę pośrednią (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*),
- 5 dokumentów zawierających SLR i analizę pośrednią (NMA) dostarczone przez Zamawiającego oraz 1 abstrakt konferencyjny (6 dokumentów).

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Listę badań wraz z uwzględnionymi publikacjami przedstawiono poniżej.

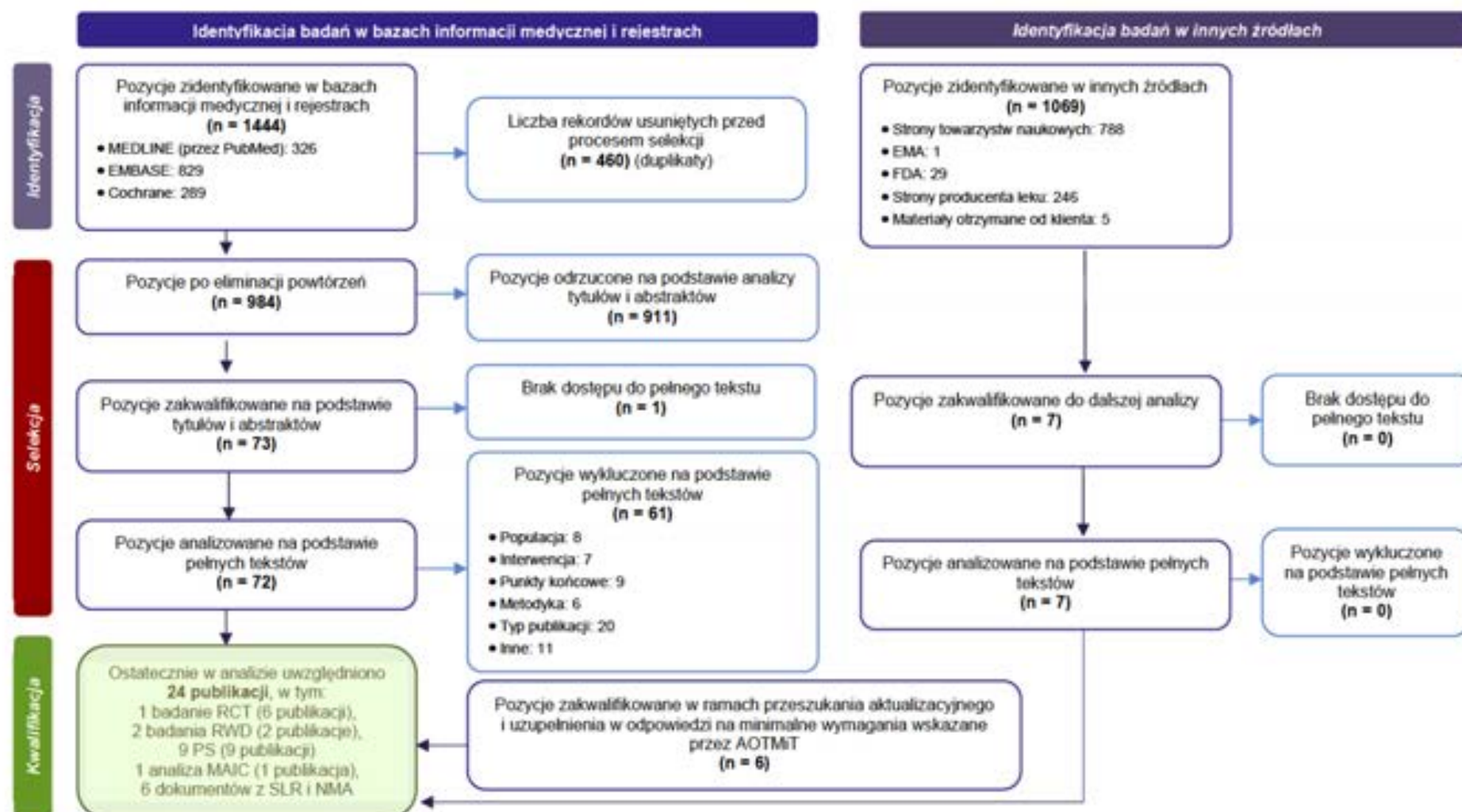
Tabela 4.
Zestawienie badań dla interwencji włączonych do analizy

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje		Ref.
Badania RCT						
1.	ARANOTE	DAR+ADT	PLC+ADT	Publikacja główna	Saad 2024	[16–21]
					Saad 2025a	
					Morgans 2025	
				Publikacje dodatkowe	Saad 2025b	
					NCT04736199	
					Raport EMA	
Badania RWD						
1.	Hu 2025	DAR+ADT	nd	Publikacja główna	Hu 2025	[22]
2.	Liu 2024	DAR+ADT	nd	Publikacja główna	Liu 2024	[23]
Przeglądy systematyczne						
1.	Dottorini 2025	nd	nd	Publikacja główna	Dottorini 2025	[24]
2.	Flauto 2025	nd	nd	Publikacja główna	Flauto 2025	[25]
3.	Hoeh 2024	nd	nd	Publikacja główna	Hoeh 2024	[26]
4.	Lu 2025	nd	nd	Publikacja główna	Lu 2025	[27]
5.	Matsukawa 2025	nd	nd	Publikacja główna	Matsukawa 2025	[28]
6.	Melchior 2026	nd	nd	Publikacja główna	Melchior 2026	[29]
7.	Riaz 2026	nd	nd	Publikacja główna	Riaz 2026	[30]
8.	Shore 2025	nd	nd	Publikacja główna	Shore 2025	[31]
9.	Zhou 2025	nd	nd	Publikacja główna	Zhou 2025	[32]
Porównania pośrednie						
1.	Analiza MAIC	DAR+ADT	ENZ+ADT	Publikacja główna	Armstrong 2025	[33]

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje		Ref.
2.	Analiza NMA	DAR+ADT	nd	Publikacje główne	Materiały otrzymane od klienta [poufne]	[4–8]
				Publikacja dodatkowa	Shore 2025	[34]

Rysunek 1.

Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie dla interwencji



Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 24.02.2026 r.

3.2.2. Przeszukanie dla komparatorów

W ramach aktualizacji SLR w wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji odnaleziono łącznie 1306 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. W wyniku 2-etapowego procesu selekcji zidentyfikowano trzy nowe dodatkowe doniesienia naukowe, stanowiące uzupełnienie badań odnalezionych w ramach pierwotnego SLR.

W ramach uzupełnienia analizy w odpowiedzi na pismo nr OTL.4131.1.2026.2.MRd dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA uwzględniono 1 publikację, będącą publikacją dodatkową do wcześniej zidentyfikowanego badania (ARCHES), opublikowanego w formie pełnotekstowej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego.

Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 4 badania RCT opublikowane w 15 publikacjach, w tym:

- w ramach przeszukania pierwotnego do SLR i NMA:
 - 1 badanie RCT dla porównania APA+ADT vs PLC+ADT – TITAN (3 publikacje);
 - 1 badanie RCT dla porównania ENZ+ADT vs PLC+ADT – ARCHES (3 publikacje),
 - 2 badania RCT dla porównania ABI+ADT vs PLC+ADT – LATITUDE (3 publikacje) i STAMPEDE-2 (2 publikacje);
- W ramach przeszukania dodatkowego (aktualizacyjnego i uzupełnienia w odpowiedzi na minimalne wymagania wskazane przez AOTMiT):
 - 1 publikacja dodatkowa do badania TITAN,
 - 2 publikacje dodatkowe do badania ARCHES,
 - 1 publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE-2.

Proces selekcji przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Listę badań wraz z uwzględnionymi publikacjami przedstawiono poniżej.

Tabela 5.
Zestawienie badań dla komparatora włączonych do analizy

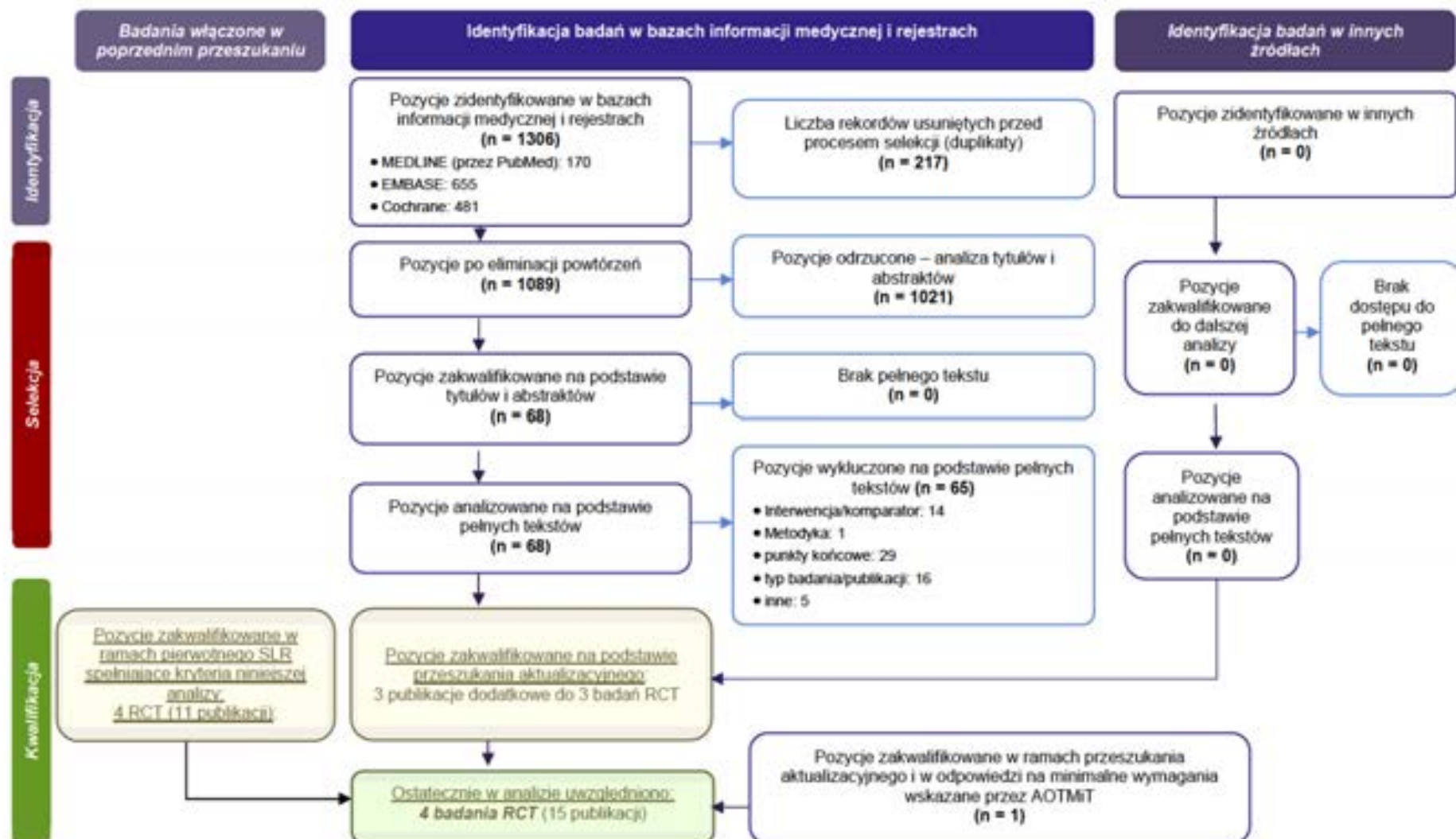
Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje	Ref.
Badania RCT					
1.	TITAN	APA+ADT	PLC+ADT	Publikacja główna	Chi 2019
					Chi 2021
				Publikacje dodatkowe	Agarwal 2019
					NCT02489318
				Publikacja główna	Armstrong 2019
2.	ARCHES	ENZ+ADT	PLC+ADT		Armstrong 2022
				Publikacja dodatkowa	Stenzl 2020
					Armstrong 2026
					NCT02677896
				Publikacja główna	Fizazi 2017
3.	LATITUDE	ABI+ADT	PLC+ADT	Publikacja dodatkowa	Fizazi 2019

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje	Ref.
				Chi 2018	
				Publikacja główna	James 2017
4.	STAMPEDE-2	ABI+ADT	ADT	Publikacja dodatkowa	James 2022
					Attard 2023

[47–49]

Kolorem oznaczono publikacje dodatkowe odnalezione w ramach aktualizacji SLR Zamawiającego

Rysunek 2.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – aktualizacja przeszukania do NMA



Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 24.02.2026 r.

3.3. Podsumowanie wyników wyszukiwania

Ostatecznie - do analizy klinicznej włączono:

- 5 randomizowanych badań klinicznych:
 - 1 badanie oceniające DAR+ADT vs PLC+ADT (ARANOTE),
 - 1 badanie oceniające APA+ADT vs PLC+ADT (TITAN),
 - 1 badanie oceniające ENZ+ADT vs PLC+ADT (ARCHES), oraz
 - 2 badania oceniające ABI+ADT vs PLC+ADT (LATITUDE, STAMPEDE-2).
- 2 badania RWD oceniające DAR+ADT (Hu 2025, Liu 2024),
- 9 przeglądów systematycznych oceniających DAR+ADT.

Ponadto do analizy klinicznej włączono analizy pośrednie takie jak:

- analizę MAIC dla porównania DAR+ADT vs ENZ+ADT, oraz
- analizę NMA dla porównania ze wszystkimi analizowanymi komparatorami wraz z dokumentami dotyczącymi przeszukania systematycznego przeprowadzonego przez firmę zewnętrzną na zlecenie Zamawiającego.

4. Charakterystyka badań włączonych do analizy wraz z oceną homogeniczności

4.1. Badania dla ocenianej interwencji

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii DAR+ADT u pacjentów z mHSPC, w tym:

- 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję z komparatorem pomocniczym (PLC+ADT) (ARANOTE), oraz
- 2 badania RWD (Liu 2024 i Hu 2025).

Skróconą charakterystykę oraz ocenę wiarygodności odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6). Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki oraz oceny wiarygodności badań zawarto w Aneksie (Aneks D.1, D.3, E.1.1 i E.2).

4.1.1. Badanie dla porównania bezpośredniego DAR+ADT vs PLC+ADT

ARANOTE

Badanie ARANOTE (NCT04736199, Bayer) to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepiene badanie kliniczne fazy III, którego celem było porównanie DAR+ADT z PLC+ADT pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych mężczyzn z mHSPC. W badaniu zastosowano randomizację w układzie równoległym, w stosunku 2:1 ze stratyfikacją w zależności od obecności przerzutów trzewnych (tak vs nie) oraz względem wcześniejszego leczenia miejscowego (tak vs nie). Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu interaktywnej odpowiedzi (*Interactive Web Response System*), co zapewniło prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie (Aneks E.1.1).

Do badania kwalifikowano pacjentów w ogólnym stanie sprawności 0–2 wg ECOG, z potwierdzonym rakiem gruczołowym prostaty i przerzutami wykrytymi w scyntygrafii kości, TK z kontrastem lub MRI. Z badania wykluczono chorych z zajęciem wyłącznie regionalnych węzłów chłonnych (N1, poniżej rozwidlenia aorty) oraz osoby uprzednio leczone agonistami/antagonistami LHRH (>12 tyg. przed randomizacją), inhibitorami receptora androgenowego drugiej generacji, inhibitorami CYP17, chemioterapią (w tym docetakselem), immunoterapią lub radioterapią w ciągu 2 tygodni przed randomizacją.

Pacjenci zakwalifikowani do badania zostali losowo przydzieleni do jednego z dwóch ramion badania: DAR stosowanego w dawce 600 mg doustnie dwa razy na dobę lub placebo odpowiadające DAR. Niezależnie od wyniku randomizacji, wszyscy chorzy otrzymywali ADT (agonistami lub antagonistami LHRH) lub przeszli orchidektomię w czasie 12 tyg. przed randomizacją.

Celem badania było wykazanie przewagi DAR+ADT nad PLC+ADT (testowana hipoteza: *superiority*) w leczeniu mHSCP w populacji ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji). Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji radiologicznej (rPFS, ang. *radiological progression-free survival*), definiowany jako czas od randomizacji do pierwszej dokumentacji progresji choroby (w tkankach miękkich – RECIST v1.1 lub kościach – PCWG3) potwierdzonej radiologicznie lub do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dodatkowo, w badaniu oceniano między innymi: przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*), czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, czas do progresji do stadium oporności na kastrację, czas do progresji swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, ang. *Prostate Specific Antigen*) oraz poprawa wskaźnika PSA. Dodatkowo analizie podlegały punkty końcowe raportowane przez pacjenta oraz profil bezpieczeństwa terapii. Drugorzędowe punkty końcowe analizowano w oparciu o procedurę hierarchiczną – w przypadku braku istotności statystycznej dla danego punktu końcowego, kolejne w hierarchii traktowano jako eksploracyjne.

Randomizacji poddano 669 pacjentów, z czego 446 przydzielono do grupy DAR+ADT, a 223 do grupy PLC+ADT. Ostatecznie leczenie rozpoczęło 666 uczestników, odpowiednio 443 w grupie DAR+ADT i 223 w grupie PLC+ADT. Populację stanowili mężczyźni w wieku około 70 lat (mediana), w większości z rakiem o wysokim stopniu złośliwości histologicznej określanym jako wynik Gleasona ≥ 8 (66–70%), z wysokim obciążeniem przerzutami według kryteriów CHAARTED (70–71%) oraz z przerzutami obecnymi już w momencie rozpoznania choroby (71–75%). Stan sprawności według skali ECOG wynosił 0 u 44–53% pacjentów, 1 u 45–53% i 2 u 3–4%. Przerzuty trzewne występowały u 12% chorych, a wcześniejsze leczenie miejscowe zastosowano u 18%. Charakterystyka wyjściowa pacjentów była zbliżona pomiędzy grupami badanymi.

Mediana okresu obserwacji (data odcięcia: 07.06.2024 r.) dla analizy rPFS, wyniosła 25,3 miesiące w grupie DAR+ADT i 25,0 miesiące w grupie PLC+ADT. Mediana czasu leczenia w grupie DAR+ADT wyniosła 24,2 miesiące, zaś w grupie PLC+ADT – 17,3 miesiące.

4.1.2. Badania efektywności rzeczywistej (RWD, ang. *real world data*)

LIU 2024

Badanie Liu 2024 zostało zaprojektowane jako dwuśrodkowe, jednoramienne badanie retrospektywne (klasa IVB wg AOTMiT), przeprowadzone w populacji azjatyckiej pacjentów z mHSPC, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DAR+ADT w rzeczywistej praktyce klinicznej. Wiarygodność

badania w skali NICE oceniono jako dobrą, przyznając 5 na 8 punktów. Ocenę wiarygodności obniżono, ze względu na retrospektywny charakter badania, brak analizy w warstwach oraz brak informacji o konsekwentnym doborze próby (Aneks E.2).

Dane pacjentów zbierano retrospektywnie z dwóch ośrodków w Chinach okresie od 1 marca 2022 roku do 31 lipca 2023 roku. Populację docelową stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem prostaty oraz stanem sprawności wg ECOG 0 lub 1. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. występowanie ciężkiej choroby układu sercowo-naczyniowego, ciężkiej choroby wątroby lub nerek oraz alergię na DAR.

Do badania zakwalifikowano 51 pacjentów, u których stosowano DAR doustnie w dawce 600 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z ADT. Nie przedstawiono dokładnego opisu schematu ADT.

Wszyscy pacjenci mieli rozpoznanie mHSPC. Mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata, w większości były to osoby z wynikiem Gleasona ≥ 8 (78%), wysokim obciążeniu przerzutami zgodnie CHAARTED (82%) oraz u których wykryto przerzuty do kości (65%). Przerzuty trzewne występowały u 24% pacjentów. Wcześniejsze terapie obejmowały monoterapię ADT, oraz terapię skojarzoną ADT z bikalutamidem, abirateronem lub enzalutamidem u 35% osób.

Dane w badaniu analizowano w sposób opisowy, obejmując punkty końcowe takie jak: redukcja PSA w czasie. Dodatkowo oceniono także czas do redukcji PSA o $\geq 50\%$ (PSA50), czas do redukcji PSA o $\geq 90\%$ (PSA90), czas do istotnej redukcji PSA, czas do PSA nadir, odsetek z PSA $< 0,2$ ng/ml oraz profil bezpieczeństwa.

Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 9,3 miesiąca.

HU 2025

Badanie Hu 2025 zostało zaprojektowane jako jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe z grupą kontrolną (klasa IIID wg AOTMiT), przeprowadzone w populacji azjatyckiej pacjentów z mHSPC w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAR+ADT względem terapii ABI/prednizon + ADT w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z mHSPC. Wiarygodność badania w skali NOS oceniono jako dobrą, przyznając 5 na 9 punktów (Aneks E.2).

Dane kliniczne pacjentów zbierano retrospektywnie z jednego ośrodka w Chinach, spośród osób, które odbyły wizytę w okresie od stycznia 2022 roku do czerwca 2024 roku. Populację docelową stanowili pacjenci z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem prostaty, stanem sprawności wg ECOG 0 lub 1 oraz poziomem testosteronu utrzymującym się na poziomie kastracyjnym przez cały okres leczenia (testosteron < 50 ng/mL lub $< 1,7$ nmol/L). Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. wcześniejsze lub aktualne leczenie docetakselem, występowanie ciężkich, niedostatecznie kontrolowanych chorób współistniejących, równoczesne stosowanie radioterapii paliatywnej, leczenia chirurgicznego lub implantacji izotopów, a także obecność innych nowotworów w wywiadzie (z wyjątkiem raka *in situ* u pacjentów niewymagających leczenia, pozostających w remisji przez ≥ 5 lat).

Do badania zakwalifikowano 178 pacjentów, z których 96 stosowało DAR w dawce 600 mg dwa razy dziennie w skojarzeniu z ADT, a 82 ABI w dawce 1000 mg raz dziennie, prednizon w dawce 5 mg dwa razy dziennie oraz ADT. Nie przedstawiono dokładnego opisu schematu ADT.

Wszyscy pacjenci mieli rozpoznanie mHSPC. Mediana wieku pacjentów wynosiła 74-75 lat, w większości były to osoby starsze (≥ 70 lat: 74%), z wynikiem Gleasona ≥ 8 (78-82%), w dobrym stanie sprawności (ECOG 0: 64-66%). Wcześniejsze terapie obejmowały monoterapię ADT, oraz terapię skojarzoną ADT z bikalutamidem lub abirateronem u 52-55% osób. Charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbliżone w obu grupach.

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas do progresji do mCRPC. Dodatkowo oceniano również całkowite przeżycie (OS), przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby (rPFS), czas do progresji PSA, czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej oraz profil bezpieczeństwa.

Mediana okresu obserwacji w grupie DAR+ADT wynosiła 12 (IQR: 7,9-17,6) miesięcy, a w grupie ABI+ADT 17,4 (IQR: 9,3-23,8) miesięcy.

Tabela 6.
Skrócona charakterystyka badań dla interwencji

Badanie	Metodyka	Schemat badania	N	OI [mies.]*	Wiek [lata]*	Populacja azjatycka	Uprzednia terapia miejscowa (%)	ECOG (%)			Przerzuty trzewne (%)	Wysoka Obciążenie przerzutami (%)	Wynik Gleasona ≥8 (%)	Ocena AOTMIT	Ocena wiarygodności
								0	1	2					
Badania RCT															
ARANOTE	RCT, DB, wieloośrodkowe	DAR+ADT vs PLC+ADT	446 vs 223	25	70 vs 70	32 vs 29	18 vs 18	53 vs 44	45 vs 52	3 vs 4	12 vs 12	71 vs 70	70 vs 65	IIA	RoB2: Niska
Badania RWD															
Liu 2024	RWD, retrospektywne, 2-ośrodkowe	DAR+ADT	51	9	73	100	bd	bd	bd	0	24	82	78	IVB	NICE: 5/8
Hu 2025	RWD, retrospektywne, 1-ośrodkowe	DAR+ADT vs ABI+ADT	96 vs 82	12 vs 17	74 vs 75	100	bd	64 vs 66	36 vs 34	0 vs 0	bd	bd	78 vs 82	IIID	NOS: 5/9

a) mediana

4.2. Badania dla komparatorów

Charakterystyka badań dla komparatorów APA+ADT (TITAN), ENZ+ADT (ARCHES) oraz ABI+ADT (LATITUDE, STAMPEDE-2) została przedstawiona w ramach analizy homogeniczności oraz szczegółowo w wersji tabelarycznej (Aneks D.2), osobno przedstawiono także ocenę wiarygodności (Aneks E.1.2).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

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

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]



4.4. Analiza pośrednia (MAIC) dla porównania ENZ+ADT vs DAR+ADT

W ramach uzupełnienia niniejszej analizy uwzględniono wyniki porównania pośredniego z zastosowaniem metody MAIC (ang. *matching-adjusted indirect comparison*), opracowanego na zlecenie konkurencyjnego podmiotu odpowiedzialnego. Analiza ta miała na celu ocenę skuteczności ENZ+ADT względem DAR+ADT w leczeniu mHSPC [33].

ARMSTONG 2025

W analizie zastosowano wariant zakotwiczony (*anchored* MAIC) z wykorzystaniem wspólnego komparatora (PLC+ADT) dostępnego w badaniach ARCHES (ENZ+ADT vs PLC+ADT) oraz ARANOTE (DAR+ADT vs PLC+ADT). W analizie użyto indywidualnych danych pacjentów z badania ARCHES i danych zagregowanych z badania ARANOTE. Procedura obejmowała: wyznaczenie wag dopasowania populacji, obliczenie efektywnej wielkości próby (ESS) oraz estymację względnych efektów leczenia. Wagi ustalono za pomocą metody optymalizacji quasi-Newtona.

Analiza MAIC została przeprowadzona w czterech scenariuszach, różniących się zakresem zmiennych dopasowania oraz populacją:

- Scenariusz 1 – populacja ITT z uwzględnieniem siedmiu modyfikatorów efektu: wiek, obecność przerzutów trzewnych, przerzuty we wstępnej diagnozie, obciążenie przerzutami, wynik w skali Gleasona, rasa, region geograficzny,
- Scenariusz 2 – populacja ITT z uwzględnieniem modyfikatorów efektu wymienionych w scenariuszu 1 oraz dopasowana pod względem stanu sprawności ECOG
- Scenariusz 3 – populacja ITT z uwzględnieniem dwóch modyfikatorów efektu: przerzuty we wstępnej diagnozie i obciążenie przerzutami.
- Scenariusz 4 – populacja wcześniej nie leczona DOC (DOC-naive) z uwzględnieniem modyfikatorów efektu wymienionych w scenariuszu 3.

Scenariusz z najszerszym uwzględnieniem potencjalnych modyfikatorów efektu uznano za podstawowy; pozostałe przeprowadzono jako analizy wrażliwości i przedstawiono w publikacji źródłowej. Dodatkowo wykonano analizę metodą Buchera, aby ocenić wpływ dopasowania na uzyskane wyniki.

Punkty końcowe

Uwzględniono cztery kluczowe punkty końcowe dotyczące skuteczności: rPFS, czas do progresji do stadium mCRPC, czas do progresji PSA oraz czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Oceny dokonywano w okresie obserwacji mediana 14,4 miesiąca w badaniu ARCHES oraz 25,3 miesiąca w badaniu ARANOTE. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie G.1.

Populacja

Pomiędzy badaniami ARANOTE i ARCHES obserwowano różnice w wyjściowej charakterystyce demograficznej i klinicznej pacjentów, które mogły mieć potencjalny wpływ na wyniki skuteczności. Najistotniejszą różnicą było wcześniejsze stosowanie DOC. W ARANOTE leczenie DOC stanowiło kryterium wykluczenia, natomiast w ARCHES 18% chorych miało wcześniej zastosowaną chemioterapię z użyciem DOC. Odnotowano również odmienne odsetki wcześniejszego leczenia analogami LHRH oraz radioterapii, co może odzwierciedlać różnice w dotychczasowej ścieżce terapeutycznej pacjentów kwalifikowanych do obu badań (Tabela 14) [33].

W odniesieniu do statusu sprawności według ECOG odnotowano wyższy odsetek chorych w bardzo dobrym stanie ogólnym w badaniu ARCHES (ECOG 0 u 77% pacjentów, wobec 50% w ARANOTE). ECOG 2 stanowił kryterium wykluczające w ARCHES, natomiast w ARANOTE dopuszczano kwalifikację tej podgrupy, co mogło wpływać na poziom wyjściowego obciążenia chorobą. Dodatkowo mediana PSA była wyższa w ARANOTE, co może wiązać się z dłuższym okresem prowadzenia terapii ADT przed randomizacją. Rozkład chorych z wysokim obciążeniem przerzutami oraz przerzutami obecnymi w chwili pierwotnego rozpoznania był natomiast porównywalny pomiędzy badaniami (Tabela 14) [33].

Istotne różnice dotyczyły także struktury populacji pod względem rasy i regionu geograficznego. W ARANOTE znacznie większy odsetek stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego oraz z Ameryki Łacińskiej, natomiast w ARCHES dominowali pacjenci rasy białej z Europy i Ameryki Północnej.

Tabela 14.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach ARANOTE i ARCHES [33]

Charakterystyka	ARCHES		ARANOTE	
	ENZ+ADT N= 574	PLC+ADT N= 576	DAR+ADT N= 446	PLC+ADT N= 223
Wiek w latach, mediana (zakres)	70 (46-92)	70 (42-92)	70 (43-93)	70 (45-91)
Rasa, etniczność, n (%)	Biała	466 (81,2)	251 (56,3)	125 (56,1)
	Azjatycka	75 (13,1)	144 (32,3)	65 (29,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	8 (1,4)	41 (9,2)	24 (10,8)
	Ameryka Północna	86 (15,0)	77 (13,4)	0 (0)
Region, n (%)	Europa i reszta świata	341 (59,4)	186 (41,7)	88 (39,5)
	Ameryka Łacińska	32 (5,6)	119 (26,7)	72 (32,3)

Charakterystyka	ARCHES		ARANOTE		
	ENZ+ADT N= 574	PLC+ADT N= 576	DAR+ADT N= 446	PLC+ADT N= 223	
Azja	104 (18,1)	113 (19,6)	141 (31,6)	63 (28,3)	
Inne	11 (1,9)	12 (2,1)	0 (0)	0 (0)	
Status wg ECOG, n(%)	0	448 (78,0)	443 (76,9)	235 (52,7)	98 (43,9)
	1	125 (21,8)	133 (23,1)	199 (44,6)	117 (52,5)
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)	103 (17,9)	102 (17,7)	0 (0)	0 (0)	
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)	64 (11,1)	64 (11,1)	53 (11,9)	27 (12,1)	
Wcześniejsze terapia ADT, n (%)	534 (93,2)	514 (89,2)	446 (100)	223 (100)	
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)	5,4 (0,0 - 4823,5)	5,1 (0,0 – 19 000,0)	21,4 (0,02 – 15 915,0)	21,2 (0,02 – 8 533,0)	
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona ≥8, n (%)	386 (67,2)	373 (64,8)	311 (69,7)	146 (65,5)	

Dostosowanie

W badaniach ARANOTE i ARCHES przed dopasowaniem obserwowano istotne rozbieżności kliniczno-demograficzne, które mogły mieć wpływ na wyniki porównań skuteczności. Zastosowanie wag dopasowania w analizie MAIC zrównoważyło kluczowe cechy populacji. Efektywna wielkość próby ESS wynosiła 319 pacjentów w populacji ITT oraz 263 w populacji DOC-naïve, co oznaczało obniżenie liczebności o 72% i 77% odpowiednio. (Tabela 15.) [33].

Tabela 15.
Charakterystyka pacjentów w badaniach ARANOTE i ARCHES przed i po dopasowaniu [33]

Charakterystyka		ARCHES (przed dopasowaniem) N= 1150	ARANOTE N= 669	ARCHES (po dopasowaniu) N (ESS)= 319
Wiek w latach (%)	<65	26,1	27,4	27,4
	65-74	44,4	43,2	43,2
Rasa, etniczność (%)	Biała	80,4	56,2	56,2
	Azjatycka	13,5	31,2	31,2
	Czarna lub Afroamerykanie	1,4	9,7	9,7
Region (%)	Europa i reszta świata	75,7	41,0	41,0
	Ameryka Łacińska	5,4	28,6	28,6
Obecność przerzutów trzewnych (%)		10,8	12,0	12,0
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona ≥ 8 , n (%)		66,0	68,3	68,3
Przerzuty we wstępnej diagnozie (%)	Rozpoznane de novo	66,7	72,5	72,5
	Nawrotowe	14,7	21,7	21,7
Wysokie obciążenie przerzutami (%)		63,2	70,5	70,5

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie bezpośrednie DAR+ADT vs PLC+ADT

5.1.1. Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby

W badaniu ARANOTE, w analizowanym okresie obserwacji (mediana 25,3 mies.), stosowanie DAR+ADT w porównaniu z PLC+ADT w terapii pacjentów z mHSPC przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od radiologicznej progresji choroby (rPFS). Mediana rPFS w grupie DAR+ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie PLC+ADT wyniosła 25,0 mies. (Tabela 16, Rysunek 4).

Tabela 16.

rPFS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16]

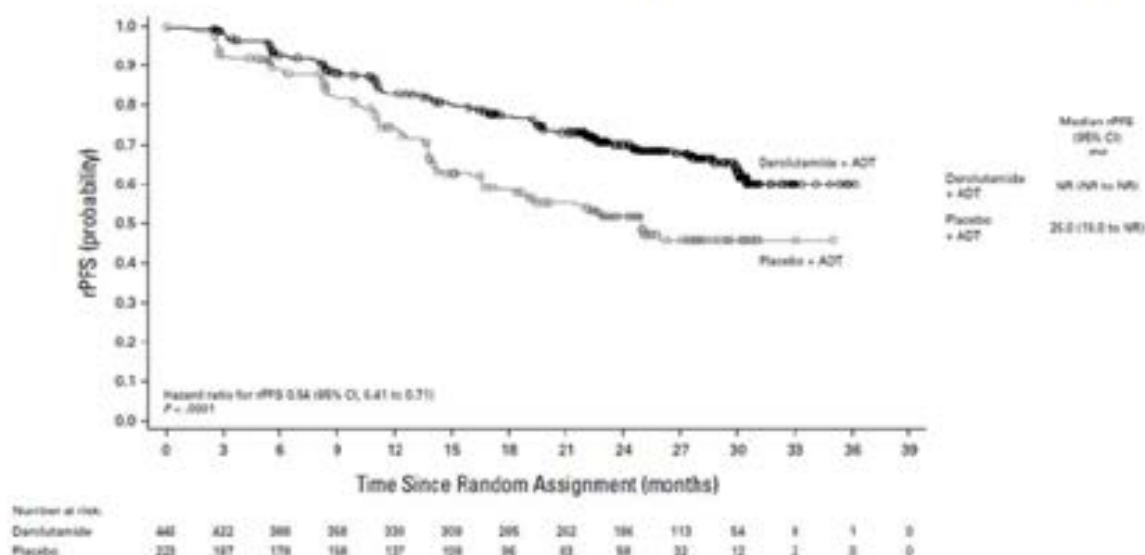
Punkt końcowy	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
rPFS [mies.]	446	NR [NR; NR]*	223	25,0 [19,0; NR]*	0,54 [0,41; 0,71]	<0,0001

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

a) Mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. w grupie leczonej DAR+ADT oraz 25,0 mies. w grupie otrzymującej PLC+ADT.

Rysunek 4.

Krzywa Kaplana-Meiera: rPFS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16]



ANALIZA W PODGRUPACH

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

- wiek,
- stężenie PSA,
- stopień sprawności wg ECOG,
- zróżnicowanie nowotworu w skali Gleasona,
- obciążenie przerzutami,
- rasa,
- obszar geograficzny,
- obecność przerzutów trzewnych,
- wcześniejsza terapia miejscowa.

W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup (wartości p dla interakcji >0,05), co oznacza, że przewaga DAR+ADT nad PLC+ADT dotyczy całej analizowanej populacji niezależnie od obecności testowanych czynników (Tabela 17, Rysunek 5).

Tabela 17.
rPFS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE analiza w podgrupach [16]

Podgrupa	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	n zdarzeń / N (%)		n zdarzeń / N (%)		HR [95% CI]	p dla interakcji*
Ogółem	128/446 (28,7)		94/223 (42,2)		0,54 [0,41; 0,71]	nd
Wiek	<65 r.ż.		37/118 (31,4)		0,44 [0,27; 0,71]	0,692
	65–74 r.ż.		53/193 (27,5)		0,64 [0,41; 0,98]	
	75–84 r.ż.		29/117 (24,8)		0,48 [0,27; 0,83]	
	≥85 r.ż.		9/18 (50,0)		0,51 [0,16; 1,66]	
Stężenie PSA	< mediany		58/216 (26,9)		0,55 [0,37; 0,81]	1,000
	≥ mediany		67/220 (30,5)		0,55 [0,38; 0,80]	
Stopień sprawności wg ECOG	0		61/235 (26,0)		0,55 [0,37; 0,83]	0,948
	≥1		67/211 (31,8)		0,56 [0,39; 0,79]	
Zróżnicowanie nowotworu w skali Gleasona	<8		32/122 (26,2)		0,46 [0,28; 0,75]	0,443
	≥8		91/311 (29,3)		0,58 [0,42; 0,81]	
	Brak danych		5/13 (38,5)		-	
Obciążenie przerzutami	Wysokie		113/315 (35,9)		0,60 [0,44; 0,80]	0,070
	Niskie		15/131 (11,5)		0,30 [0,15; 0,60]	
Rasa	Biała		76/251 (30,3)		0,52 [0,36; 0,73]	0,914
	Azjatycka		38/144 (26,4)		0,59 [0,35; 0,98]	
	Czarna		10/41 (24,4)		0,51 [0,21; 1,23]	
	Inne		4/10 (40,0)		-	
Obszar geograficzny	Europa i pozostałe		56/186 (30,1)		0,50 [0,33; 0,75]	0,854
	Azja		37/141 (26,2)		0,60 [0,35; 1,01]	
	Ameryka Łacińska		35/119 (29,4)		0,56 [0,35; 0,90]	

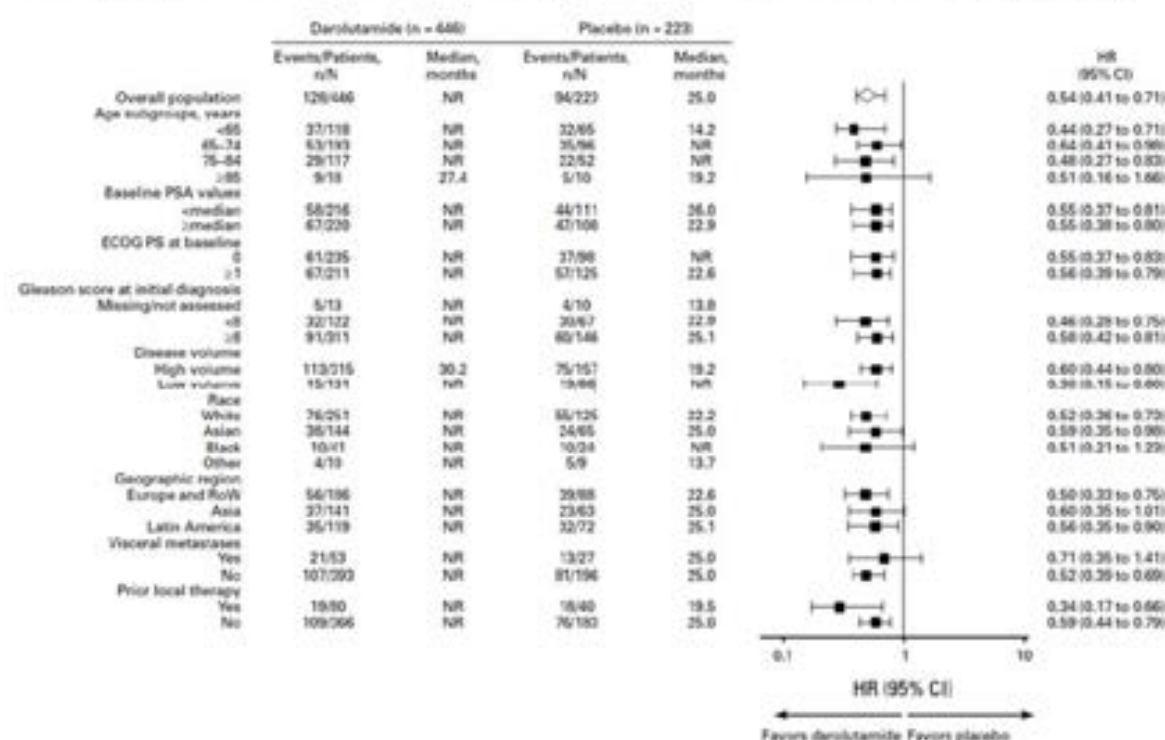
Podgrupa		DAR+ADT	PLC+ADT	DAR+ADT vs PLC+ADT	
		n zdarzeń / N (%)	n zdarzeń / N (%)	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
Obecność przerzutów trzewnych	TAK	21/53 (39,6)	13/27 (48,1)	0,71 [0,35; 1,41]	0,411
	NIE	107/393 (27,2)	81/196 (41,3)	0,52 [0,39; 0,69]	
Wcześniejsza terapia miejscowa	TAK	19/80 (23,8)	18/40 (45,0)	0,34 [0,17; 0,66]	0,136
	NIE	109/366 (29,8)	76/183 (41,5)	0,59 [0,44; 0,79]	

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT.

a) Obliczenia własne.

Rysunek 5.

rPFS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE analiza w podgrupach [16]



Ponadto dla grupy DAR+ADT przeprowadzono dodatkową analizę w zależności od wyjściowych wartości PSA. Uzyskane wyniki sugerują, że pacjenci z niskim wyjściowym poziomem PSA (<4,1 ng/ml) mogą osiągać lepsze wyniki kliniczne w zakresie ryzyka progresji radiologicznej w porównaniu z pacjentami z wysokim poziomem wyjściowym (≥21 ng/ml), jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (Tabela 18, Rysunek 6)

Tabela 18.

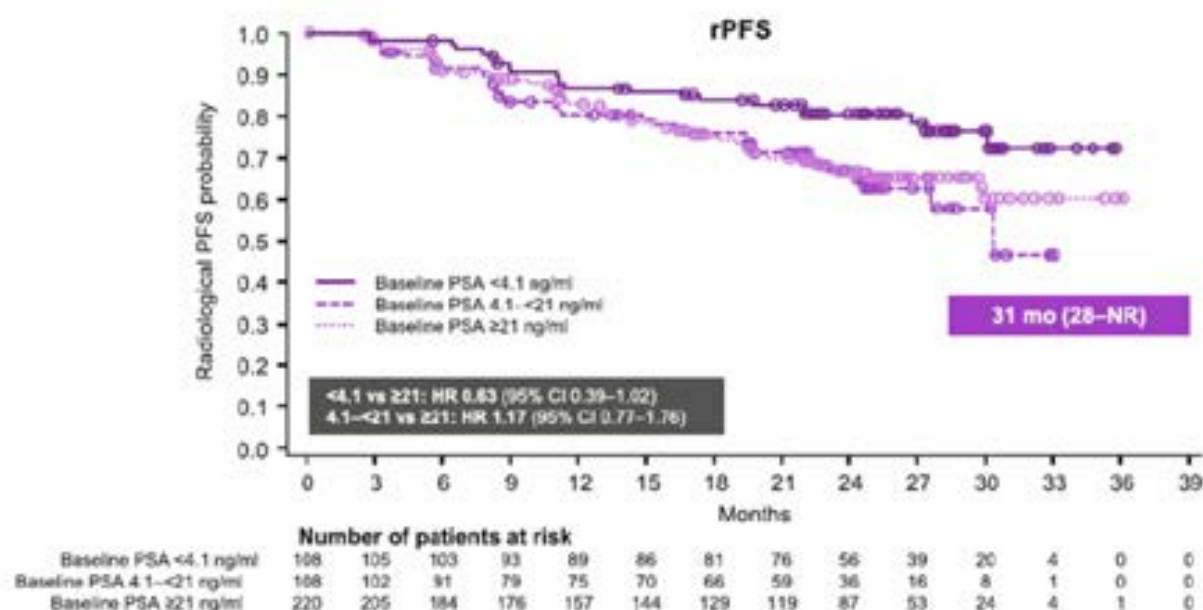
rPFS w zależności od wyjściowej wartości PSA dla DAR+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [21]

Wartość PSA (ng/mL)		<4,1		4,1-<21		≥21		HR [95%CI]	
Punkt końcowy	N	Mediana [95% CI]		N	Mediana [95% CI]		N	Mediana [95% CI]	
rPFS [mies.]	108	NR [NR; NR]		108	31,0 [28,0; NR]		220	NR [NR; NR]	
								0,63 [0,39; 1,02] ^a	1,17 [0,77; 1,76] ^a

NR – nieosiągnięta;

a) brak danych odnośnie do wartości p.

Rysunek 6.
rPFS w zależności od wyjściowej wartości PSA dla DAR+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [21]



5.1.2. Przeżycie całkowite

W badaniu ARANOTE nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie OS pomiędzy grupami DAR+ADT i PLC+ADT, zarówno w analizie pierwotnej, jak i analizie końcowej. Mediana OS pozostaje nieosiągnięta w obu grupach, co ogranicza ostateczną interpretację wyników. Należy zaznaczyć, że w dłuższym okresie obserwacji (analiza końcowa: 30-31 miesięcy) kierunek oraz wartość HR wskazują na potencjalną przewagę terapii DAR+ADT nad PLC+ADT (Tabela 19, Rysunek 7).

Tabela 19.
OS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16, 20]

Punkt końcowy	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Analiza pierwotna (data zbierania danych: 07.06.2024 r.) ^a						
OS [mies.]	446	NR [NR; NR]	223	NR [33,8; NR]	0,81 [0,59; 1,12]	0,1007
Analiza końcowa (data zbierania danych: 10.01.2025 r.) ^a						
OS [mies.]	446	NR [NR; NR]	223	NR [NR; NR]	0,78 [0,58; 1,05] ^a	0,0473 ^b

NR – nieosiągnięta; bd – brak danych

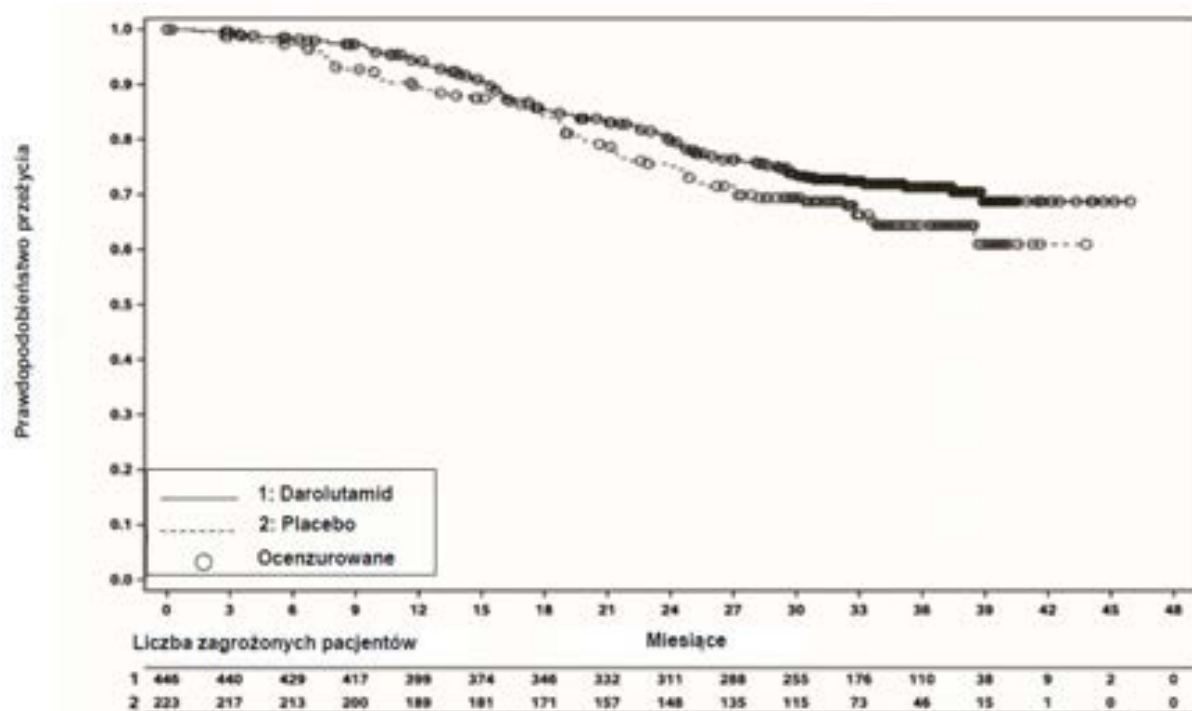
a) mediana okresu obserwacji wynosiła 25,3 mies. dla DAR+ADT i mediana 25 mies. dla grupy PLC+ADT.

b) wartość p dla OS nie osiągnęła wstępnie zdefiniowanego progu istotności statystycznej w momencie analizy końcowej OS, dla punktu odcięcia zbierania danych 10.01.2025 r.

c) mediana okresu obserwacji wynosiła 31,4 mies. dla DAR+ADT i mediana 30,5 mies. dla grupy PLC+ADT.

Rysunek 7.

Krzywa Kaplana-Meiera: OS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC [20]



ANALIZA W PODGRUPACH

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

- wiek,
- stężenie PSA,
- stopień sprawności wg ECOG,
- zróżnicowanie nowotworu w skali Gleasona,
- obciążenie przerzutami,
- rasa,
- obszar geograficzny,
- obecność przerzutów trzewnych,
- wcześniejsza terapia miejscowa.

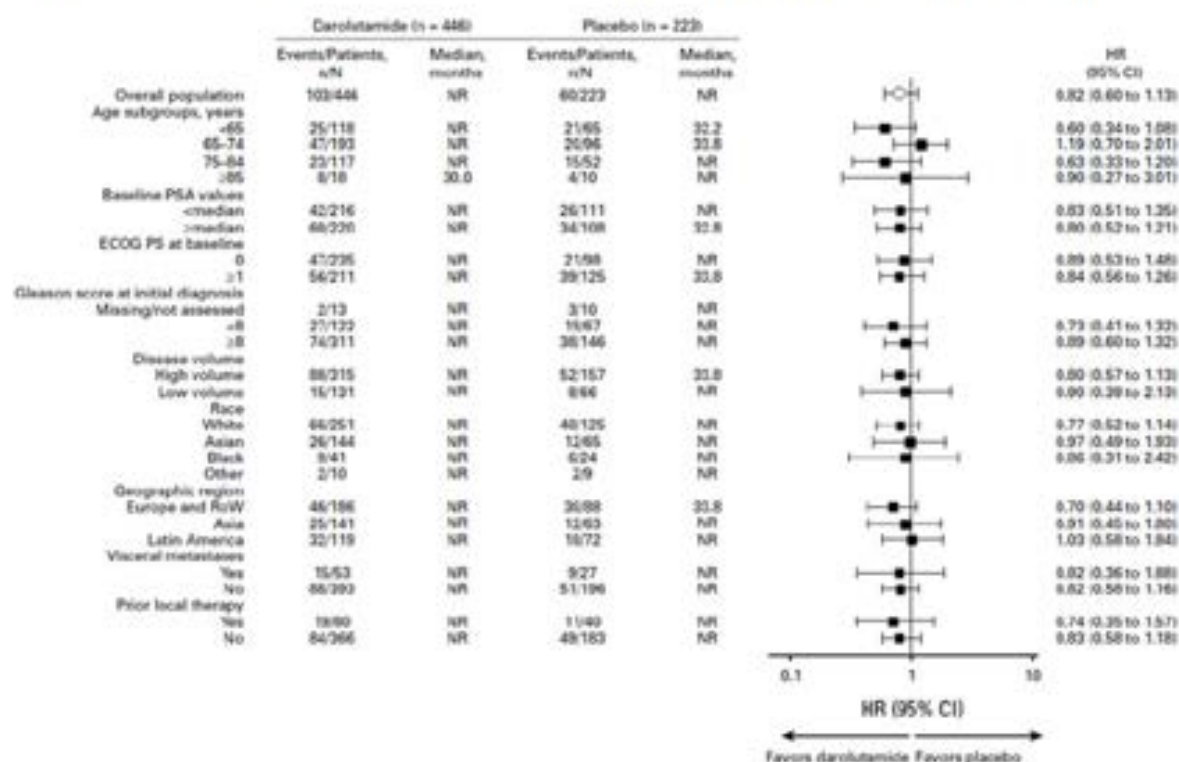
W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji w żadnej z wyodrębnionych podgrup (wartości p dla interakcji $>0,05$), co oznacza, że wymienione czynniki nie miały wpływu na odnoszenie przez pacjentów korzyści w zakresie OS (Tabela 20, Rysunek 8).

Tabela 20.
OS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE analiza w podgrupach [16]

Podgrupa		DAR+ADT	PLC+ADT	DAR+ADT vs PLC+ADT	
		n zdarzeń / N (%)	n zdarzeń / N (%)	HR [95% CI]	p dla interakcji ^a
Ogółem		103/446 (23,1)	60/223 (26,9)	0,82 [0,60; 1,13]	nd
Wiek	<65 r.ż.	25/118 (21,2)	21/65 (32,3)	0,60 [0,34; 1,08]	0,298
	65–74 r.ż.	47/193 (24,4)	20/96 (20,8)	1,19 [0,70; 2,01]	
	75–84 r.ż.	23/117 (19,7)	15/52 (28,8)	0,63 [0,33; 1,20]	
	≥85 r.ż.	8/18 (44,4)	4/10 (40,0)	0,90 [0,27; 3,01]	
Stężenie PSA	< mediany	42/216 (19,4)	26/111 (23,4)	0,83 [0,51; 1,35]	0,910
	≥ mediany	60/220 (27,3)	34/108 (31,5)	0,80 [0,52; 1,21]	
Stopień sprawności wg ECOG	0	47/235 (20,0)	21/98 (21,4)	0,89 [0,53; 1,48]	0,862
	≥1	56/211 (26,5)	39/125 (31,2)	0,84 [0,56; 1,26]	
Zróżnicowanie nowotworu w skali Gleasona	<8	27/122 (22,1)	19/67 (28,4)	0,73 [0,41; 1,32]	0,585
	≥8	74/311 (23,8)	38/146 (26,0)	0,89 [0,60; 1,32]	
	brak danych	2/13 (15,4)	3/10 (30,0)	-	
Obciążenie przerzutami	wysokie	88/315 (27,9)	52/157 (33,1)	0,80 [0,57; 1,13]	0,804
	niskie	15/131 (11,5)	8/66 (12,1)	0,90 [0,38; 2,13]	
Rasa	biała	66/251 (26,3)	40/125 (32,0)	0,77 [0,52; 1,14]	0,845
	azjatycka	26/144 (18,1)	12/65 (18,5)	0,97 [0,49; 1,93]	
	czarna	9/41 (22,0)	6/24 (25,0)	0,86 [0,31; 2,42]	
	inne	2/10 (20,0)	2/9 (22,2)	-	
Obszar geograficzny	Europa i pozostałe	46/186 (24,7)	30/88 (34,1)	0,70 [0,44; 1,10]	0,563
	Azja	25/141 (17,7)	12/63 (19,0)	0,91 [0,45; 1,80]	
	Ameryka Łacińska	32/119 (26,9)	18/72 (25,0)	1,03 [0,58; 1,84]	
Obecność przerzutów trzewnych	TAK	15/53 (28,3)	9/27 (33,3)	0,82 [0,36; 1,88]	1,000
	NIE	88/393 (22,4)	51/196 (26,0)	0,82 [0,58; 1,16]	
Wcześniejsza terapia miejscowa	TAK	19/80 (23,8)	11/40 (27,5)	0,74 [0,35; 1,57]	0,786
	NIE	84/366 (23,0)	49/183 (26,8)	0,83 [0,58; 1,18]	

a) Obliczenia własne.

Rysunek 8.
OS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE analiza w podgrupach [16]



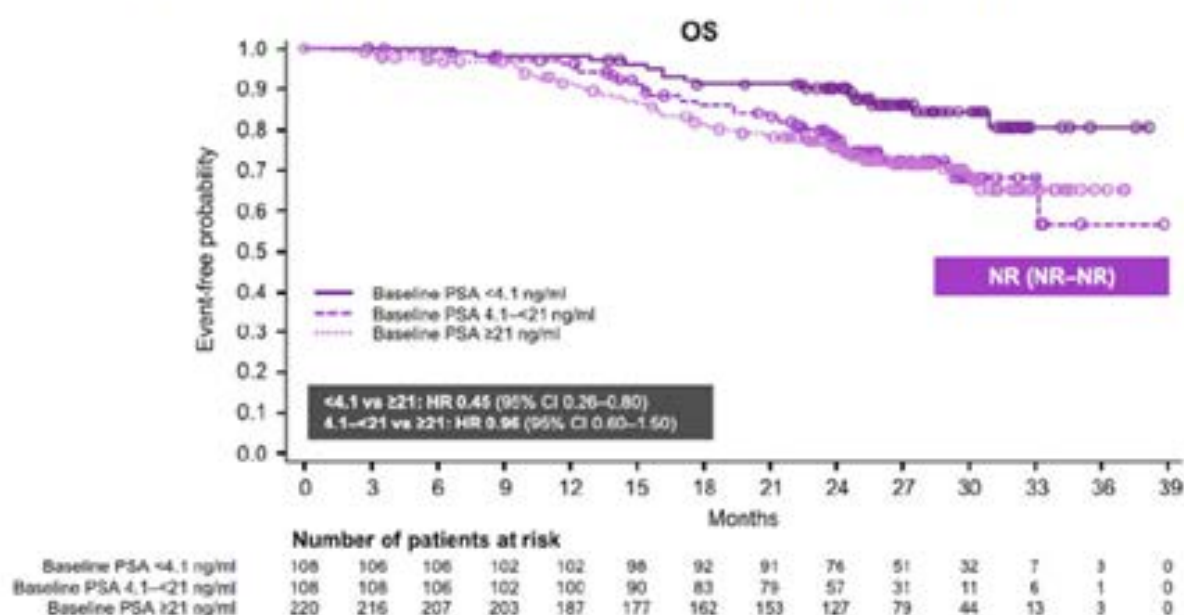
W dodatkowej analizie przeprowadzonej w obrębie grupy DAR+ADT, w zależności od wyjściowego poziomu PSA, wykazano, że pacjenci z niskim wyjściowym stężeniem PSA (<4,1 ng/ml) osiągnęli korzystniejsze wyniki w zakresie OS w porównaniu z pacjentami charakteryzującymi się wysoką wartością wyjściową (≥21 ng/ml) (Tabela 21, Rysunek 9).

Tabela 21.
OS w zależności od wyjściowej wartości PSA dla DAR+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [21]

Wartość PSA (ng/mL)		<4,1		4,1-<21		≥21		<4,1 vs ≥21		4,1-<21 vs ≥21	
Punkt końcowy	N	Mediana [95% CI]		N	Mediana [95% CI]		N	Mediana [95% CI]		HR [95% CI]	
OS [mies.]	108	NR [NR; NR]		108	NR [NR; NR]		220	NR [NR; NR]		0,45 [0,26; 0,80]	0,96 [0,60; 1,50]

NR – nieosiągnięta;

Rysunek 9.
OS w zależności od wyjściowej wartości PSA dla DAR+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [21]



5.1.3. Czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej

W badaniu ARANOTE mediana czasu do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej nie została osiągnięta zarówno w grupie DAR+ADT, jak i w grupie PLC+ADT. Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była znamienna statystycznie na korzyść terapii DAR+ADT (HR = 0,40 [0,29; 0,56]; $p < 0,0001$) (Tabela 22, Rysunek 10).

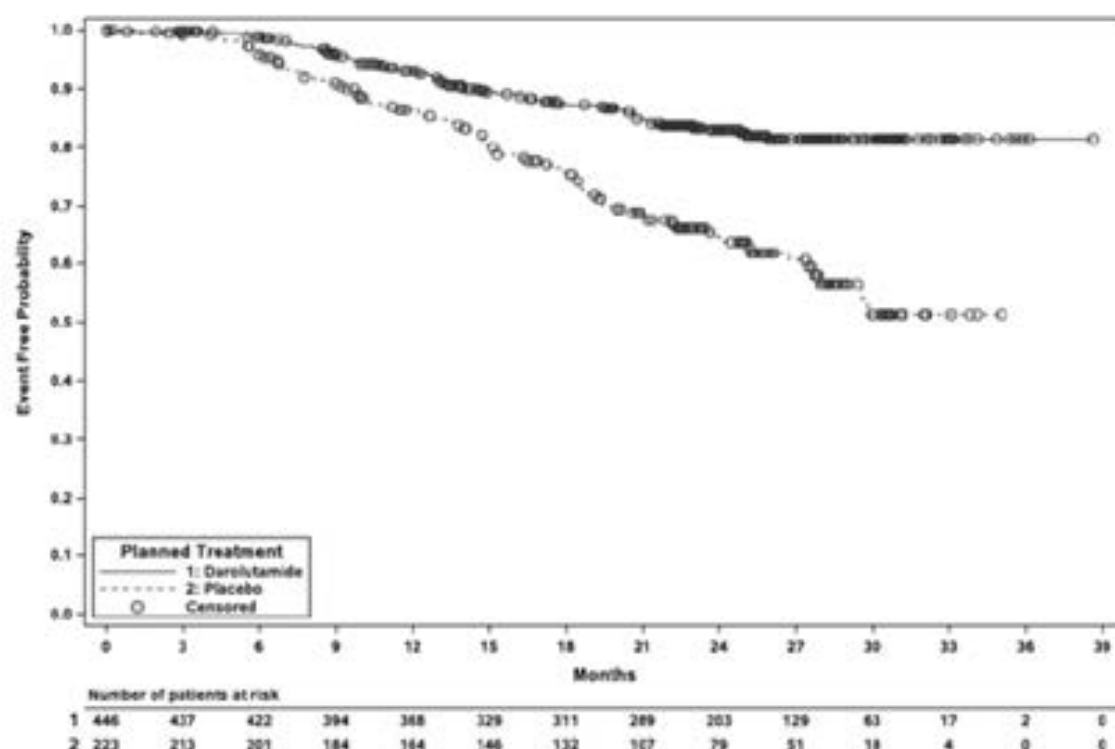
Tabela 22.
Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16, 20]

Punkt końcowy	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej [mies.]	446	NR [NR; NR]	223	NR [27,7; NR]	0,40 [0,29; 0,56]	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta
Mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. w grupie leczonej DAR+ADT oraz 25,0 mies. w grupie otrzymującej PLC+ADT.

Rysunek 10.

Krzywa Kaplana-Meiera: czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [20]



5.1.4. Progresja choroby do stadium CRPC

W badaniu ARANOTE mediana czasu do progresji choroby do stadium CRPC w grupie DAR+ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie PLC+ADT wynosiła 13,8 mies., a zaobserwowana różnica pomiędzy grupami była statystycznie istotna (HR = 0,40 [0,32; 0,51], $p < 0,0001$) (Tabela 23, Rysunek 11).

Tabela 23.

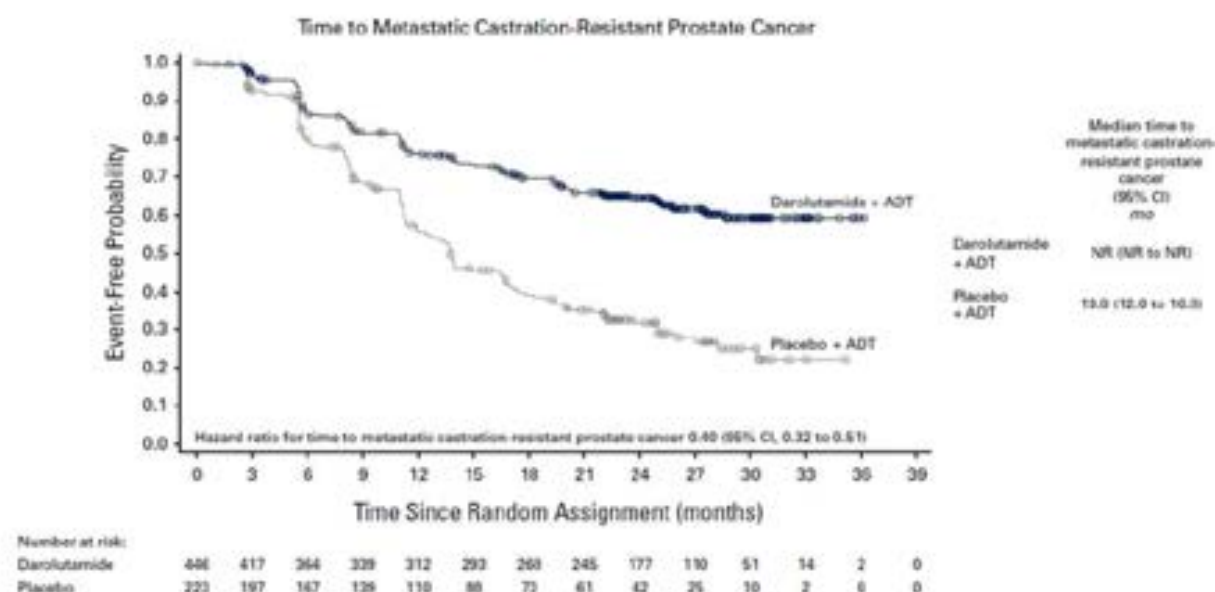
Progresja choroby do stadium CRPC dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16]

Punkt końcowy	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do progresji choroby do stadium CRPC [mies.]	446	NR [NR; NR]	223	13,8 [12,0; 16,8]	0,40 [0,32; 0,51]	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

Mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. w grupie leczonej DAR+ADT oraz 25,0 mies. w grupie otrzymującej PLC+ADT.

Rysunek 11.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji choroby do stadium mCRPC dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16]



5.1.5. Czas do progresji PSA i odsetek pacjentów z niewykrywalnym stężeniem PSA

Wykazano, że terapia DAR+ADT w porównaniu z PLC+ADT istotnie statystycznie wydłuża czasu do progresji PSA (HR = 0,31 [0,23; 0,41]; $p < 0,0001$). Mediana w grupie DAR+ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie PLC+ADT wyniosła 16,8 mies. (Tabela 24, Rysunek 12).

Dodatkowo w grupie pacjentów z wykrywalnym poziomem PSA ($\geq 0,2$ ng/ml) w momencie rozpoczęcia badania (425 w grupie DAR+ADT, 211 w grupie PLC+ADT) odsetek chorych, u których uzyskano niewykrywalne stężenie PSA ($< 0,2$ ng/ml), był istotnie wyższy w grupie DAR+ADT (62,6% vs 18,5%). Efekt ten obserwowano w dowolnym momencie pomiędzy randomizacją a 30. dniem po ostatniej dawce badanego leku lub przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej (w zależności od tego, które zdarzenie wystąpiło wcześniej) (Tabela 25).

Tabela 24.
Czas do progresji PSA dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16]

Punkt końcowy	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do progresji PSA ^a [mies.]	446	NR [NR; NR]	223	16,8 [13,9; 20,1]	0,31 [0,23; 0,41]	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

Mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. w grupie leczonej DAR+ADT oraz 25,0 mies. w grupie otrzymującej PLC+ADT.

a) Czas od randomizacji do pierwszego zaporowania progresji PSA. Progresja PSA przy stężeniu testosteronu $< 0,5$ ng/ml definiowana jest jako $\geq 25\%$ wzrost i bezwzględny wzrost ≥ 2 ng/ml względem nadir, co najmniej 12 tyg. od daty randomizacji, potwierdzone w kolejnej ocenie przeprowadzonej ≥ 3 tyg. później.

Rysunek 12.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji PSA dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16]

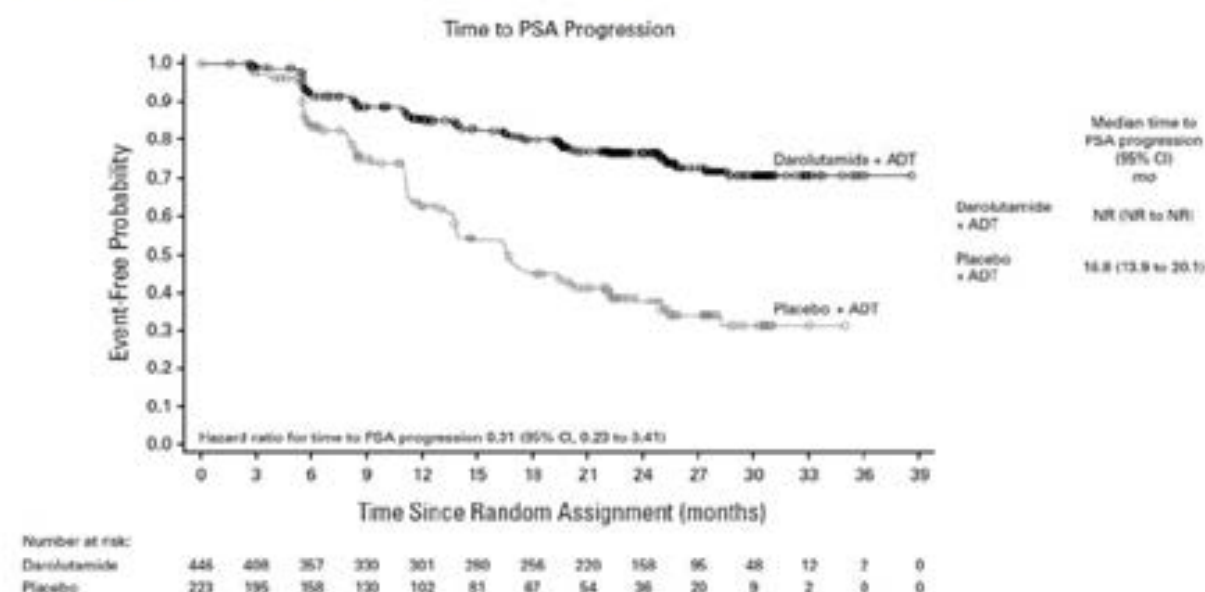


Tabela 25.
Odsetek pacjentów z niewykrywalnym stężeniem PSA dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [19, 20]

Punkt końcowy	DAR+ADT	PLC+ADT	DAR+ADT vs PLC+ADT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^{a,b}	NNT [95% CI] ^a	Wartość p
Odsetek pacjentów z niewykrywalnym stężeniem PSA (%)	266/425 ^a (62,6)	39/211 ^a (18,5)	3,39 [2,53; 4,54]	3 [2;3]	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. w grupie leczonej DAR+ADT oraz 25,0 mies. w grupie otrzymującej PLC+ADT.

a) Obliczenia własne.

b) w badaniu raportowano różnicę (ang. rate difference) odsetka pacjentów z niewykrywalnym PSA w obu grupach równą 44,3% [37,4; 51,2].

c) Punkt końcowy oceniano w grupie pacjentów z wykrywalnym stężeniem PSA w momencie baseline.

5.1.6. Jakość życia

Jakość życia w badaniu ARANOTE oceniano z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-P oraz kwestionariusza BPI-SF służącego do klinicznej oceny bólu.

5.1.6.1. KWESTIONARIUSZ FACT-P

W ramach analizy oceniano czas do pogorszenia całkowitego wyniku FACT-P oraz jego poszczególnych domen. Pogorszenie definiowano jako redukcję wyniku o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej (klinicznie istotna różnica [52]) w przypadku wyniku całkowitego oraz o ≥ 3 punkty dla poszczególnych domen.

Zastosowanie terapii DAR+ADT wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem mediany czasu do pogorszenia całkowitego wyniku FACT-P względem PLC+ADT (HR = 0,76 [0,61; 0,93]; p=0,0045).

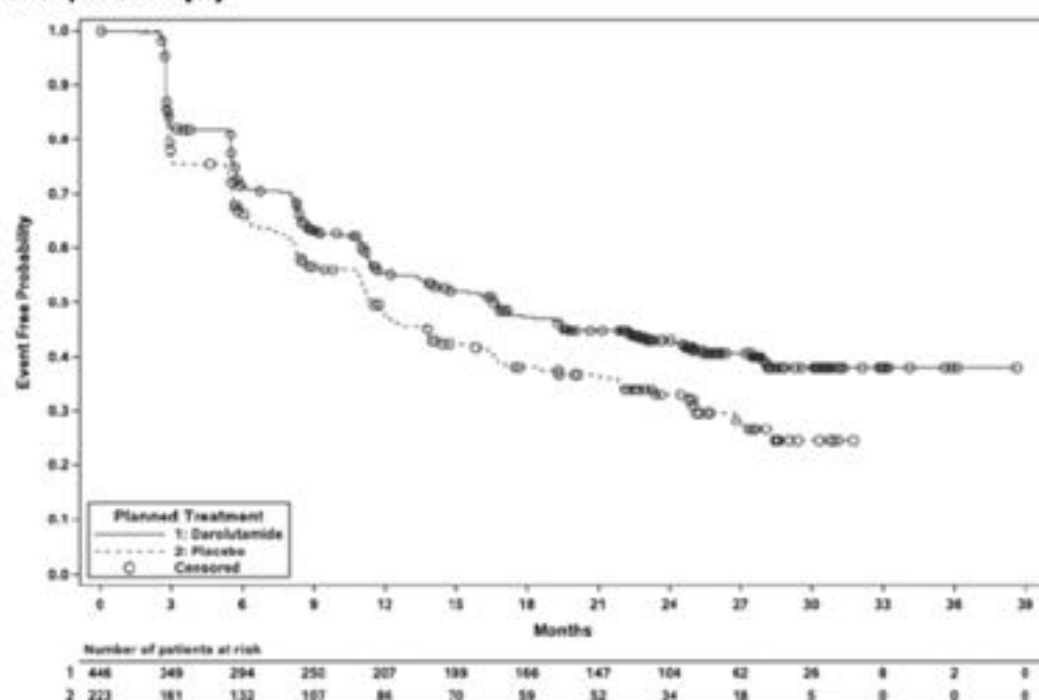
Różnice znamienne statystycznie na korzyść DAR+ADT względem komparatora odnotowano również w zakresie domen takich jak: dobrostan społeczny/rodzinny, dobrostan funkcjonalny, ocena raka gruczołu krokowego, objawy ze strony układu moczowego (Tabela 26, Rysunek 13).

Tabela 26.
Czas do pogorszenia jakości życia dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC [18, 20]

Podskala	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do pogorszenia wyniku FACT-P [mies.]						
Ogółem	446	16,6 [12,5; 19,5]	223	11,5 [8,7; 14,0]	0,76 [0,61; 0,93]	0,0045
Dobrostan fizyczny	446	16,1 [bd]	223	13,9 [bd]	0,90 [0,73; 1,11]	bd
Dobrostan społeczny/rodzinny	446	15,5 [bd]	223	11,2 [bd]	0,79 [0,64; 0,98]	bd
Dobrostan emocjonalny	446	19,3 [bd]	223	15,7 [bd]	0,88 [0,70; 1,10]	bd
Dobrostan funkcjonalny	446	14,5 [bd]	223	11,3 [bd]	0,78 [0,63; 0,96]	bd
Ocena raka gruczołu krokowego	446	13,7 [bd]	223	10,9 [bd]	0,82 [0,66; 1,01]	bd
Objawy ze strony przewodu pokarmowego	446	20,1 [bd]	223	16,6 [bd]	0,96 [0,76; 1,21]	bd
Objawy ze strony układu moczowego	446	NR	223	18,5 [bd]	0,78 [0,61; 0,99]	bd

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta
Oceniano czas od momentu baseline, do pierwszego wystąpienia pogorszenia jakości życia, definiowanego jako redukcja ≥ 10 punktów w skali ogólnej oraz ≥ 3 punktów w podskalach.

Rysunek 13.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do pogorszenia o ≥ 10 punktów w skali FACT-P dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC [20]



5.1.6.2. KWESTIONARIUSZ BPI-SF

W ramach analizy oceniano czas do progresji bólu, gdzie progresję bólu definiowano jako:

1. u pacjentów bezobjawowych – wzrost o ≥ 2 pkt od najgorszego odczuwanego bólu od nadir w skali BPI-SF w 2. następujących po sobie ocenach przeprowadzonych w odstępie ≥ 4 tyg. lub rozpoczęcie terapii krótko lub długodziałającymi lekami opioidowymi w celu uśmierzenia bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego przez ≥ 7 dni;
2. u pacjentów objawowych – wzrost o ≥ 2 pkt od najgorszego odczuwanego bólu od nadir w skali BPI-SF w 2. następujących po sobie ocenach przeprowadzonych w odstępie ≥ 4 tyg. i najgorszy odczuwany ból oceniony na ≥ 5 pkt; lub rozpoczęcie terapii krótko lub długodziałającymi lekami opioidowymi w celu uśmierzenia bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego przez ≥ 7 dni.

Terapia DAR+ADT wiązała się z istotnie statystycznym wydłużeniem czasu do wystąpienia progresji bólu w porównaniu z grupą leczoną PLC+ADT (HR = 0,72 [0,54; 0,96]; p=0,0115). Mediana w grupie DAR+ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie PLC+ADT wyniosła 29,9 mies. (Tabela 27.

Czas do progresji bólu dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC [16, 19], Rysunek 14).

Tabela 27.

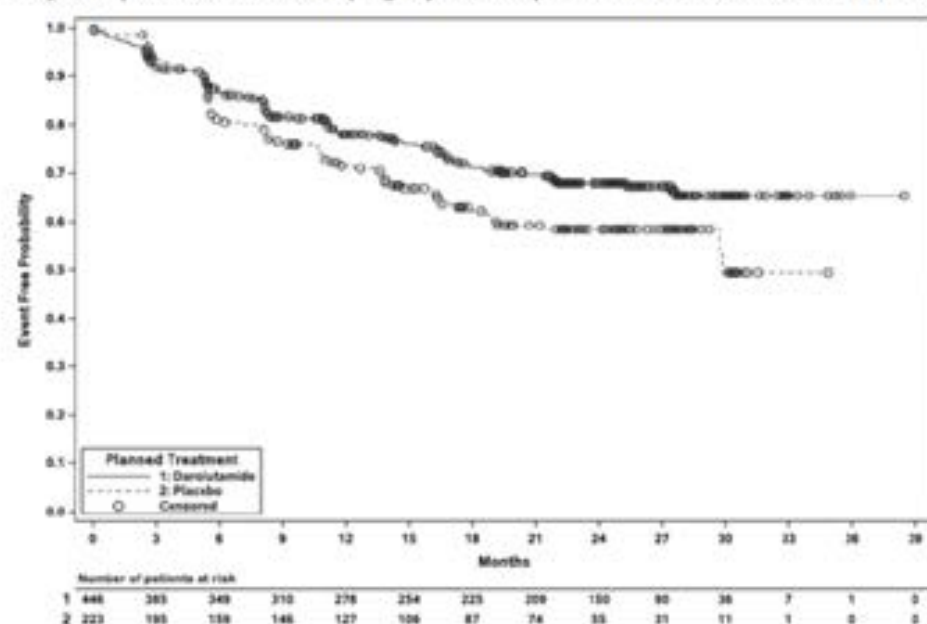
Czas do progresji bólu dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC [16, 19]

Punkt końcowy	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do progresji bólu [mies.]	446	NR [NR; NR]	223	29,9 [29,7; NR]	0,72 [0,54; 0,96]	0,0115

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

Mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. w grupie leczonej DAR+ADT oraz 25,0 mies. w grupie otrzymującej PLC+ADT.

Rysunek 14.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji bólu dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC [20]



5.1.7. Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa terapii DAR w skojarzeniu z ADT, oceniony w badaniu ARANOTE, został uznany za korzystny i porównywalny z placebo. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń ciężkich oraz o nasileniu 3–5 stopnia, nie różniła się istotnie pomiędzy grupami DAR+ADT i PLC+ADT (Tabela 28).

W analizie szczegółowych AE nie odnotowano istotnych różnic w zakresie częstości poszczególnych zdarzeń niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Najczęściej raportowanymi zdarzeniami (>10% pacjentów) w grupie DAR+ADT były: anemia, bóle stawów oraz zakażenia układu moczowego (Tabela 28, Tabela 29).

Zgodnie z oceną autorów badania, DAR+ADT charakteryzuje się dobrze poznany, korzystnym profilem bezpieczeństwa, z dominującym występowaniem zdarzeń o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Zdarzenia typowe dla inhibitorów szlaku receptora androgenowego występowały rzadko i z częstością porównywalną do PLC [16].

Tabela 28.
Zdarzenia niepożądane dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC [16, 19, 20]

Punkt końcowy	DAR+ADT	PLC+ADT	DAR+ADT vs PLC+ADT			
	n/N* (%)	n/N* (%)	RR [95% CI] ^a	RD / NNH [95% CI] ^a	p	
Mediana obserwacji: 25,3 mies. (DAR+ADT) vs 25,0 mies. (PLC+ADT)						
AE	ogółem	405/445 (91,0)	199/221 (90,0)	1,01 [0,96; 1,07]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
	st. 3 / 4	137/445 (30,8)	67/221 (30,3)	1,02 [0,80; 1,30]	0,005 [-0,07; 0,08]	bd
	st. 5	21/445 (4,7)	12/221 (5,4)	0,87 [0,44; 1,73]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd

Punkt końcowy		DAR+ADT	PLC+ADT	DAR+ADT vs PLC+ADT		
		n/N* (%)	n/N* (%)	RR [95% CI]*	RD / NNH [95% CI]*	p
AE związane z leczeniem		144/445 (32,4)	64/221 (29,0)	1,12 [0,87; 1,43]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd
AE prowadzące do zaprzestania terapii		27/445 (6,1)	20/221 (9,0)	0,67 [0,38; 1,17]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
SAE		105/445 (23,6)	52/221 (23,5)	1,00 [0,75; 1,34]	0,001 [-0,07; 0,07]	bd
AE prowadzące do zgonu		21/445 (4,7)	12/221 (5,4)	0,87 [0,44; 1,73]	-0,01 [-0,04; 0,03]	bd
Poszczególne AE, występujące u ≥5% pacjentów						
Anemia	ogółem	91/445 (20,4)	39/221 (17,6)	1,16 [0,83; 1,63]	0,03 [-0,03; 0,09]	bd
	st. 3 / 4	14/445 (3,1)	8/221 (3,6)	0,87 [0,37; 2,04]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd
Ból stawów	ogółem	55/445 (12,4)	25/221 (11,3)	1,09 [0,70; 1,70]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
	st. 3 / 4	5/445 (1,1)	0/221 (0)	5,48 [0,30; 98,58]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd
Zakażenia układu moczowego	ogółem	52/445 (11,7)	17/221 (7,7)	1,52 [0,90; 2,56]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
	st. 3 / 4	8/445 (1,8)	1/221 (0,5)	3,97 [0,50; 31,57]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd
Ból pleców	ogółem	43/445 (9,7)	23/221 (10,4)	0,93 [0,57; 1,50]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
	st. 3 / 4	5/445 (1,1)	2/221 (0,9)	1,24 [0,24; 6,35]	0,002 [-0,01; 0,02]	bd
Podwyższone stężenie AST	ogółem	43/445 (9,7)	17/221 (7,7)	1,26 [0,73; 2,15]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
	st. 3 / 4	10/445 (2,2)	1/221 (0,5)	4,97 [0,64; 38,55]	NNH = 55 [29; 633]	bd
Zaparcia	ogółem	42/445 (9,4)	18/221 (7,2)	1,30 [0,75; 2,27]	0,02 [-0,02; 0,07]	bd
	st. 3 / 4	0/445 (0)	0/221 (0)	nd	nd	bd
Uderzenia gorąca	ogółem	41/445 (9,2)	18/221 (7,2)	1,27 [0,73; 2,22]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
	st. 3 / 4	0/445 (0)	0/221 (0)	nd	nd	bd
Podwyższone stężenie ALT	ogółem	40/445 (9,0)	18/221 (8,1)	1,10 [0,65; 1,88]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	9/445 (2,0)	1/221 (0,5)	4,47 [0,57; 35,06]	0,02 [-0,0001; 0,03]	bd
Ból w kończynie	ogółem	38/445 (8,5)	20/221 (9,0)	0,94 [0,56; 1,58]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
	st. 3 / 4	1/445 (0,2)	4/221 (1,8)	0,12 [0,01; 1,10]	-0,02 [-0,03; 0,002]	bd
Nadciśnienie	ogółem	38/445 (8,5)	19/221 (8,6)	0,99 [0,59; 1,68]	-0,001 [-0,05; 0,04]	bd
	st. 3 / 4	19/445 (4,3)	8/221 (3,6)	1,18 [0,52; 2,65]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Ból kości	ogółem	33/445 (7,4)	27/221 (12,2)	0,61 [0,37; 0,98]	-0,05 [-0,10; 0,002]	bd
	st. 3 / 4	9/445 (2,0)	3/221 (1,4)	1,49 [0,41; 5,45]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Zwiększenie masy ciała	ogółem	33/445 (7,4)	17/221 (7,7)	0,96 [0,55; 1,69]	-0,003 [-0,05; 0,04]	bd
	st. 3 / 4	4/445 (0,9)	1/221 (0,5)	1,99 [0,22; 17,67]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
COVID-19	ogółem	32/445 (7,2)	15/221 (6,8)	1,06 [0,59; 1,91]	0,004 [-0,04; 0,04]	bd
	st. 3 / 4	1/445 (0,2)	2/221 (0,9)	0,25 [0,02; 2,72]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Podwyższone stężenie ALP	ogółem	30/445 (6,7)	13/221 (5,9)	1,15 [0,61; 2,15]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd
	st. 3 / 4	0/445 (0)	3/221 (1,4)	0,07 [0,004; 1,37]	-0,01 [-0,03; 0,003]	bd
Bezsenna	ogółem	28/445 (6,3)	6/221 (2,7)	2,32 [0,97; 5,51]	NNH = 27 [14; 214]	bd
	st. 3 / 4	0/445 (0)	1/221 (0,5)	0,17 [0,01; 4,06]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
Hiperglikemia	ogółem	27/445 (6,1)	8/221 (3,6)	1,68 [0,77; 3,63]	0,02 [-0,01; 0,06]	bd
	st. 3 / 4	1/445 (0,2)	0/221 (0)	1,49 [0,06; 36,51]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zmęczenie	ogółem	25/445 (5,6)	18/221 (8,1)	0,69 [0,38; 1,24]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
	st. 3 / 4	0/445 (0)	1/221 (0,5)	0,17 [0,01; 4,06]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
Podwyższone stężenie kreatyniny	ogółem	21/445 (4,7)	15/221 (6,8)	0,70 [0,37; 1,32]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
	st. 3 / 4	2/445 (0,4)	0/221 (0)	2,49 [0,12; 51,62]	0,004 [-0,005; 0,01]	bd
Ból głowy	ogółem	18/445 (4,0)	14/221 (6,3)	0,64 [0,32; 1,26]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd

Punkt końcowy	DAR+ADT	PLC+ADT	DAR+ADT vs PLC+ADT		
	n/N* (%)	n/N* (%)	RR [95% CI] ^a	RD / NNH [95% CI] ^b	p
st. 3 / 4	0/445 (0)	2/221 (0,9)	0,10 [0,005; 2,06]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

Kolorem **czarnym** oznaczono IS wyniki na korzyść PLC+ADT; Kolorem **niebieskim** oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; nd – nie dotyczy;
a) Dwóch pacjentów przydzielonych w procesie randomizacji do grupy otrzymującej PLC+ADT, w rzeczywistości otrzymało DAR+ADT. Pacjenci zostali uwzględnieni w grupie DAR+ADT na potrzeby analizy bezpieczeństwa.
b) Obliczenia własne.

Tabela 29.

Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania dla porównania DAR+ADT vs PLC+ADT w terapii mHSPC – badanie ARANOTE [16, 19, 20]

Punkt końcowy	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT		p
	n/N* (%)	EAIR / 100-pacjentolat	n/N* (%)	EAIR / 100-pacjentolat	RR [95% CI] ^a	RD / NNH [95% CI] ^a	
Mediana czasu ekspozycji: 25,3 mies. (DAR+ADT) vs 25,0 mies. (PLC+ADT)							
Nadciśnienie ^a	42/445 (9,4)	5,5	21/221 (9,5)	6,7	0,99 [0,60; 1,63]	-0,001 [-0,05; 0,05]	bd
Rozszerzenie naczyń i zaczerwienienie	41/445 (9,2)	5,6	16/221 (7,2)	5,0	1,27 [0,73; 2,22]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Cukrzyca i hiperglikemia	40/445 (9,0)	5,3	21/221 (9,5)	6,7	0,95 [0,57; 1,56]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
Zaburzenia rytmu serca ^a	39/445 (8,8)	5,1	15/221 (6,8)	4,7	1,29 [0,73; 2,29]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Zmęczenie	25/445 (5,6)	3,2	18/221 (8,1)	5,7	0,69 [0,38; 1,24]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
Wysypka ^d	19/445 (4,3)	2,4	8/221 (3,6)	2,4	1,18 [0,52; 2,65]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
Złamania kości ^a	18/445 (4,0)	2,3	5/221 (2,3)	1,5	1,79 [0,67; 4,75]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Choroby tętnic wieńcowych ^a	16/445 (3,6)	2,0	3/221 (1,4)	0,9	2,65 [0,78; 8,99]	0,02 [-0,001; 0,05]	bd
Zmniejszenie masy ciała	14/445 (3,1)	1,8	6/221 (2,7)	1,8	1,16 [0,45; 2,97]	0,004 [-0,02; 0,03]	bd
Zaburzenia funkcji umysłowych ^a	7/445 (1,6)	0,9	1/221 (0,5)	0,3	3,48 [0,43; 28,08]	0,01 [-0,003; 0,03]	bd
Upadki, w tym w wyniku wypadku	6/445 (1,3)	0,8	2/221 (0,9)	0,6	1,49 [0,30; 7,32]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
Niewydolność serca ^a	4/445 (0,9)	0,5	2/221 (0,9)	0,6	0,99 [0,18; 5,38]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
Zaburzenia depresyjne ^a	2/445 (0,4)	0,2	2/221 (0,9)	0,6	0,50 [0,07; 3,50]	-0,005 [-0,02; 0,01]	bd
Niedokrwienie mózgu	1/445 (0,2)	0,1	3/221 (1,4)	0,9	0,17 [0,02; 1,58]	-0,01 [-0,03; 0,005]	bd

Kolorem czerwonym oznaczono IS wyniki na korzyść PLC+ADT; Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT;

EAIR – liczba pacjentów z danym zdarzeniem podzielona przez całkowity czas trwania terapii DAR/PLC u wszystkich pacjentów, w latach. Wartość wyrażona jest w 100-pacjentolatach.

a) Dwóch pacjentów przydzielonych w procesie randomizacji do grupy otrzymującej PLC+ADT, w rzeczywistości otrzymało DAR+ADT. Pacjenci zostali uwzględnieni w grupie DAR+ADT na potrzeby analizy bezpieczeństwa.

b) Obliczenia własne.

c) MedDRA High-Level Group Term.

d) Kategoria ta łączy następujące terminy: wysypka, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa, wysypka kropkowa, zapalenie skóry.

e) Z wyłączeniem złamań patologicznych. Kategoria ta łączy następujące terminy MedDRA: wszelkie złamania i zwichnięcia, złamania i zwichnięcia kończyn, złamania i zwichnięcia miednicy, złamania i dyskopatie kręgosłupa, złamania w obszarze klatki piersiowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

████████████████████

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

[illegible]

5.3. Badanie dla porównania pośredniego DAR+ADT względem ENZ+ADT (MAIC)

W celu uzupełnienia analizy zdecydowano o przedstawieniu wyników niedawno opublikowanej analizy porównania pośredniego z dostosowaniem (Armstrong 2025 [33]) przeprowadzonego celem oceny skuteczności komparatora ENZ+ADT względem DAR+ADT, na podstawie wyników badań ARCHES i ARANOTE.

Za populację podstawową przyjęto ITT, obejmującą zarówno pacjentów uprzednio leczonych DOC, jak i DOC-naïve, co uznano za podejście lepiej odzwierciedlające praktykę kliniczną i zapewniające większą moc statystyczną. Wyniki analiz przeprowadzonych w populacji DOC-naïve zaprezentowano jako wyniki uzupełniające.

Jednocześnie, analiza MAIC obarczona jest istotnymi ograniczeniami metodycznymi, które mogą mieć znaczący wpływ na oszacowania efektów leczenia. Wyniki należy zatem interpretować z dużą ostrożnością, w szczególności w kontekście źródła danych i zastosowanej metody dopasowania populacji. Szczegółowy opis ograniczeń i niepewności analizy przedstawiono w Rozdz. 5.3.5 i Rozdz. 8.

5.3.1. Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby

W analizie MAIC przeprowadzonej w populacji ITT zaobserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko progresji radiologicznej lub zgonu w grupie ENZ+ADT w porównaniu z DAR+ADT. Wyniki w populacji DOC-naïve były zbliżone pod względem kierunku i wielkości efektu (Tabela 36).

Jednocześnie porównania przed dopasowaniem metodą Buchera nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy ENZ+ADT a DAR+ADT ani w populacji ITT, ani w populacji DOC-naïve. Wyniki te są spójne z wnioskami płynącymi z wielu opracowań wtórnych (patrz Rozdz.7).

Tabela 36.
rPFS dla porównania pośredniego ENZ+ADT vs DAR+ADT w terapii mHSPC [33]

Punkt końcowy	Populacja	Przed dopasowaniem (Bucher)			Po dopasowaniu (MAIC)		
		N	HR [95% CI];	p	ESS	HR [95% CI]	p
rPFS [mies.]	ITT	1150	0,72 [0,50; 1,05]	0,09	319	0,54 [0,32; 0,93]	0,03
	DOC-naïve	945	0,69 [0,46; 1,01]	0,06	263	0,47 [0,26; 0,84]	0,01

Kolorem czerwonym oznaczono IS wyniki na korzyść ENZ+ADT

5.3.2. Czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej

W analizie porównania pośredniego zarówno przed dopasowaniem (Bucher), jak i po dopasowaniu populacji metodą MAIC, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ENZ+ADT a DAR+ADT w zakresie czasu do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej. Wyniki były spójne w populacji ITT oraz w podgrupie pacjentów DOC-naïve (Tabela 37).

Tabela 37.
Czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej dla porównania ENZ+ADT vs DAR+ADT w terapii mHSPC [33]

Punkt końcowy	Populacja	Przed dopasowaniem (Bucher)			Po dopasowaniu (MAIC)		
		N	HR [95% CI];	p	ESS	HR [95% CI]	p
Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej [mies.]	ITT	1150	0,70 [0,43; 1,13]	0,14	319	0,65 [0,34; 1,24]	0,19
	DOC-naïve	945	0,65 [0,39; 1,08]	0,10	263	0,57 [0,28; 1,17]	0,13

5.3.3. Progresja choroby do stadium CRPC

W analizie MAIC przeprowadzonej w populacji ITT stosowanie ENZ+ADT wiązało się z istotnie statystycznie dłuższym czasem do progresji choroby do stadium mCRPC w porównaniu z DAR+ADT. Podobny kierunek i wielkość efektu obserwowano u pacjentów DOC-naïve (Tabela 38).

Tabela 38.
Czas do progresji choroby do mCRPC dla porównania DAR+ADT vs ENZ+ADT w terapii mHSPC [33]

Punkt końcowy	Populacja	Przed dopasowaniem (metoda Buchera)			Po dopasowaniu (MAIC)		
		N	HR [95% CI];	p	ESS	HR [95% CI]	p
Czas do mCRPC [mies.]	ITT	1150	0,70 [0,50; 0,98]	0,04	319	0,57 [0,34; 0,94]	0,03
	DOC-naïve	945	0,63 [0,44; 0,90]	0,01	263	0,46 [0,27; 0,79]	0,01

Kolorem czerwonym oznaczono IS wyniki na korzyść ENZ+ADT

5.3.4. Czas do progresji PSA

Wyniki analizy MAIC w zakresie czasu do progresji PSA, zarówno w populacji ITT, jak i w populacji DOC-naïve wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 39).

Tabela 39.
Czas do progresji PSA dla porównania pośredniego DAR+ADT vs ENZ+ADT w terapii mHSPC [33]

Punkt końcowy	Populacja	Przed dopasowaniem (Bucher)			Po dopasowaniu (MAIC)		
		N	HR [95% CI];	p	ESS	HR [95% CI]	p
Czas do progresji PSA [mies.]	ITT	1150	0,61 [0,39; 0,96]	0,03	319	0,61 [0,29; 1,30]	0,20
	DOC-naïve	945	0,58 [0,37; 0,91]	0,02	263	0,48 [0,21; 1,10]	0,08

Kolorem czerwonym oznaczono IS wyniki na korzyść ENZ+ADT

5.3.5. Uwagi interpretacyjne dotyczące całej analizy MAIC

Wyniki analizy MAIC należy interpretować z istotną ostrożnością, ponieważ wykorzystywana metodyka obarczona jest szeregiem ograniczeń, mających potencjalny wpływ na obciążenie oszacowań efektu leczenia:

- Ograniczona identyfikacja modyfikatorów efektu** - Nie przeprowadzono pełnej i systematycznej selekcji zmiennych istotnych klinicznie. Stan sprawności wg ECOG, uznany za jeden z najważniejszych czynników rokowniczych w mHSPC, został uwzględniony wyłącznie w analizie wrażliwości, co nie eliminuje ryzyka niepełnego zrównoważenia populacji po dopasowaniu.
- Bardzo istotna redukcja efektywnej liczebności próby (ESS)** - Pomimo dysponowania pełnymi danymi pojedynczych pacjentów z badania ARCHES oraz szczegółowymi danymi publikowanymi z badania ARANOTE, po dopasowaniu efektywna wielkość próby zmniejszyła się z 1150 do 319 pacjentów w populacji ITT (redukcja o 72%), a w analizie z uwzględnieniem ECOG jedynie do

196 pacjentów (redukcja o 83%). Tak znaczna redukcja ESS prowadzi do zwiększenia niepewności estymacji i ogranicza wartość porównawczą wyników.

5. **Utrzymujące się różnice kliniczne między badaniami pomimo zastosowania dopasowania** - po dopasowaniu widoczne pozostały m.in.: wyższe wyjściowe stężenia PSA w badaniu dla DAR+ADT, większy odsetek pacjentów w gorszym stanie sprawności (ECOG 1–2), różnice w zaawansowaniu choroby i jej dynamice. Czynniki te sprzyjają krótszemu czasowi do progresji i mogą wpływać na przewagę obserwowaną w ramieniu ENZ+ADT.
6. **Różnice w długości obserwacji i dojrzałości danych.**

Ograniczenia te mogą zawyżać na przewadze ENZ+ADT obserwowanej w części wyników oraz nie odzwierciedlać rzeczywistego efektu klinicznego terapii DAR+ADT. Wyniki MAIC należy zatem traktować jedynie jako dane pomocnicze, a nie pełny dowód różnic pomiędzy terapiami.

5.4. Efektywność rzeczywista terapii DAR+ADT

W ramach oceny rzeczywistej efektywności terapii DAR+ADT uwzględniono dwa badania nierandomizowane: jedno badanie porównawcze, w którym oceniano skuteczność interwencji DAR+ADT względem ABI+ADT (Hu 2025 [22]), oraz jedno badanie jednoramienne (Liu 2024 [23]).

W ramach analizy przedstawiono wyłącznie punkty końcowe zdefiniowane w kryteriach włączenia do niniejszej analizy.

5.4.1. Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby

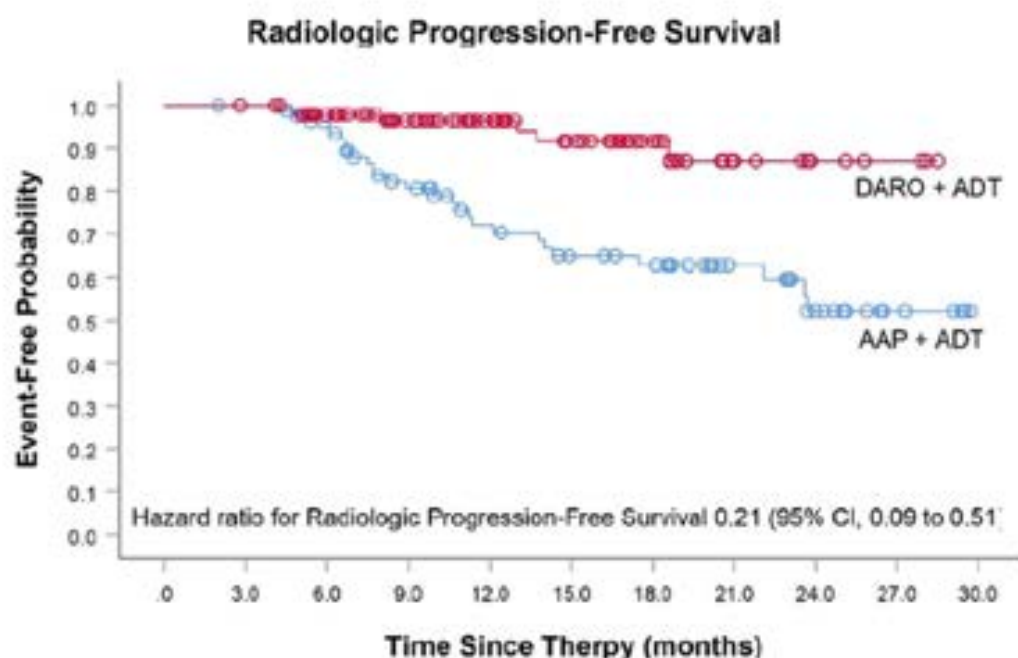
Skuteczność DAR+ADT w zakresie rPFS przedstawiono w jednym badaniu RWD – Hu 2025. Wyniki badania wykazały, że stosowanie DAR+ADT w porównaniu z ABI+ADT przyczyniło się do istotnego statystycznie wydłużenia rPFS (HR=0,21 [0,09; 0,51], p=0,001), przy czym mediana tego czasu nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup (Tabela 40, Rysunek 16).

Tabela 40.
rPFS dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC (RWD) [22]

Punkt końcowy	DAR+ADT		ABI+ADT		DAR+ADT vs ABI+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
rPFS	96	NR [NR; NR]	82	NR [NR; NR]	0,21 [0,09; 0,51]	0,001

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

Rysunek 16.
Krzywa Kaplana-Meiera: rPFS dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC (RWD) [22]



5.4.2. Przeżycie całkowite

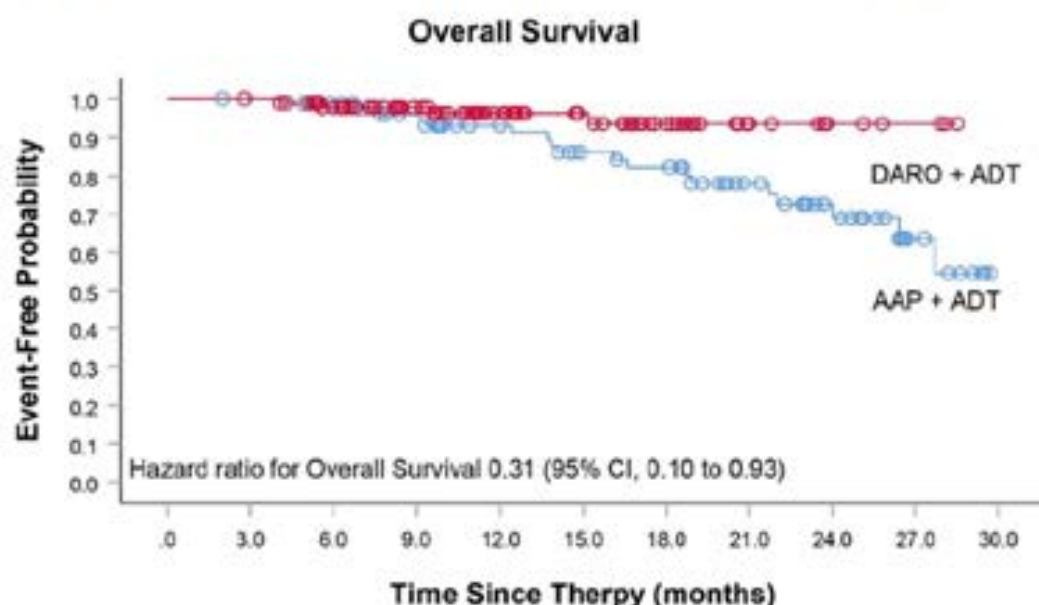
Skuteczność DAR+ADT w zakresie OS przedstawiono w jednym badaniu RWD (Hu 2025). Mediana OS nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup, co wskazuje na niedojrzałość danych (mediana okresu obserwacji: 12 miesięcy). Pomimo tego, wyniki analizy wykazały istotnie statystycznie mniejsze ryzyko zgonu w grupie otrzymującej DAR+ADT w porównaniu z ABI+ADT, co odpowiadało 69% redukcji ryzyka zgonu (HR=0,31 [0,10; 0,93], p=0,037) (Tabela 41, Rysunek 17).

Tabela 41.
OS dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC (RWD) [22]

Punkt końcowy	DAR+ADT		ABI+ADT		DAR+ADT vs ABI+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
OS	96	NR	82	NR	0,31 [0,10; 0,93]	0,037

Kolorem **zielonym** oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

Rysunek 17.
Krzywa Kaplana-Meiera: OS dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC (RWD) [22]



5.4.3. Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej

Wyniki raportowano w jednym badaniu RWD – Hu 2025. W badaniu wykazano, że terapia DAR+ADT istotnie wydłużała czas do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej w porównaniu z ABI+ADT (HR = 0,23; 95% CI: 0,07–0,82; p = 0,023), przy czym mediana tego czasu nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup (Tabela 42).

Tabela 42.
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC (RWD) [22]

Punkt końcowy	DAR+ADT		ABI+ADT		DAR+ADT vs ABI+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej	96	NR [NR; NR]	82	NR [NR; NR]	0,23 [0,07; 0,82]	0,023

Kolorem zielonym oznaczono IS: wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

5.4.4. Czas do progresji choroby do stadium CRPC

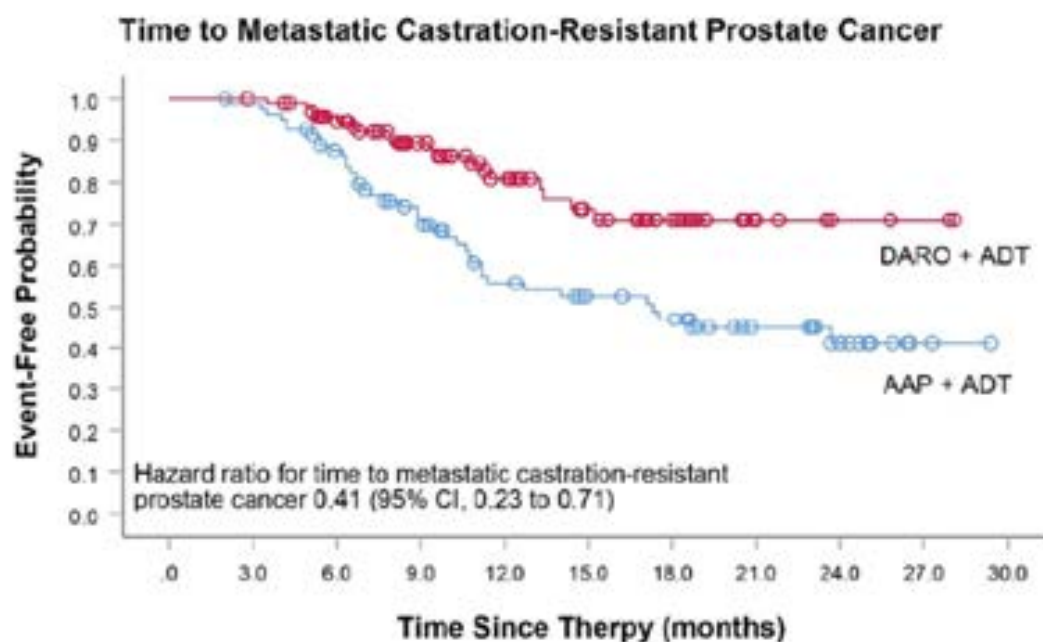
Czas do progresji choroby do stadium CRPC oceniano w jednym badaniu RWD – Hu 2025. Wyniki wskazują, że terapia DAR+ADT istotnie wydłuża czas do progresji do stadium CRPC, redukując ryzyko jej wystąpienia o 59% w porównaniu z terapią ABI+ADT (HR=0,41 [0,23; 0,71], p=0,002)). Mediana w grupie DAR+ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie ABI+ADT wyniosła 17,3 mies. (Tabela 43, Rysunek 18).

Tabela 43.
Czas do progresji choroby do stadium mCRPC dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC (RWD) [22]

Punkt końcowy	DAR+ADT		ABI+ADT		DAR+ADT vs ABI+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Progresja choroby do stadium CRPC	96	NR [NR; NR]	82	17,3 [NR; NR]	0,41 [0,23; 0,71]	0,002

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

Rysunek 18.
Krzywa Kaplana-Meiera: czas do progresji choroby do stadium mCRPC dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC - badanie Hu 2025 [22]



5.4.5. Czas do progresji PSA i odpowiedź PSA

Skuteczność terapii DAR+ADT w zakresie czasu do progresji PSA oceniano w jednym badaniu RWD (Hu 2025), natomiast odpowiedź PSA raportowano w obu dostępnych badaniach RWD.

CZAS DO PROGRESJI PSA

Wykazano, że terapia DAR+ADT w porównaniu do ABI+ADT przyczyniła się do istotnego statystycznie wydłużenia czasu do progresji PSA (HR=0,42 [0,23; 0,78], p=0,006). Mediana w grupie DAR+ADT nie została osiągnięta, podczas gdy w grupie ABI+ADT wyniosła 22,3 mies. (Tabela 44).

Tabela 44.

Czas do progresji PSA dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC (RWD) [22]

Punkt końcowy	DAR+ADT		ABI+ADT		DAR+ADT vs ABI+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do progresji PSA (Hu 2025)	96	NR [NR; NR]	82	22,3 [NR; NR]	0,42 [0,23; 0,78]	0,006

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta, nd – nie dotyczy

ODPOWIEDŹ PSA

W badaniach Liu 2024 i Hu 2025 oceniających terapię DAR+ADT, w okresie obserwacji wynoszącym odpowiednio medianę 9 oraz 12 miesięcy, odsetek pacjentów, u których uzyskano niewykrywalne stężenie PSA (<0,2 ng/mL), wynosił odpowiednio 72 i 86%. Ponadto, odsetek pacjentów z odpowiedzią biochemiczną, definiowaną jako redukcja stężenia PSA o $\geq 50\%$ oraz $\geq 90\%$ względem wartości wyjściowych, był wysoki i wynosił odpowiednio 93–94% oraz 78–82% (Tabela 45).

W analizie porównawczej (Hu 2025) wykazano istotną statystycznie przewagę terapii DAR+ADT w porównaniu z ABI+ADT, zarówno w zakresie odsetka pacjentów osiągających niewykrywalne stężenie PSA, jak i odsetka pacjentów z odpowiedzią PSA $\geq 50\%$ oraz $\geq 90\%$ (Tabela 45).

Tabela 45.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA raportowaną w badaniach RWD [22, 23]

Punkt końcowy	Badanie	DAR+ADT	ABI+ADT	DAR+ADT vs ABI+ADT		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	p
Odsetek pacjentów z niewykrywalnym stężeniem PSA (%)	Hu 2025	83/96 (86,5)	58/82 (70,7)	1,22 [1,04; 1,43]	7 [4; 27]	0,010
	Liu 2024	37/51 (72,5)	nd	nd	nd	nd
Obniżenie PSA $\geq 50\%$	Hu 2025a	48/51 (94,1)	41/58 (70,7)	1,33 [1,11; 1,59]	5 [3; 10]	0,002
	Liu 2024 ^b	25/27 (92,6)	nd	nd	nd	nd
Obniżenie PSA $\geq 90\%$	Hu 2025 ^a	40/51 (78,4)	33/58 (56,9)	1,38 [1,06; 1,80]	5 [3; 23]	0,017
	Liu 2024 ^b	22/27 (81,5)	nd	nd	nd	nd

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść, nd – nie dotyczy;

a) wyniki raportowane po 12. miesiącach;

b) wyniki raportowane po 6. miesiącach.

5.4.6. Czas do progresji bólu

Czas do progresji bólu raportowano wyłącznie w badaniu Hu 2025. Terapia DAR+ADT wiązała się z istotnie niższym odsetkiem pacjentów, u których doszło do progresji bólu niż terapia ABI+ADT (7,3% vs 22,0%). Ponadto stosowanie DAR+ADT wiązało się ze znacząco dłuższym czasem do progresji bólu w porównaniu do ABI+ADT (HR = 0,37 [0,16; 0,90], p=0,028). W żadnej z grup mediana nie została osiągnięta (Tabela 46).

Tabela 46.

Czas do progresji bólu dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT w terapii mHSPC (RWD) [22]

Punkt końcowy	DAR+ADT		ABI+ADT		DAR+ADT vs ABI+ADT	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	Wartość p
Czas do progresji bólu	96	NR [NR; NR]	82	NR [NR; NR]	0,37 [0,16; 0,90]	0,028

Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR+ADT; NR – nieosiągnięta

5.4.7. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania DAR+ADT w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej oceniano w obu dostępnych badaniach. W obu analizach raportowano wyłącznie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem. Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji uznano za akceptowalny – zgłaszane zdarzenia miały charakter głównie łagodny lub umiarkowany (stopień 1–3), a w żadnym z badań nie odnotowano zdarzeń niepożądanych stopnia >3. Ponadto, w badaniu Liu 2024 wskazano, że wszystkie obserwowane zdarzenia niepożądane zostały skutecznie opanowane po wdrożeniu leczenia objawowego (Tabela 47).

W badaniu o charakterze porównawczym (Hu 2025), oceniono bezpieczeństwo terapii DAR+ADT względem ABI+ADT. Wyniki tej analizy wskazały, że profil bezpieczeństwa DAR+ADT jest porównywalny z profilem obserwowanym dla ABI+ADT a zdarzenia w obu grupach były typowe dla leczenia antagonistami receptora androgenowego, w tym żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia czynności wątroby (Tabela 48).

Uzyskane wyniki są zgodne z danymi z badań klinicznych, co może świadczyć o powtarzalności efektu i utrzymaniu skuteczności DAR+ADT również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tabela 47.

AE raportowane w badaniach RWD [22, 23]

Zdarzenia	Liu 2024	Hu 2025
	n/N (%)	n/N (%)
AE związane z leczeniem ogółem	3/51 (5,9)	22/96 (22,9)
AE związane z leczeniem stopnia>3	0/51 (0)	0/96 (0)

Tabela 48.

AE związane z leczeniem dla porównania DAR+ADT vs ABI+ADT raportowane w badaniu Hu 2025 [22]

Zdarzenia	DAR+ADT	ABI+ADT	DAR+ADT vs ABI+ADT		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	Wartość p
AE związane z leczeniem ogółem	22/96 (22,9)	27/82 (32,9)	0,70 [0,43; 1,12]	-0,10 [-0,23; 0,03]	bd
AE związane z leczeniem stopnia>3	0/96 (0)	0/82 (0)	nd	nd	nd

nd – nie dotyczy, bd – brak danych

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

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

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

Według danych pozyskanych z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich od czasu, kiedy Nubeqa (darolutamid) został udostępniony dla pacjentów (rok 2016) zareportowano łącznie 3 172 rekordy. Najczęściej raportowano epizody należące do grup: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz zaburzenia układu nerwowego (Tabela 49) [53].

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS dla leku Nubeqa w latach 2019-2025 całkowita liczba przypadków AE wyniosła 3 309, z których 2 604 stanowiły SAE, w tym 506 zgonów [54].

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

Tabela 49.
Liczba AE wg kategorii po zastosowaniu DAR raportowana w VigiBase (stan na 21.10.2025 r.) [53]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba AE danego typu
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	145
Zaburzenia kardiologiczne	150
Zaburzenia wrodzone, rodzinne, genetyczne	1
Zaburzenia ucha i błędnika	29
Zaburzenia endokrynologiczne	8
Zaburzenia wzroku/oka	57
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	445
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	1 257
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	117
Zaburzenia układu immunologicznego	23
Infekcje i zakażenia	161
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	433
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	535

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba AE danego typu
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	141
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	358
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	269
Zaburzenia układu nerwowego	464
Problemy z produktem	6
Zaburzenia psychiczne	161
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	161
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	56
Zaburzenia układu oddechowego	195
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	366
Okoliczności społeczne	22
Zabiegi medyczne i chirurgiczne	124
Zaburzenia naczyniowe	289

7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku pierwotnego przeszukania systematycznego odnaleziono 9 przeglądów systematycznych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAR stosowanego w schemacie z ADT w populacji pacjentów z mHSPC.

Poniżej zamieszczono charakterystykę oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji (Tabela 50). Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych dokonano narzędziem AMSTAR II – wyniki oceny przedstawiono w Aneksie E.3.

Tabela 50.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Dottorini 2025 [24]	Populacja docelowa: starsi pacjenci (≥ 65 r.z.) z mHSPC Przeszukane źródła informacji: MEDLINE, Embase, Cochrane Libraries Data przeszukania: 12.2024 Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Rodzaj analizy: ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 11 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• DAR+ADT • ENZ+ADT • ABI+ADT • ABI+ENZ+ ADT • APA+ADT • DOC+ADT • DAR+ADT+DOC • ADT+antyandrogeny • ADT	OS	• Oceniane schematy wykazują tendencję do poprawy OS, jednak w żadnym przypadku nie osiągnięto poziomu istotności statystycznej w porównaniu z ADT. • Największe prawdopodobieństwo skuteczności w odniesieniu do poprawy przeżycia wykazał schemat DAR+ADT+DOC (SUCRA 87,8%), z kolei schemat DAR+ADT plasował się na miejscu 7 (SUCRA <40%) – jako ostatni w kategorii terapii dwulekowej ARPI+ADT. • Decyzje terapeutyczne w tej populacji powinny być zindywidualizowane z wykorzystaniem oceny geriatrycznej, biorąc pod uwagę sprawność pacjenta, choroby współistniejące, oczekiwaną długość życia i cele leczenia.
Flauto 2025 [25]	Populacja docelowa: pacjenci z mHSPC z przerzutami trzewnymi Przeszukane źródła informacji: Cochrane, Pubmed, Embase Data przeszukania: 24.02.2025 Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Rodzaj analizy: jakościowa i ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 8 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: niska	• DAR+ADT • ENZ+ADT • ABI+ADT • APA+ADT • REZ+ADT • DOC+ADT • DAR+ADT+DOC	OS	• Zintensyfikowane leczenie w postaci terapii trójkowej (DAR+ADT+DOC) zapewnia największą korzyść w zakresie całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z mHSPC i chorobą o wysokim obciążeniu przerzutami trzewnymi (SUCRA 89,9%), z kolei schemat DAR+ADT plasował się na miejscu 5 (SUCRA 46%) – wyprzedzając schemat ENZ+ADT (SUCRA 19,3%). • Porównanie schematów dwulekowych wskazuje, że w populacji z przerzutami trzewnymi największą skuteczność w odniesieniu do poprawy przeżycia obserwuje się dla schematu ABI+ADT, zaś schemat DAR+ADT porównywalny jest z APA + ADT i lepszy od ENZ+ADT.
Hoeh 2024 [26]	Populacja docelowa: pacjenci z mHSPC Przeszukane źródła informacji: brak Data przeszukania: brak Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Rodzaj analizy: ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 11 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• DAR+ADT • ENZ+ADT • ABI+ADT • APA+ADT • DOC+ADT • DAR+ADT+DOC • ABI+ADT+DOC	PFS OS	• Badanie ARANOTE wykazało, że połączenie DAR+ADT przynosi korzystne wyniki w leczeniu mHSPC w porównaniu z samą monoterapią ADT. Terapia skojarzona DAR+ADT była równie skuteczna jak dotychczas znane terapie dwulekowe pod względem PFS, a także charakteryzowała się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa i toksyczności. Dane dla OS są niedojrzałe.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Lu 2025 [27]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mHSPC Przeszukane źródła informacji: Cochrane Central, PubMed, Embase Data przeszukania: 11.2024 Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Rodzaj analizy: ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 13 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: niska	• DAR+ADT • ABI+ADT • APA+ADT • ENZ+ADT • REZ+ADT • DOC+ADT • DAR+ADT+DOC • ABI+ADT+DOC • APA+ADT+DOC • ENZ+ADT+DOC • ADT+SNA (+/-)	rPFS OS AE	• Terapia trójkowa jest optymalną terapią u wszystkich pacjentów z mHSPC, z największą korzyścią u pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami (<i>high-volume</i>) – OS SUCRA 92% dla DAR+ADT+DOC oraz rPFS SUCRA dla ABI+ADT+DOC. • W populacji z wysokim obciążeniem przerzutami nie obserwuje się różnic pomiędzy terapiami dwulekowymi. • U pacjentów z niskim obciążeniem przerzutami różnice pomiędzy terapią trójkową a dwulekową były nieistotne. • W populacji z niskim obciążeniem przerzutami największe prawdopodobieństwo korzyści w zakresie OS obserwowano wśród leczonych APA+ADT (SUCRA 81%) – jednak dla porównania APA+ADT z pozostałymi schematami ARPI+ADT (w tym DAR+ADT) nie odnotowano istotnych różnic. • W populacji z niskim obciążeniem przerzutami największe prawdopodobieństwo korzyści w zakresie rPFS obserwowano wśród leczonych ENZ+DOC+ADT (SUCRA 82%) – dla porównania terapii dwulekowych w tym zakresie jedynie różnice obserwowano dla porównania ENZ+ADT vs ABI+ADT – na korzyść pierwszego; pozostałe porównania (w tym dla DAR+ADT) wskazują na podobną skutecznością schematów • Terapie trójkowe wiążą się z podwyższonym ryzykiem występowania AE w porównaniu do innych metod leczenia. • Schemat DAR+ADT wiązał się z niższą częstością występowania działań niepożądanych stopnia ≥3, oraz redukcją ryzyka wystąpienia zmęczenia oraz nadciśnienia.
Matsukawa 2025 [28]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mHSPC Przeszukane źródła informacji: MEDLINE, Embase, Web of Science Data przeszukania: 17.09.2024 Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Rodzaj analizy: ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 12 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: niska	• DAR+ADT • ENZ+ADT • ABI+ADT • APA+ADT • DOC+ADT • DAR+ADT+DOC • ENZ+ADT+DOC • ABI+ADT+DOC • APA+ADT+DOC	PFS OS AE	• Terapie trójkowe wykazały istotne korzyści w zakresie PFS i OS w porównaniu z terapiami dwulekowymi opartymi na ARPI, szczególnie u pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami. Z kolei ich skuteczność w populacji z chorobą o małym obciążeniu przerzutami pozostaje niejasna. • Schemat DAR+ADT uplasował się na 7 pozycji w populacji ogółem w ocenie PFS (SUCRA 31%) oraz na 5 w subpopulacji z wysokim obciążeniem przerzutami (SUCRA 27%) i 3 w subpopulacji z niskim obciążeniem przerzutami (SUCRA 75%) ustępując wyłącznie ENZ+ADT. • Schemat DAR+ADT uplasował się na 9 pozycji w populacji ogółem w ocenie OS (SUCRA 30%) oraz na 7 w subpopulacji z wysokim obciążeniem przerzutami (SUCRA 25%) i 6 w subpopulacji z niskim obciążeniem przerzutami (SUCRA 33%). • Terapia DAR+ADT wykazała najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej w zakresie działań niepożądanych ≥3. stopnia (SUCRA 63%) oraz wywoływania zmęczenia spośród analizowanych terapii.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Meichior 2026 [29]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mHSPC Przeszukane źródła informacji: Cochrane Library Data przeszukania: 09.2024 Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT fazy III Rodzaj analizy: ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 11 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• DAR+ADT • DAR+ADT+DOC • DOC+ADT • ABI+ADT • ENZ+ADT • APA+ADT • ABI+ADT+DOC	PFS OS AE	• Terapia trójkowa zapewnia największą korzyść w zakresie PFS oraz OS, szczególnie u pacjentów z wysokim obciążeniem przerzutami. • W podgrupie pacjentów z niskim obciążeniem przerzutami (<i>low-volume</i>) największą redukcję ryzyka progresji odnotowano dla DAR+ADT oraz ENZ+ADT. • Terapia DAR+ADT wykazała najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej w zakresie działań niepożądanych ≥ 3. stopnia. Jej stosowanie wiązało się również z niższym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, zmęczenia oraz złamań kości. W porównaniu z DAR+ADT istotnie wyższe ryzyko zmęczenia obserwowano w grupie ENZ+ADT, natomiast wyższe ryzyko nadciśnienia tętniczego dotyczyło terapii ENZ+ADT oraz ABI+ADT.
Riaz 2026 [30]	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mHSPC Przeszukane źródła informacji: EMBASE, Ovid MEDLINE, Cochrane Library Data przeszukania: 01.02.2025 Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Rodzaj analizy: ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 11 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• DAR+ADT • DAR+ADT+DOC • ABI+ADT • APA+ADT • ENZ+ADT • DOC+ADT • ENZ+ABI+ADT • ENZ+ADT+DOC • ABI+ADT+DOC • SNA+ADT • ADT	PFS OS	• Potrójna terapia systemowa jest preferowana u pacjentów z <i>de novo</i> mHSPC o wysokim obciążeniu przerzutami, którzy kwalifikują się do chemioterapii DOC. • Metaanaliza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy DAR+ADT a innymi schematami dwulekowymi w populacji ogólnej, zarówno w kwestii PFS, jak i OS. • Schemat DAR+ADT uplasował się na 9 pozycji w populacji ogółem w ocenie OS (SUCRA 33%), oraz 6 pozycji w ocenie PFS (SUCRA 55%, wyższa od ABI+ADT i ENZ+ADT).

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	Punkty końcowe	Wyniki / wnioski
Shore 2025 [31]*	Populacja docelowa: dorośli pacjenci z mHSPC Przeszukane źródła informacji: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych Data przeszukania: 24.10.2024 Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Rodzaj analizy: ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 13 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	• DAR+ADT • DAR+ADT+DOC • APA+ADT • ENZ+ADT • ABI+ADT • ABI+ADT+DOC • DOC+ADT • SNA+ADT • ENZ+ADT+DOC • SNA+ADT+DOC • ADT	PFS OS AE	• Terapia trójkowa zapewnia największą korzyść w zakresie przeżycia u pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii, szczególnie u osób z chorobą o wysokim obciążeniu przerzutami lub <i>de novo</i>, przyczynia się jednak do częstszego wystąpienia AE stopnia 3-5. • Terapia trójkowa (DAR+ADT+DOC) zapewnia największą korzyść w zakresie PFS i OS u pacjentów z mHSPC (SUCRA 97% i 95% odpowiednio). • Schemat DAR+ADT uplasował się na 5 pozycji w populacji ogółem w ocenie PFS (SUCRA 50%) oraz na 1 pozycji wśród pacjentów z nowotworem nawrotnym. • Schemat DAR+ADT uplasował się na 6 pozycji w populacji ogółem w ocenie OS (SUCRA 37%), przy czym uwzględniając analizę wrażliwości obejmującą OS przewidywany na podstawie punktu zastępczego z badania ARANOTE schemat DAR+ADT plasował się na 4 miejscu (SUCRA 60%) – wyprzedzając APA+ADT (SUCRA 59%) oraz ENZ+ADT (SUCRA 56%). • U pacjentów nie kwalifikujących się do chemioterapii, DAR + ADT oferuje skuteczność porównywalną do innych schematów dwulekowych, przy korzystniejszym profilu bezpieczeństwa, obejmującym najniższe ryzyko działań niepożądanych stopnia 3–5, poważnych działań niepożądanych oraz przerwania leczenia. • Terapia DAR+ADT wykazała najbardziej korzystny profil bezpieczeństwa w populacji ogólnej w zakresie działań niepożądanych ≥ 3. stopnia (SUCRA 87%), przerwania terapii (SUCRA 97%) oraz ciężkich AE (SUCRA 84%).
Zhou 2025 [32]	Populacja docelowa: starsi pacjenci (≥ 70 lub 75 r.z.) z mHSPC Przeszukane źródła informacji: PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane Library Data przeszukania: 30.09.2024 Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Rodzaj analizy: ilościowa (NMA) Liczba włączonych badań: 11 (1 dla DAR+ADT) Ocena w skali AMSTAR: niska	• DAR+ADT • ENZ+ADT • ABI+ADT • APA+ADT • DOC+ADT • DAR+ADT+DOC • ABI+ADT+DOC	OS	• U starszych pacjentów z mHSPC terapia DAR+ADT + DOC wykazała najbardziej wyraźną korzyść w zakresie poprawy OS spośród porównywanych terapii. • Nie obserwuje się istotnych statystycznie różnic pomiędzy DAR+ADT a innymi schematami dwulekowymi w zakresie OS.

a) przegląd będący publikacją do uwzględnienia w niniejszej analizie NMA1.

8. Ograniczenia

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

1. Ograniczenie dotyczące populacji

Zakres populacji docelowej określony we wniosku obejmuje dorosłych pacjentów z mHSPC, u których zakończono terapię DOC lub odstąpiono od jej stosowania decyzją lekarza. Tymczasem badanie ARANOTE – będące głównym źródłem dowodów skuteczności DAR+ADT – wykluczało pacjentów wcześniej leczonych DOC. W konsekwencji badanie nie obejmowało pacjentów wcześniej poddanych chemioterapii, podczas gdy populacja objęta wnioskiem refundacyjnym uwzględnia również takich chorych. Tym samym brak jest bezpośrednich danych klinicznych potwierdzających skuteczność DAR+ADT w tej podgrupie, a wnioskowanie w tym zakresie opiera się na ekstrapolacji wyników uzyskanych w populacji nieleczonej wcześniej DOC.

Jednocześnie, w badaniu ARANOTE nie dokonano stratyfikacji pod kątem kwalifikacji do chemioterapii. Choć pacjenci potencjalnie kwalifikujący się do leczenia DOC nie byli formalnie wykluczani, brak danych dotyczących ich odsetka oraz rozmieszczenia w ramionach badania uniemożliwia oszacowanie efektu terapii w populacji niekwalifikującej się do DOC. Należy jednak podkreślić, że kwalifikacja do leczenia DOC nie jest determinowana wyłącznie obecnością formalnych przeciwwskazań, lecz stanowi wynik całościowej oceny klinicznej, uwzględniającej m.in. stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące, przewidywaną tolerancję leczenia oraz preferencje pacjenta. W badaniu ARANOTE większość pacjentów (>90%) miała co najmniej jedną chorobę współistniejącą, co wskazuje, że populacja badania obejmowała pacjentów o zróżnicowanym profilu klinicznym, w tym potencjalnie również chorych, którzy w praktyce klinicznej mogliby nie być kwalifikowani do chemioterapii. Ograniczenie to wpływa na możliwość precyzyjnego oszacowania efektu w tej podgrupie, nie wpływa jednak na wiarygodność porównania względnej skuteczności pomiędzy ramionami badania, biorąc pod uwagę jego randomizowany charakter.

Dodatkowo, korzyści kliniczne wynikające ze stosowania DAR+ADT w badaniu ARANOTE były obserwowane konsekwentnie w analizach podgrup, w tym w zależności od wieku oraz stanu sprawności ocenianego według skali ECOG. Parametry te stanowią kluczowe czynniki brane pod uwagę przy kwalifikacji pacjentów do chemioterapii w praktyce klinicznej. Stabilność efektu terapeutycznego w tych podgrupach wskazuje, że skuteczność DAR+ADT jest zachowana również u pacjentów o wyższym ryzyku niekwalifikowania się do leczenia DOC.

Pomimo wskazanych ograniczeń, mechanizm działania inhibitorów receptora androgenowego, w tym DAR, nie wskazuje na biologicznie uzasadnione przesłanki istotnego zróżnicowania skuteczności terapii w zależności od wcześniejszego stosowania DOC lub kwalifikacji do chemioterapii. Ponadto dostępne

dane z badań innych terapii z tej klasy (ARPI), takich jak ENZ czy APA, wskazują na zachowanie korzyści klinicznych niezależnie od wcześniejszej ekspozycji na DOC, bez istotnej interakcji pomiędzy efektem leczenia a wcześniejszym stosowaniem chemioterapii (p dla interakcji >0,05; Tabela 51).

Tabela 51.
Wyniki w podgrupach w zależności od wcześniejszej terapii DOC

Badanie	Porównanie	Brak wcześniejszej terapii DOC		Wcześniejsza terapia DOC		P dla interakcji
		N	HR [95%CI]	N	HR [95%CI]	
rPFS						
ARCHES [40]	ENZ+ADT vs PLC+ADT	471 vs 474	0,37 [0,28; 0,49]	103 vs 102	0,52 [0,30; 0,89]	0,271
TITAN [36]	APA+ADT vs PLC+ADT	467 vs 472	0,49 [0,39; 0,62]	58 vs 55	0,47 [0,22; 1,01]	0,919
OS						
ARCHES [41]	ENZ+ADT vs PLC+ADT	471 vs 474	0,64 [0,51; 0,81]	103 vs 102	0,74 [0,46; 1,20]	0,597
TITAN [36]	APA+ADT vs PLC+ADT	467 vs 472	0,63 [0,47; 0,85]	58 vs 55	1,27 [0,52; 3,09]	0,143

Co także istotne, wskazanie rejestracyjne EMA dla DAR+ADT nie wprowadza ograniczeń związanych z wcześniejszym leczeniem DOC ani kwalifikacją do chemioterapii, co potwierdza zasadność stosowania tej terapii w szerokiej populacji pacjentów z mHSPC.

Należy też zwrócić uwagę, że DAR jest już stosowany w skojarzeniu z DOC i ADT u pacjentów z mHSPC, co potwierdza jego skuteczność i bezpieczeństwo również w populacji pacjentów kwalifikujących się do chemioterapii. Wskazuje to, że skuteczność DAR nie jest ograniczona do pacjentów nieleczonych DOC, a jego działanie pozostaje zachowane w populacji pacjentów znajdujących się na ścieżce terapeutycznej obejmującej leczenie DOC.

Wskazane ograniczenia nie dotyczą zakresu wskazania rejestracyjnego ani zasadności stosowania DAR+ADT w populacji mHSPC, lecz jedynie poziomu dopasowania bezpośrednich danych klinicznych do szczegółowej populacji programu lekowego.

Ocena wpływu: umiarkowany. Ograniczenie zmniejsza precyzję wnioskowania dla polskiej populacji programu lekowego, lecz nie podważa ważności efektu klinicznego potwierdzonego we wskazaniu rejestracyjnym EMA.

2. Brak badań bezpośrednio porównujących DAR+ADT z innymi terapiami dwulekowymi

W dostępnej literaturze brak jest badań randomizowanych bezpośrednio porównujących schemat DAR+ADT z innymi terapiami dwulekowymi stosowanymi w mHSPC (APA+ADT, ENZ+ADT). Ocena względnej skuteczności i bezpieczeństwa wymagała zastosowania analiz porównań pośrednich, co wiąże się z większą niepewnością wnioskowania niż w przypadku dowodów z badań *head-to-head*. Wyniki analiz pośrednich obarczone są ponadto ograniczeniami wynikającymi z różnic w populacjach i metodologii badań źródłowych.

Ocena wpływu: umiarkowany. Ograniczenie to wpływa na precyzję oszacowania relatywnego efektu wobec innych terapii dwulekowych, lecz nie podważa potwierdzonej przewagi DAR+ADT względem samej ADT ani spójności efektów obserwowanych w badaniach klinicznych dla całej klasy ARPI.

3. Niedojrzałe dane dotyczące przeżycia całkowitego

W badaniu ARANOTE mediana przeżycia całkowitego (OS) nie została osiągnięta na moment analizy danych, co ogranicza możliwość pełnej i definitywnej oceny wpływu DAR+ADT na długoterminowe przeżycie pacjentów z mHSPC. Obserwowany efekt korzystny może ulec zmianie wraz z akumulacją zdarzeń i wydłużeniem okresu obserwacji, szczególnie w analizach porównawczych względem innych schematów dwulekowych. Dostępne dane pozostają zatem przedwczesne i wymagają dalszej aktualizacji.

Ocena wpływu: umiarkowany. Ograniczenie to bezpośrednio odnosi się do najistotniejszego klinicznie punktu końcowego, a zatem wpływa na pewność wnioskowania w obszarze najważniejszego benefitu terapeutycznego. Jednocześnie spójne efekty w zakresie kluczowych punktów zastępczych (rPFS, czas do CRPC, czas do kolejnych terapii) wzmacniają przewidywanie korzystnego wpływu na OS.

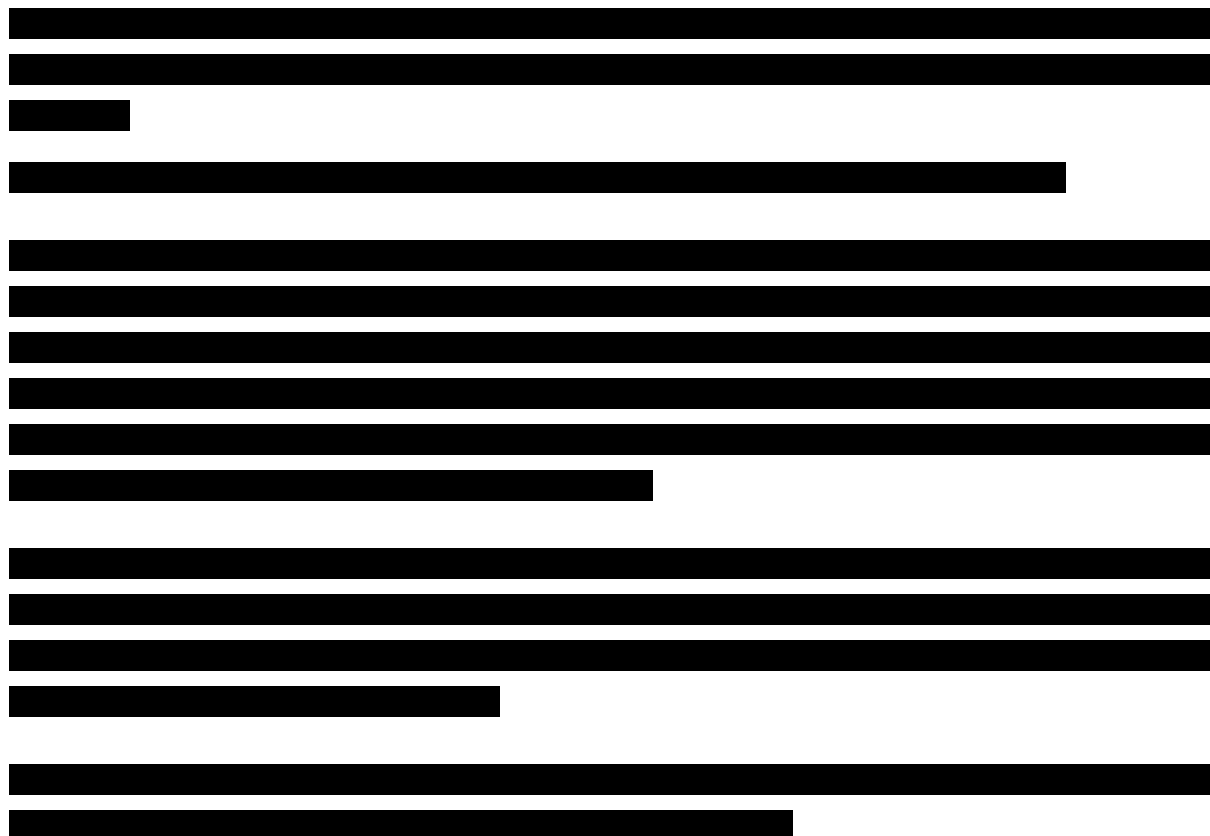
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



7. Ograniczenia metodologiczne analizy MAIC dla porównania DAR+ADT vs ENZ+ADT

Analiza MAIC została wykonana bez pełnej identyfikacji i korekty kluczowych modyfikatorów efektu, w szczególności dla stanu sprawności (ECOG), który jest uznawany za jeden z głównych czynników różnicujących rokowanie i odpowiedź terapeutyczną w mHSPC. Jednocześnie dopasowanie obejmowało zmienne o mniejszym znaczeniu klinicznym, takie jak region geograficzny i rasa. Pomimo zastosowania ważenia, utrzymywała się heterogeniczność populacji, a redukcja efektywnej liczebności próby (ESS) dodatkowo zmniejsza wiarygodność estymacji. Wskazane elementy mogą prowadzić do niepewności oszacowań, a w skrajnych przypadkach maskować rzeczywistą wartość kliniczną DAR+ADT względem ENZ+ADT.

Ocena wpływu: umiarkowany do wysokiego. Wyniki MAIC powinny być traktowane jako eksploracyjne i nie mogą stanowić wyłącznej podstawy do wnioskowania o relatywnej skuteczności.

9. Wnioski końcowe

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE DAR + ADT VS PLC + ADT

Dodanie DAR do ADT umożliwia skuteczną intensyfikację leczenia u pacjentów z mHSPC, dla których chemioterapia nie jest właściwą strategią terapeutyczną. Terapia ta zapewnia istotnie lepszą kontrolę choroby niż samo ADT, co przekłada się na dłuższe utrzymanie pacjentów w stanie bezobjawowym oraz opóźnienie momentu konieczności włączenia kolejnych linii leczenia. Korzyści kliniczne uzyskiwane są przy zachowaniu korzystnego profilu tolerancji, bez zwiększenia ryzyka toksyczności limitującej terapię lub wpływającej na bezpieczeństwo chorych. Z punktu widzenia pacjenta istotnym aspektem jest również opóźnienie pogorszenia jakości życia, szczególnie w zakresie odczuwanego bólu i codziennego funkcjonowania (Tabela 52).

W efekcie DAR+ADT stanowi wartościową i klinicznie uzasadnioną opcję intensyfikacji postępowania u chorych z mHSPC, zgodną z aktualnymi wytycznymi i potrzebami tej populacji pacjentów.

Tabela 52.

Podsumowanie najważniejszych wyników dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT (badanie ARANOTE)

Punkt końcowy	DAR+ADT		PLC+ADT		DAR+ADT vs PLC+ADT	
	N	Mediana [95% CI] / % pts	N	Mediana [95% CI] / % pts	HR / RR [95% CI] ^a	p
Skuteczność						
rPFS [mies.]		NR [NR; NR]		25,0 [19,0; NR]	HR = 0,54 [0,41; 0,71]	<0,0001
OS [mies.]		NR [NR; NR]		NR [33,8; NR]	HR = 0,81 [0,59; 1,12]	0,1007
				NR [NR; NR]	HR = 0,78 [0,58; 1,05] ^b	0,0473
Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej [mies.]	446	NR [NR; NR]	223	NR [27,7; NR]	HR = 0,40 [0,29; 0,56]	<0,0001
Czas do progresji do stadium CRPC [mies.]		NR [NR; NR]		13,8 [12,0; 16,8]	HR = 0,40 [0,32; 0,51]	<0,0001
Czas do progresji PSA [mies.]		NR [NR; NR]		16,8 [13,9; 20,1]	HR = 0,31 [0,23; 0,41]	<0,0001
Odsetek pacjentów z niewykrywalnym stężeniem PSA (%)	425	62,6%	211	18,5%	RR = 3,39 [2,53; 4,54]	<0,0001
Jakość życia						
FACT-P: Czas do pogorszenia jakości życia – wynik całkowity [mies.]		16,6 [12,5; 19,5]		11,5 [8,7; 14,0]	HR = 0,76 [0,61; 0,93]	0,0045
BPI-SF: Czas do progresji bólu [mies.]		NR [NR; NR]		29,9 [29,7; NR]	HR = 0,72 [0,54; 0,96]	<0,0115
Bezpieczeństwo						
AE ogółem		91,0%		90,0%	RR = 1,01 [0,96; 1,07]	bd
AE ogółem w st. ≥3	445	35,5%	221	35,7%	RR = 0,99 [0,80; 1,23]	bd
AE związane z leczeniem		32,4%		29,0%	RR = 1,12 [0,87; 1,43]	bd

10. Dyskusja

Rak gruczołu krokowego pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań onkologicznych w populacji mężczyzn – jest najczęściej diagnozowanym nowotworem w Polsce i drugą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych [56]. Mimo nieustającego rozwoju postępowania terapeutycznego, choroba ma charakter przewlekły i postępujący. U niemal wszystkich pacjentów leczonych z powodu mHSPC dochodzi do rozwoju oporności na kastrację (CRPC), czemu bardzo często towarzyszy progresja zmian przerzutowych. W tych warunkach kluczowym celem leczenia pozostaje maksymalne opóźnienie progresji, poprawa jakości życia oraz wydłużenie przeżycia przy zachowaniu akceptowalnej tolerancji terapii.

Deprywacja androgenowa stanowi podstawę leczenia systemowego, lecz jej skuteczność w monoterapii jest ograniczona. Aktualne wytyczne rekomendują intensyfikację terapii, preferując schematy skojarzone ADT+ARPI±DOC. Dublety (ADT+ARPI) są szczególnie ważne dla chorych, u których docetaksel jest przeciwwskazany lub niewskazany klinicznie (wiek, stan sprawności, choroby współistniejące).

Darolutamid w skojarzeniu z ADT stanowi wartościową opcję terapeutyczną w leczeniu mHSPC i alternatywę dla obecnie refundowanych terapii dwulekowych. W badaniu ARANOTE wykazano, że dodanie DAR do ADT istotnie statystycznie poprawia najważniejsze punkty końcowe związane z kontrolą choroby u pacjentów z mHSPC. Obejmowało to wydłużenie rPFS oraz opóźnienie progresji do stadium CRPC i konieczności wdrożenia kolejnych terapii. Korzyści obserwowano także w analizach podgrup istotnych klinicznie z perspektywy populacji kwalifikowanej do terapii dwulekowej, takich jak pacjenci starsi (≥ 65 lat), z wysokim obciążeniem przerzutami czy o gorszym stanie ogólnym (ECOG ≥ 1), co wzmacnia możliwość praktycznego wykorzystania terapii w polskim systemie opieki zdrowotnej.

Warto podkreślić, że mediana OS nie została osiągnięta w żadnym z ramion badania ARANOTE. Brak mediany OS wynika z ograniczonej liczby zdarzeń zgonów, co z jednej strony odzwierciedla dobre rokowanie populacji badanej, a z drugiej ogranicza możliwość pełnej, ostatecznej interpretacji efektu w tym zakresie. Obserwowany efekt na korzyść DAR+ADT w dostępnych analizach może ulec dalszemu wzmocnieniu wraz z wydłużaniem okresu obserwacji [20]. Podobnie mediana dla wielu pozostałych punktów końcowych nie została jeszcze osiągnięta w ramieniu DAR+ADT, co potwierdza utrzymującą się i narastającą kontrolę choroby w czasie. Mimo to, dostępne wyniki pozostają spójne, wykazują kliniczną istotność i konsekwentnie wspierają korzystny profil skuteczności terapii DAR+ADT u pacjentów z mHSPC.

Warto również zwrócić uwagę, iż choć badanie ARANOTE nie obejmowało pacjentów uprzednio leczonych docetakselem, EMA zatwierdziła DAR+ADT niezależnie od wcześniejszego stosowania chemioterapii. Decyzja ta była oparta na bilansie dowodów skuteczności i bezpieczeństwa. Tym samym DAR+ADT może być stosowany zarówno u pacjentów kwalifikowanych pierwotnie do terapii

dwulekowej, jak i u pacjentów, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię, lecz w toku terapii stają się kandydatami do mniej obciążających schematów [20].

Wyniki z badania klinicznego znajdują potwierdzenie także w danych rzeczywistych. Badania z populacji azjatyckiej wskazują na utrzymaną skuteczność kliniczną DAR+ADT i dobrą kontrolę parametrów PSA w warunkach rutynowej praktyki. Dodatkowo obserwowano przewagę DAR+ADT względem ABI+ADT w zakresie OS i rPFS w analizach porównawczych, a profil bezpieczeństwa pozostawał spójny z wynikami badań klinicznych. Dane RWD wzmacniają zatem wiarygodność dowodów i potwierdzają możliwość włączenia schematu do codziennego leczenia pacjentów z mHSPC.

[REDACTED]

Szczególne znaczenie w polskiej praktyce klinicznej może mieć minimalne przenikanie darolutamidu przez barierę krew–mózg [55], co przekłada się na bardzo niską częstość działań niepożądanych ośrodkowego układu nerwowego. Aspekt ten został jednoznacznie podkreślony również w przeglądach systematycznych, wskazujących na przewagę DAR względem innych ARPI pod względem bezpieczeństwa neurologicznego [27, 28, 57]. U chorych zagrożonych zaburzeniami poznawczymi, upadkami lub utratą samodzielności ta właściwość może mieć znaczący wpływ na wybór leczenia, skuteczność długoterminową oraz utrzymanie *adherence*.

Warto także zauważyć, że choć narracja niektórych analiz wtórnych może sugerować istnienie różnic pomiędzy poszczególnymi schematami dwulekowymi, interpretacja takich wyników pozostaje ograniczona ze względu na wciąż niedojrzałe dane OS z badania ARANOTE uwzględniane w analizach porównawczych oraz istotne różnice metodologiczne pomiędzy badaniami, które mogą wpływać na efekt w większym stopniu niż faktyczna różnica kliniczna.

W kontekście interpretacji wyników analiz porównawczych istotna pozostaje również perspektywa regulatorów międzynarodowych. Australijska agencja PBAC w 2023 roku wydała pozytywną rekomendację dla DAR w skojarzeniu z ADT w leczeniu mHSPC [58, 59]. Wniosek złożony przez podmiot odpowiedzialny dotyczył pierwotnie terapii potrójnej (ADT+DOC+DAR), jednak analitycy agencji, z własnej inicjatywy, rozszerzyli zakres rekomendacji o terapię podwójną (DAR+ADT). PBAC

uzasadniła tę decyzję zarówno wysokim obciążeniem chorobą w mHSPC, jak i potrzebą zapewnienia szerokiego dostępu do intensyfikacji leczenia pacjentom, którzy nie kwalifikują się do chemioterapii. Podkreślono również, że dla ARPI brak jest istotnych biologicznie różnic w skuteczności, natomiast profil bezpieczeństwa odgrywa kluczową rolę w wyborze terapii u pacjentów starszych, z chorobami współistniejącymi lub ryzykiem działań niepożądanych wpływających na funkcjonowanie. Wobec tych przesłanek, zapewnienie alternatywnego schematu dwulekowego z udziałem DAR zostało uznane za klinicznie uzasadnione i spójne z obowiązującym standardem leczenia.

Podsumowując, dostępne dane z badań klinicznych, analiz porównawczych oraz rzeczywistej praktyki klinicznej jednoznacznie wskazują, że darolutamid w skojarzeniu z ADT jest skuteczną, dobrze tolerowaną i zgodną z aktualnymi standardami opcją terapeutyczną dla pacjentów z mHSPC. Schemat ten zapewnia istotne klinicznie korzyści przy jednoczesnym ograniczeniu obciążenia toksycznością, co ma szczególne znaczenie u chorych starszych oraz z chorobami współistniejącymi. Włączenie DAR+ADT do wachlarza refundowanych terapii dwulekowych umożliwiłoby pełniejsze dostosowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów i wsparcie długoterminowej kontroli choroby przy zachowaniu jakości życia. Z tego względu rozszerzenie dostępu do DAR+ADT należy uznać za uzasadnione i pożądane zarówno z perspektywy klinicznej, jak i systemowej.

Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.3.2017).
2. Ministerstwo Zdrowia. (2023) 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.
3. Małowicka M, Łukomska E, Andrzejewska M, Guziak A. (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Nubeqa (Darolutamid) w skojarzeniu z deprivacją androgenową w leczeniu dorosłych pacjentów z hormonowrażliwym nowotworem gruczołu krokowego z przerzutami. HTA Consulting.
4. [Redacted]
9. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (current version) | Cochrane. Dostęp: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current> (3.9.2025).
10. Higgins et al. (2022) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.3/chapter-08>.
11. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2>.
12. Dias S, Welton N, Sutton A, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 2: a generalised linear modelling framework for pairwise and network meta-analysis of randomised controlled trials (Aktualizacja 2016). Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list> (10.5.2023).
13. Dias S, Sutton A, Welton N, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: Subgroups, Meta-regression, Bias and Bias Adjustment. 2011. (Aktualizacja 2012). Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list> (10.5.2023).
14. Dias S, Welton N, Sutton A, Caldwell D, Lu G, Ades A. (2011) NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomised Controlled Trials. 2011. (Aktualizacja 2014). Dostęp: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list> (10.5.2023).
15. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, Boersma C, Thompson D, Larholt KM, Diaz M, Barrett A. (2011) Conducting Indirect-Treatment-Comparison and Network-Meta-Analysis Studies: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 2. *Value in Health* 14(4):429–437.
16. Saad F, Vjaters E, Shore N, Olmos D, Xing N, Pereira de Santana Gomes AJ, Cesar de Andrade Mota A, Salman P, Jievaltas M, Ulys A, Jakubovskis M, Kopyltsov E, Han W, Nevalaita L, Testa I, i in. (2024) Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. *J Clin Onco* 42:4271–4281.
17. Saad F, Shore ND, Vjaters E, Olmos D, Littleton N, Liu A, Testa I, Mo M, Srinivasan S, Haresh KP. (2025) Darolutamide plus ADT in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) by disease volume: Subgroup analysis of the phase 3 ARANOTE trial. *JCO* 43(5_suppl):151–151.
18. Morgans AK, Haresh KP, Jievaltas M, Olmos D, Shore ND, Vjaters E, Xing N, Mohamed AF, Littleton N, Srinivasan S, Verholen F, Saad F, de Octubre. (2025) Health-related quality of life (HRQoL) outcomes with darolutamide in the phase 3 ARANOTE trial. *Journal of Clinical Oncology* 43(16 suppl):5004.
19. Bayer. (2025) NCT04736199 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 3 Study of Darolutamide in Addition to Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus Placebo Plus ADT in Men With Metastatic

- Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC). clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736199> (19.8.2025).
20. EMA. Assessment report Nubeqa (darolutamid). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/nubeqa-h-c-004790-ii-0024-epar-assessment-report-variation_en.pdf (19.8.2025).
 21. Saad F, Briganti A, Haresh KP, Vjaters E, Olmos D, Littleton N, Testa I, Srinivasan S, Verhoken F, Shore N. (2025) A Deep Prostate-specific Antigen Response to Darolutamide plus Androgen Deprivation Therapy Is Associated with Better Clinical Outcomes in the Phase 3 ARANOTE Trial in Patients with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *European Urology Oncology* S2588931125001890.
 22. Hu T, Zhou F, Zheng Y, Luo B, Zhang Y, Gu C, Wang G, Zhang J, Tian J, Nie Y, Feng Y, Ren S, Di W, Wang D. (2025) Efficacy and safety of darolutamide versus abiraterone acetate plus prednisone in combination with ADT for mHSPC: a real-world clinical retrospective study. *Front. Pharmacol.* 16:1608339.
 23. Liu J, Wang S, Yang Y, Wang S, Campobasso D, Tan YG, Gao Q, Yang L, Cao Y, Ji Y, Du P, Zhang B. (2024) Real-world retrospective study of prostate-specific antigen and safety assessment with darolutamide plus androgen deprivation therapy for metastasis hormone-sensitive prostate cancer. *Transl Androl Urol* 13(3):433–441.
 24. Dottorini L, Sarno I, Iaculli A, Menna GD, Hussein Y, Vavassori I, Rossitto M, Luciani A, Petrelli F. (2025) Reassessing the Evidence: Is Intensified Therapy Justified in Older Patients with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer? *Clinical Genitourinary Cancer* 23(5):102410.
 25. Flauto F, Neola G, Caso C, Signori A, Fornarini G, Scagliarini S, Rossetti S, Crocetto F, Grillone F, Di Costanzo F, Rescigno P, Conteduca V, Banna GL, Caffo O, Maruzzo M, i in. (2025) Evaluating Treatment Efficacy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients with Visceral Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *European Urology Oncology*.
 26. Hoeh B, Wenzel M, Tian Z, Karakiewicz PI, Saad F, Steuber T, Graefen M, Tilki D, Herout R, Thomas C, Chun FK-H, Mandel P. (2024) Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: An Updated Network Meta-analysis Including ARANOTE Data. *European Urology Focus* S2405456924002451.
 27. Lu J, Zhang F, Liu M, Jian, Tengting. (2025) An updated systematic review and network meta-analysis on combination therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer with high- versus low-volume diseases.
 28. Matsukawa A, Litterio G, Cormio A, Miszczyk M, Kardoust Parizi M, Fazekas T, Tsuboi I, Mancon S, Schulz RJ, Laukhtina E, Rajwa P, Mori K, Chlosta P, Marchioni M, Schips L, i in. (2025) An Updated Systematic Review and Network Meta-Analysis of First-Line Triplet vs. Doublet Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Cancers* 17(2):205.
 29. Melchior F, Koett M, Keller F, Artamonova N, Giannini G, Kafka M, Ladurner M, Neuwirt H, Bektic J, Horninger W, Heidegger I. (2026) Integration of Darolutamide in the Treatment Landscape for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Efficacy and Safety. *European Urology Open Science* 83:72–82.
 30. Riaz IB, Ahmed Naqvi SA, Faisal KS, He H, Rubab Khakwani KZ, Childs DS, Orme JJ, Ravi P, Singh P, Hussain SA, Chi K, Agarwal N, Merseburger AS, Davis ID, Armstrong A, i in. (2026) Comparative Survival in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer by Volume of Disease and Timing of Metastasis: A Living Network Meta-analysis. *European Urology* 89(1):31–44.
 31. Shore N, Morgans AK, Paracha N, Gallagher E, Thom H, Aceituno D, Orishaba P, Stefani S, Trinh Q-D, Wallis CJD, Abrams KR, Boegemann M. (2025) Efficacy and safety of treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A comprehensive network meta-analysis including final ARANOTE data. *Prostate Cancer Prostatic Dis.*
 32. Zhou S, Alerasool P, Kishi N, Tsao C-K. (2025) Do Older Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Benefit From Triplet or Doublet Therapy? A Network Meta-Analysis. *Clinical Genitourinary Cancer* 23(4):102380.
 33. Armstrong AJ, Pandya BJ, Bhadauria HS, Ganguli A, Daki V, Moura A, Azad AA. (2025) Matching-adjusted indirect comparison of enzalutamide versus darolutamide doublet in mHSPC. *Future Oncology* 1–11.
 34. Shore ND, Paracha N, Thom H, Orishaba P, Gallagher E, Morgans AK, Pharmaceuticals B, Insight C. Health-related quality of life in metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC): Insights from a network meta-analysis of treatment options. *Journal of Clinical Oncology* 43(16 suppl):e17092.
 35. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira De Santana Gomes AJ, Given R, Juárez A, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Brookman-May S, Mundle SD, McCarthy SA, Larsen JS, i in. (2021) Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *JCO* 39(20):2294–2303.
 36. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira De Santana Gomes AJ, Given R, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Özgüroğlu M, Uemura H, Ye D, Deprince K, Naini V, Li J, Cheng S, i in. (2019) Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 381(1):13–24.

37. ClinicalTrials.gov. (2025) A Study of Apalutamide (JNJ-56021927, ARN-509) Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Participants With mHSPC (TITAN. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02489318?id=NCT02489318&rank=1> (11.8.2025).
38. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, Chowdhury S, Pereira De Santana Gomes AJ, Chung BH, Özgüroğlu M, Juárez Soto Á, Merseburger AS, Uemura H, Ye D, Given R, Cella D, Basch E, Miladinovic B, i in. (2019) Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Oncology* 20(11):1518–1530.
39. Astellas Pharma Global Development, Inc. (2025) A multinational, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of enzalutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02677896> (11.9.2025).
40. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Rosbrook B, Sugg J, Baron B, Chen L, Stenzl A. (2019) ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 37(32):2974–2986.
41. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Shore ND, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Zohren F, Yamada S, Haas GP, i in. (2022) Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *JCO* 40(15):1616–1622.
42. Armstrong AJ, Petrylak DP, Shore ND, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Gomez-Veiga F, Croitoru R, Wu R, Kalac M, Tang Y, Stenzl A, i in. (2026) ARCHES 5-year Survival with Enzalutamide Plus Androgen-deprivation Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients. *European Urology* S0302283825048766.
43. Stenzl A, Szmulewitz RZ, Petrylak D, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Shore ND, Gomez-Veiga F, Ivanescu C, Rosbrook B, Ramaswamy K, Ganguli A, i in. (2022) The impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer based on prior therapy, risk, and symptom subgroups. *Prostate* 82(13):1237–1247.
44. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN. (2017) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 377(4):352–360.
45. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. (2019) Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 20(5):686–700.
46. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, Ye Z, Keam B, Damião R, Li T, McQuarrie K, Jia B, De Porre P, Martin J, Todd MB, i in. (2018) Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 19(2):194–206.
47. Attard G, Murphy L, Clarke NW, Sachdeva A, Jones C, Hoyle A, Cross W, Jones RJ, Parker CC, Gillessen S, Cook A, Brawley C, Gilson C, Rush H, Abdel-Aty H, i in. (2023) 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* 24(5):443–456.
48. James ND, Bono JS de, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, i in. (2017) Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 377(4):338–351.
49. James ND, Clarke NW, Cook A, Ali A, Hoyle AP, Attard G, Brawley S, Cross WR, Dearnaley DP, Bono JS de, Diaz-Montana C, Gilbert D, Gillessen S, Gilson C, i in. (2022) Abiraterone acetate plus prednisolone for metastatic patients starting hormone therapy: 5-year follow-up results from the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Int J Cancer* 151(3):422–434.
50. Armstrong AJ, Petrylak DP, Shore ND, Szmulewitz RZ, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Iguchi T, Gomez-Veiga F, Croitoru R, Wu R, Kalac M, Tang Y, Stenzl A, i in. (2025) ARCHES: 5-year follow-up overall survival (OS) analysis of enzalutamide (ENZA) plus androgen-deprivation therapy (ADT) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *JCO* 43(16_suppl):5005–5005.
51. NICE. Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer Technology appraisal guidance [TA903]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta903/resources/darolutamide-with-androgen-deprivation-therapy-and-docetaxel-for-treating-hormonesensitive-metastatic-prostate-cancer-pdf-82615424991685> (5.8.2025).
52. Cella D, Nichol MB, Eton D, Nelson JB, Mulani P. (2009) Estimating clinically meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate: results from a clinical trial of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Value Health* 12(1):124–129.
53. WHO. VigiAccess. Darolutamide. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (24.9.2025).

54. (2025) FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (17.10.2025).
55. Sternberg A. (2025) Darolutamide linked to cognitive benefit over enzalutamide in prostate cancer | Urology Times. Dostęp: <https://www.urologytimes.com/view/darolutamide-linked-to-cognitive-benefit-over-enzalutamide-in-prostate-cancer> (28.10.2025).
56. Wojciechowska U, Didkowska J, Barańska K, Miklewska M, Michałek I, Olasek P, Jawołoska P. (2024) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2022 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów.
57. Bushi G, Ullah A, Khan U, Sayyed H, Shabil M. (2025) Comparative neurological safety of novel hormonal therapies in advanced prostate cancer: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials. *Int J Clin Oncol*.
58. PBAC. (2023) PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE (PBAC) MEETING OUTCOMES MAY 2023 PBAC MEETING. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2023-05/may-2023-pbac-web-outcomes.pdf> (5.8.2025).
59. PBAC. (2023) Public Summary Document - November 2022 PBAC Meeting with May 2023 Addendum. Darolutamide: Tablet 300 mg; Nubeqa®, Bayer Australia Ltd.
60. Sweeney C, Sayyid R. (2022) EAU 2022: State of the Art Lecture: Synchronous vs Metachronous mHSPC: What makes the difference? Dostęp: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-annual-congress-2022/eau-2022-prostate-cancer/138189-eau-2022-state-of-the-art-lecture-synchronous-vs-metachronous-mhspc-what-makes-the-difference.html> (5.8.2025).
61. Merseburger AS, Agarwal N, Bhaumik A, Lefresne F, Karsh LI, Pereira De Santana Gomes AJ, Soto AJ, Given RW, Brookman-May SD, Mundle SD, McCarthy SA, Uemura H, Chowdhury S, Chi KN, Bjartell A. (2023) Apalutamide plus androgen deprivation therapy in clinical subgroups of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the randomised clinical TITAN study. *European Journal of Cancer* 193:113290.
62. Cleeland C. (2009) The Brief Pain Inventory. User Guide. Dostęp: https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/BPI_UserGuide.pdf (22.9.2025).
63. Brief Pain Inventory - Short Form. Dostęp: https://www.physio-pedia.com/Brief_Pain_Inventory_-_Short_Form (13.10.2025).
64. FACT-P. Dostęp: <https://www.facit.org/measures/fact-p> (13.10.2025).

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

Aneks B. Dodatkowe dane dla porównania pośredniego – aktualizacja okresów obserwacji

W ramach przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano dodatkowe dane dla badań ARCHES [42] oraz STAMPEDE-2 [47].

Dane zestawiono nałownie (Tabela 56).

Tabela 56.
Wyniki porównania pośredniego DAR+ADT vs ENZ+ADT oraz ABI+ADT w odniesieniu do OS oraz PFS w terapii mHSPC

Punkt końcowy	Komparator	Wynik porównania (HR/RR [95% CI])	
		DAR+ADT vs PLC+ADT	Komparator vs ADT±PLC
Skuteczność			
OS	ENZ+ADT	HR = 0,776 [0,577; 1,045] FU = 30,5-31,4 mies.	HR = 0,70 [0,58; 0,85] FU = 61,4 mies.
	ABI+ADT		HR = 0,62 [0,53; 0,73] FU = 96 mies.
PFS ^a	ABI+ADT	HR = 0,54 [0,41; 0,71] FU = 25,0 mies.*	HR = 0,34 [0,29; 0,39] FU = 96 mies.
Bezpieczeństwo			
AE ogółem	ENZ+ADT	RR = 1,01 [0,96; 1,07] FU = 25,0 mies.*	RR = 1,06 [1,02; 1,10] FU = 61,4 mies.
SAE	ENZ+ADT	RR = 1,00 [0,75; 1,34] FU = 25,0 mies.*	RR = 1,91 [1,60; 2,29] FU = 61,4 mies.
AE prowadzące do zaprzestania terapii	ENZ+ADT	RR = 0,67 [0,38; 1,17] FU = 25,0 mies.*	RR = 3,17 [2,17; 4,63] FU = 61,4 mies.
AE stopnia 3-4	ENZ+ADT	RR = 1,02 [0,80; 1,30] FU = 25,0 mies.*	RR = 1,62 [1,38; 1,90] FU = 61,4 mies.
AE prowadzące do zgonu	ENZ+ADT	RR = 0,87 [0,44; 1,73] FU = 25,0 mies.*	RR = 4,01 [2,16; 4,48] FU = 61,4 mies.
AE stopnia 3-5	ABI+ADT		RR = 1,42 [1,24; 1,63] FU = 96 mies.

FU – okres obserwacji.

a) mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. w grupie leczonej DAR+ADT oraz 25,0 mies. w grupie otrzymującej PLC+ADT;

b) w badaniu STAMPEDE-2 oznaczano FSS – różnica definicji.

Tabela 57.
Wyniki porównania pośredniego DAR+ADT vs ENZ+ADT w odniesieniu do OS w terapii mHSPC – analiza w podgrupach

Punkt końcowy	Komparator	Wynik porównania (HR [95% CI])	
		DAR+ADT vs PLC+ADT	Komparator vs ADT±PLC
Obciążenie przerzutami	wysokie	HR = 0,80 [0,57; 1,13] FU = 25,0 mies.*	HR = 0,70 [0,56; 0,88] FU = 61,4 mies.
	niskie	HR = 0,90 [0,38; 2,13] FU = 25,0 mies.*	HR = 0,71 [0,49; 1,05] FU = 61,4 mies.

Punkt końcowy	Komparator	Wynik porównania (HR [95% CI])	
		DAR+ADT vs PLC+ADT	Komparator vs ADT±PLC
Przerzuty we wstępnej diagnozie	de novo (synchroniczne)	ENZ+ADT	HR = 0,71 [0,57; 0,88] FU = 61,4 mies.
	nawrotowe (metachroniczne)	ENZ+ADT	HR = 0,66 [0,41; 1,08] FU = 61,4 mies.

FU – okres obserwacji.

mHSPC synchroniczny – odnosi się do pacjentów, u których rak gruczołu krokowego z przerzutami jest diagnozowany jednocześnie z pierwotnym rozpoznaniem raka gruczołu krokowego (*de novo*).

mHSPC metachroniczny – dotyczy pacjentów, którzy pierwotnie zostali zdiagnozowani z miejscowym rakiem gruczołu krokowego i byli początkowo leczeni za pomocą terapii radykalnej, takiej jak prostatektomia lub radioterapia [60].

a) mediana okresu obserwacji wyniosła 25,3 mies. w grupie leczonej DAR+ADT oraz 25,0 mies. w grupie otrzymującej PLC+ADT.

Aneks C. Strategia wyszukiwania badań

C.1.1. Przeszukanie pierwotne dla interwencji

Tabela 58.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]	159 673
#2	(prostate[Title/Abstract] OR prostatic[Title/Abstract] AND (cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR malignan*[Title/Abstract] OR adenocarcinom*[Title/Abstract])	211 134
#3	(hormon*[Title/Abstract] OR androgen*[Title/Abstract] OR castrat*[Title/Abstract]) AND (respons*[Title/Abstract] OR sensitiv*[Title/Abstract] OR depend*[Title/Abstract] OR naive[Title/Abstract])	281 698
#4	hspc[Title/Abstract] OR hnpc[Title/Abstract] OR adpc[Title/Abstract] OR aspc[Title/Abstract] OR cspc[Title/Abstract] OR cnpc[Title/Abstract] OR mhspc[Title/Abstract] OR mhnpc[Title/Abstract] OR madpc[Title/Abstract] OR maspc[Title/Abstract] OR mcspc[Title/Abstract] OR mcnpc[Title/Abstract]	5 502
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	493 612
#6	"stage 3"[Title/Abstract] OR "stage 3c"[Title/Abstract] OR "stage iic"[Title/Abstract] OR "stage 3b"[Title/Abstract] OR "stage iib"[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR metastas*[Title/Abstract] OR advanc*[Title/Abstract] OR unresect*[Title/Abstract] OR nonresect*[Title/Abstract] OR inoperable[Title/Abstract] OR "un resect"[Title/Abstract] OR "un-resect"[Title/Abstract] OR "non resect"[Title/Abstract] OR "non-resect"[Title/Abstract] OR m1[Title/Abstract] OR "m 1"[Title/Abstract]	2 073 748
#7	(late*[Title/Abstract] OR last[Title/Abstract]) AND stag*[Title/Abstract]	244 262
#8	(non[Title/Abstract] OR "not"[Title/Abstract] OR "un"[Title/Abstract]) AND (resect*[Title/Abstract] OR opera*[Title/Abstract])	707 198
#9	("not"[Title/Abstract] AND (amenabl*[Title/Abstract] OR suit*[Title/Abstract])) AND (surg*[Title/Abstract] OR opera*[Title/Abstract])	32 206
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 886 517
#11	#5 AND #10	95 778
#12	darolutamide[Title/Abstract] OR nubega[Title/Abstract] OR "odm 201"[Title/Abstract] OR odm201[Title/Abstract] OR "bay 1841788"[Title/Abstract] OR bay1841788[Title/Abstract]	432
#13	#11 AND #12	326
#14	#11 AND #12 [Filters: from 2023/9/1 - 3000/12/12]	126

Data przeszukania: 15.07.2025 r.
Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 24.02.2026 r.

Tabela 59.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	((hormon* OR androgen* OR castrat*) NEAR/2 (respons* OR sensitiv* OR depend* OR naive*)) ab,ti,kw	62 482
#2	((prostate OR prostatic) NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinom*)) ab,ti,kw	286 714

Lp.	Zapytanie	Wynik
#3	'prostate carcinoma'/exp	39 341
#4	#1 OR #2 OR #3	342 827
#5	'stage 3'.ab,ti,kw OR 'stage 3c'.ab,ti,kw OR 'stage iiic'.ab,ti,kw OR 'stage 3b'.ab,ti,kw OR 'stage iiib'.ab,ti,kw OR 'stage 4'.ab,ti,kw OR 'stage iv'.ab,ti,kw OR 'metasta'.ab,ti,kw OR 'advanc'.ab,ti,kw OR 'unresect'.ab,ti,kw OR (((late OR last) NEAR/2 stag).ab,ti,kw) OR 'nonresect'.ab,ti,kw OR (((non OR 'not' OR 'un') NEAR/2 (resect OR opera)).ab,ti,kw) OR 'inoperable'.ab,ti,kw OR 'un resect'.ab,ti,kw OR 'un-resect'.ab,ti,kw OR 'non resect'.ab,ti,kw OR 'non-resect'.ab,ti,kw OR (('not' NEAR/2 (amenabl OR suit) NEAR/2 (surg OR opera)).ab,ti,kw) OR 'advanced cancer'/exp OR 'metastasis'/exp OR m1.ab,ti,kw OR 'm 1'.ab,ti,kw	3 264 881
#6	hspc.ab,ti,kw OR hnpc.ab,ti,kw OR adpc.ab,ti,kw OR aspc.ab,ti,kw OR cspc.ab,ti,kw OR cnpc.ab,ti,kw OR mhspc.ab,ti,kw OR mhnpc.ab,ti,kw OR madpc.ab,ti,kw OR maspc.ab,ti,kw OR mcspc.ab,ti,kw OR mcnpc.ab,ti,kw	11 001
#7	#5 OR #6	3 272 397
#8	#4 AND #7	112 055
#9	darolutamide.ab,ti,kw OR nubega.ab,ti,kw OR 'odm 201'.ab,ti,kw OR odm201.ab,ti,kw OR 'bay 1841788'.ab,ti,kw OR bay1841788.ab,ti,kw	1 040
#10	#8 AND #9	829
Data przeszukania: 15.07.2025 r. Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 24.02.2026 r.		

Tabela 60.

Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	9 101
#2	((hormon OR androgen OR castrat) near/2 (respons OR sensitiv OR depend OR naive)).ti,ab,kw	4 827
#3	((prostate OR prostatic) near/2 (cancer OR tumor OR tumour OR neoplas OR carcinoma OR malignan OR adenocarcinom)).ti,ab,kw	18 822
#4	(hspc OR hnpc OR adpc OR aspc OR cspc OR cnpc OR mhspc OR mhnpc OR madpc OR maspc OR mcspc OR mcnpc).ti,ab,kw	677
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	22 291
#6	(stage 3 OR stage 3c OR stage iiic OR stage 3b OR stage iiib OR "stage 4" OR "stage iv" OR "metasta" OR "advanc" OR "unresect" OR "nonresect" OR "inoperable" OR "un resect" OR "un-resect" OR "non resect" OR "non-resect" OR m1 OR "m 1").ti,ab,kw	187 812
#7	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	7 711
#8	((late OR last) near/2 stag).ti,ab,kw	2 857
#9	((non OR "not" OR un) near/2 (resect OR opera)).ti,ab,kw	5 101
#10	((("not" near/2 (amenabl OR suit)) near/2 (surg OR opera)).ti,ab,kw	344
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	192 689
#12	#5 AND #11	9 187
#13	(darolutamide OR nubega OR "odm 201" OR odm201 OR "bay 1841788" OR bay1841788).ti,ab,kw	328
#14	#12 AND #13	289
Data przeszukania: 15.07.2025 r. Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 24.02.2026 r.		

C.1.2. Doszukanie aktualizacyjne do przeglądu otrzymanego od Zamawiającego

Tabela 61.
Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez PubMed) – przeszukanie na potrzeby przeprowadzenia NMA

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	"Prostatic Neoplasms"[Mesh]	159 788
2.	(prostate[Title/Abstract] OR prostatic[Title/Abstract]) AND (cancer[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR neoplas[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR malignan[Title/Abstract] OR adenocarcinom[Title/Abstract])	211 351
3.	(hormon[Title/Abstract] OR androgen[Title/Abstract] OR castrat[Title/Abstract]) AND (respons[Title/Abstract] OR sensitiv[Title/Abstract] OR depend[Title/Abstract] OR naive[Title/Abstract])	281 933
4.	hspc[Title/Abstract] OR hnpc[Title/Abstract] OR adpc[Title/Abstract] OR aspc[Title/Abstract] OR cspc[Title/Abstract] OR cnpc[Title/Abstract] OR mhspc[Title/Abstract] OR mhnpc[Title/Abstract] OR madpc[Title/Abstract] OR maspc[Title/Abstract] OR mcspc[Title/Abstract] OR mcnpc[Title/Abstract]	5 513
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	494 040
6.	"stage 3"[Title/Abstract] OR "stage 3c"[Title/Abstract] OR "stage iic"[Title/Abstract] OR "stage 3b"[Title/Abstract] OR "stage iib"[Title/Abstract] OR "stage 4"[Title/Abstract] OR "stage iv"[Title/Abstract] OR metastas[Title/Abstract] OR advanc[Title/Abstract] OR unresect[Title/Abstract] OR nonresect[Title/Abstract] OR inoperable[Title/Abstract] OR "un resect"[Title/Abstract] OR "un-resect"[Title/Abstract] OR "non resect"[Title/Abstract] OR "non-resect"[Title/Abstract] OR m1[Title/Abstract] OR "m 1"[Title/Abstract]	2 078 109
7.	(late[Title/Abstract] OR last[Title/Abstract]) AND stag[Title/Abstract]	244 562
8.	(non[Title/Abstract] OR "not"[Title/Abstract] OR "un"[Title/Abstract]) AND (resect[Title/Abstract] OR opera[Title/Abstract])	708 071
9.	("not"[Title/Abstract] AND (amenabl[Title/Abstract] OR suit[Title/Abstract])) AND (surg[Title/Abstract] OR opera[Title/Abstract])	32 244
10.	#6 OR #7 OR #8 OR #9	2 891 836
11.	#5 AND #10	95 929
12.	"Abiraterone Acetate"[Mesh]	786
13.	abiraterone[Title/Abstract] OR abretone[Title/Abstract] OR "cb 7630"[Title/Abstract] OR cb7630[Title/Abstract] OR yonsa[Title/Abstract] OR zyliga[Title/Abstract]	3 536
14.	apalutamide[Title/Abstract] OR "am 509"[Title/Abstract] OR am509[Title/Abstract] OR erleada[Title/Abstract]	694
15.	darolutamide[Title/Abstract] OR nubega[Title/Abstract] OR "odm 201"[Title/Abstract] OR odm201[Title/Abstract] OR "bay 1841788"[Title/Abstract] OR bay1841788[Title/Abstract]	433
16.	enzalutamide[Title/Abstract] OR "mdv 3100"[Title/Abstract] OR mdv3100[Title/Abstract] OR xtand[Title/Abstract]	3 713
17.	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	5 881
18.	#11 AND #17	3 970
19.	(((((("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR treb* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))))))	2 227 448
20.	#18 AND #19	953
21.	#18 AND #19 Filters: from 2023/12/12 - 3000/12/12	170

Data pierwotnego przeszukania: 22.07.2025 r.

Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 24.02.2026 r.

Tabela 62.

Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE – przeszukanie na potrzeby przeprowadzenia NMA

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	((hormon* OR androgen* OR castrat*) NEAR/2 (respons* OR sensitiv* OR depend* OR naive)) ab,ti,kw	62 561
2.	((prostate OR prostatic) NEAR/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinom*)) ab,ti,kw	287 073
3.	'prostate carcinoma'/exp	39 367
4.	#2 OR #3	296 648
5.	'stage 3':ab,ti,kw OR 'stage 3c':ab,ti,kw OR 'stage iii':ab,ti,kw OR 'stage 3b':ab,ti,kw OR 'stage iib':ab,ti,kw OR 'stage 4':ab,ti,kw OR 'stage iv':ab,ti,kw OR 'metasta':ab,ti,kw OR 'advanc':ab,ti,kw OR 'unresect':ab,ti,kw OR (((late* OR last) NEAR/2 stag'):ab,ti,kw OR 'nonresect':ab,ti,kw OR (((non OR 'not' OR 'un') NEAR/2 (resect* OR opera*)):ab,ti,kw) OR 'inoperable':ab,ti,kw OR 'un resect':ab,ti,kw OR 'un-resect':ab,ti,kw OR 'non resect':ab,ti,kw OR 'non-resect':ab,ti,kw OR (('not' NEAR/2 (amenabl* OR suit*)) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti,kw) OR 'advanced cancer'/exp OR 'metastasis'/exp OR m1:ab,ti,kw OR 'm 1':ab,ti,kw	3 272 802
6.	hspc:ab,ti,kw OR hnpc:ab,ti,kw OR adpc:ab,ti,kw OR aspc:ab,ti,kw OR cspc:ab,ti,kw OR cnpc:ab,ti,kw OR mhnpc:ab,ti,kw OR mhpc:ab,ti,kw OR madpc:ab,ti,kw OR maspc:ab,ti,kw OR mcpc:ab,ti,kw OR mcnpc:ab,ti,kw	11 036
7.	#1 OR #4 OR #6	351 511
8.	'abiraterone'/exp OR 'apalutamide'/exp OR 'darolutamide'/exp OR 'enzalutamide'/exp	16 904
9.	abiraterone:ab,ti,kw OR abretone:ab,ti,kw OR 'cb 7630':ab,ti,kw OR cb7630:ab,ti,kw OR yonsa:ab,ti,kw OR zyfiga:ab,ti,kw	8 322
10.	apalutamide:ab,ti,kw OR 'am 509':ab,ti,kw OR am509:ab,ti,kw OR erleada:ab,ti,kw	1 610
11.	darolutamide:ab,ti,kw OR nubega:ab,ti,kw OR 'odm 201':ab,ti,kw OR odm201:ab,ti,kw OR 'bay 1841788':ab,ti,kw OR bay1841788:ab,ti,kw	1 048
12.	enzalutamide:ab,ti,kw OR 'mdv 3100':ab,ti,kw OR mdv3100:ab,ti,kw OR xtandi:ab,ti,kw	8 470
13.	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	19 076
14.	'randomization'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR 'placebo'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti,kw OR 'controlled clinical trials':ab,ti,kw OR 'randomised controlled trial':ab,ti,kw OR 'randomized controlled trial':ab,ti,kw OR 'randomised controlled trials':ab,ti,kw OR 'randomized controlled trials':ab,ti,kw OR 'random?ed controlled trial':ab,ti,kw OR rct:ab,ti,kw OR ((random* NEAR/2 (alloca* OR assign* OR distribut* OR group*)):ab,ti,kw) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti,kw) OR placebo*:ab,ti,kw OR 'single blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp OR ('controlled study'/mj NOT 'case control study'/exp)	2 540 001
15.	#5 AND #7 AND #13 AND #14	3 956
16.	'case study'/exp OR 'case report'/exp OR 'abstract report'/exp OR 'editorial'/exp OR 'letter'/exp OR 'note'/exp OR 'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR editorial:it OR letter:it OR comment:it OR note:it	6 351 558
17.	'animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)	6 335 594
18.	(review:it OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti)	3 231 410
19.	#16 OR #17 OR #18	15 538 340
20.	#15 NOT #19	2 836
21.	#20 AND [12-12-2023]/sd	655

Data pierwotnego przeszukania: 22.07.2025 r.

Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 24.02.2026 r.

Tabela 63.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – przeszukanie na potrzeby przeprowadzenia NMA

Lp.	Zapytanie	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	9 101
2.	((hormon* OR androgen* OR castrat*) near/2 (respons* OR sensitiv* OR depend* OR naive)) ti,ab,kw	4 827
3.	((prostate OR prostatic) near/2 (cancer* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR carcinoma* OR malignan* OR adenocarcinom*)) ti,ab,kw	18 822
4.	(hspc OR hnpc OR adpc OR aspc OR cspc OR cnpc OR mhsoc OR mhnpc OR madpc OR maspc OR mcsoc OR mcnp) ti,ab,kw	677
5.	#1 OR #2 OR #3 OR #4	22 291
6.	(stage 3 OR stage 3c OR stage iic OR stage 3b OR stage iib OR "stage 4" OR "stage iv" OR metastas* OR advanc* OR unresect* OR nonresect* OR inoperable OR "un resect*" OR "un-resect*" OR "non resect*" OR "non-resect*" OR m1 OR "m 1") ti,ab,kw	187 799
7.	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	7 711
8.	((late* OR last) near/2 stag*) ti,ab,kw	2 857
9.	((non OR "not" OR un) near/2 (resect* OR opera*)) ti,ab,kw	5 101
10.	((("not" near/2 (amenabl* OR suit*)) near/2 (surg* OR opera*)) ti,ab,kw	344
11.	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	192 689
12.	#5 AND #11	9 187
13.	MeSH descriptor: [Abiraterone Acetate] explode all trees	246
14.	(abiraterone OR abretone OR "cb 7630" OR cb7630 OR yonsa OR zyiga) ti,ab,kw	1 390
15.	(apalutamide OR "am 509" OR am509 OR erleada) ti,ab,kw	387
16.	(darolutamide OR nubeqa OR "odm 201" OR odm201 OR "bay 1841788" OR bay1841788) ti,ab,kw	328
17.	(enzalutamide OR "mdv 3100" OR mdv3100 OR xtandi) ti,ab,kw	1 254
18.	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	2 445
19.	(((((("randomized controlled trial" OR (random*) OR (RCT) OR (((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR (single blind) OR (double blind) OR (triple blind) OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR (controlled clinical trial) OR (random* AND controlled AND study*)) OR (random* AND controlled AND trial*)) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*))))) AND #12))	1 813 877
20.	#12 AND #18	2 067
21.	#20 AND #19	2056
22.	#19 (with Cochrane Library publication date from Dec 2023 to present)	481

Data pierwotnego przeszukania: 22.07.2025 r.
Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 24.02.2026 r.

C.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 64.
Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)
Strony towarzystw naukowych		
American Society of Clinical Oncology (ASCO) (https://www.asco.org/)	darolutamide	24 (1)*
European Society for Medical Oncology (ESMO) (https://www.esmo.org/)	darolutamide	3 (0)

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania (liczba pozycji zakwalifikowanych)
American Urological Association (AUA) (https://www.auanet.org/)	darolutamide	101 (0)
European Association of Urology (EAU) Annual Congress (https://uroweb.org/)	darolutamide	10 (0)
UroToday (https://www.urotoday.com/)	darolutamide	714 (1) ^a
Strony urzędów		
EMA	darolutamide	1 (1)
FDA	darolutamide	30 (0)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków		
Bayer (https://www.bayer.com/)	darolutamide	246 (0)
Materiały dostarczone przez Zamawiającego	darolutamide	5
Data przeszukania: 06.08.2025		
Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 24.02.2026 r.		

a) Morgans 2025 – odnaleziono abstrakt konferencyjny ze strony ASCO oraz prezentację konferencyjną ze strony UroToday.

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

Tabela 65.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Batra 2021	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono badań dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	J Geriatr Oncol. 2021 Jun;12(5):687-695.
2.	Crawford 2018	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	J Urol. 2018 Nov;200(5):956-966.
3.	Crawford 2020	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Cancer Manag Res. 2020 Jul 13;12:5667-5676.
4.	Drago 2020	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono badań dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	J Natl Cancer Inst. 2021 113(5): dja134.
5.	Gangwish 2023	Populacja	Badanie retrospektywne, w którym wyniki przedstawiono łącznie dla populacji pacjentów z HSPC i CRPC.	Urology. 2023 Jan 2:S0090-4295(22)01099-8.
6.	Ong 2023	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie uwzględniono badań dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	BMC Urol. 2023 Jan 6;23(1):4.
7.	Orme 2022	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Oncologist. 2022 Mar 4;27(2):110-124.
8.	Pyrgidis 2021	Populacja	Przegląd systematyczny, w którym nie przedstawiono wyników dla ocenianej interwencji w populacji docelowej.	Hormones (Athens). 2021 Mar;20(1):73-84.
9.	EUCTR2021-003542-21-FR-2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia. Wpis do rejestru dot. badania RCT ALADDIN.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003542-21-FR .

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
10.	EUCTR2022-002431-53-FR 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia. Wpis do rejestru dot. badania RCT DARIUS.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-002431-53-FR .
11.	Hoeh 2023	Interwencja	Brak ocenianej interwencji DAR+ADT.	Eur Urol Focus. 2023 Sep;9(5):838-842.
12.	Matsukawa 2025	Interwencja	Brak ocenianej interwencji DAR+ADT.	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2025 Jun;28(2):298-308.
13.	Morgans 2024	Interwencja	Brak ocenianej interwencji DAR+ADT.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:118.
14.	Naqvi 2024	Interwencja	Brak ocenianej interwencji DAR+ADT.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:184.
15.	Raval 2025	Interwencja	Brak ocenianej interwencji DAR+ADT.	JCO Oncol Pract. 2025 Feb 7:OP2400690.
16.	Lowentritt 2024	Punkty końcowe	Brak raportowanych punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla podgrupy DAR+ADT.	Journal of Urology. 2024;211:e1007-e1008.
17.	Lowentritt 2025	Punkty końcowe	Brak raportowanych punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla podgrupy DAR+ADT.	Urol Pract. 2025 May 28:101097UPJ00000000000000841.
18.	Matsukawa 2024	Punkty końcowe	Brak raportowanych punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla podgrupy DAR+ADT.	European Urology. 2024;85:S1574-S1575.
19.	Mir 2024	Punkty końcowe	Brak raportowanych punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla podgrupy DAR+ADT.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:113.
20.	NA 2021	Punkty końcowe	Brak raportowanych punktów końcowych.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916613?term=NCT04916613&rank=1
21.	Saad F 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do publikacji głównej badania ARANOTE.	Annals of oncology. 2024;35:S1257-S1258.
22.	Shore 2023	Punkty końcowe	Brak raportowanych punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla podgrupy DAR+ADT.	Journal of Clinical Oncology. 2023;41:TPS5112.
23.	Singh 2025	Punkty końcowe	Brak raportowanych punktów końcowych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla podgrupy DAR+ADT.	Clinical Oncology. 2025;38:8.
24.	Wallis 2025	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do publikacji głównej badania ARANOTE.	Eur Urol Oncol. 2025 Apr 30:S2588-9311(25)00053-7.
25.	Hussain 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	JAMA Oncol. 2024 Jun 1;10(6):807-820.
26.	Jazayeri 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Curr Opin Urol. 2022 May 1;32(3):283-291.
27.	Jojo 2025	Metodyka	Badanie RWD przeprowadzone w populacji ≤10 pacjentów.	American Journal of Health-System Pharmacy. 2025;82:S141-S142.
28.	McDonald 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Curr Opin Support Palliat Care. 2022 Dec 1;16(4):234-239.
29.	Merseburger 2022	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Dtsch Arztebl Int. 2022 Sep 16;119(37):622-632.
30.	Swami 2020	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne.	Trends Cancer. 2020 Aug;6(8):702-715.
31.	Arevalo 2023	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane jako abstrakt konferencyjny. Brak informacji na temat dawkowania darolutamidu.	European Urology Open Science. 2023;57:S179.
32.	Chen 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako doniesienie konferencyjne.	Value in Health. 2024;27:S24.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
33.	CTRI/2021/03/032172 2021	Typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/03/032172 . 2021
34.	EUCTR2015-002590-38-NL 2016	Typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002590-38-NL . 2016
35.	EUCTR2020-003093-48-LV 2020	Typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003093-48-LV . 2020
36.	EUCTR2022-000082-41-ES 2022	Typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2022-000082-41-ES . 2022
37.	Gomez Rivas 2025	Typ publikacji	Komentarz.	Eur Urol. 2025 Apr 23;S0302-2838(25)00208-8.
38.	Haider 2020	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2020;16:121.
39.	Joyce 2022	Typ publikacji	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Urology. 2022;207:e457.
40.	Kp H 2022	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2022;40:6_suppl.TPS200.
41.	Marandino 2020	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Annals of Oncology. 2020;31:S539-S540.
42.	Naqvi 2025	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt.	Journal of Clinical Oncology. 2025;43:184
43.	NCT04736199 2021	Typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04736199 . 2021
44.	NCT05116475 2021	Typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05116475 . 2021
45.	PER-110-20 2021	Typ publikacji	Wpis do rejestru, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-110-20 . 2021
46.	Shore 2022	Typ publikacji	Badanie obserwacyjne opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:403.
47.	Shore 2022	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of Clinical Oncology. 2022;40:TPS5111.
48.	Tombal BF 2018	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2018;36: 6_suppl.TPS406.
49.	Turco 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany jako abstrakt.	Journal of Clinical Oncology. 2024;42:E17111
50.	Vignani 2020	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w formie abstraktu konferencyjnego.	Tumori. 2020;106:138.
51.	Afferi 2023	Inne	Przegląd systematyczny przeprowadzony przed publikacją wyników badania ARANOTE. Nie uwzględniono badań dla wskazania ocenianego w niniejszej analizie.	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023 Apr 13. doi: 10.1038/s41391-023-00668-0.
52.	Matsukawa 2025	Inne	Przegląd systematyczny przeprowadzony przed publikacją wyników badania ARANOTE. Nie uwzględniono badań dla wskazania ocenianego w niniejszej analizie.	Clin Genitourin Cancer. 2025 Feb;23(1):102251.
53.	McKay 2025	Inne	Informacja dot. badania w toku – ARASEC, brak wyników.	Future Oncol. 2025 May;21(11):1365-1375.
54.	Mitsogianni 2023	Inne	Przegląd przeprowadzony przed publikacją wyników badania ARANOTE. Nie uwzględniono badań dla wskazania ocenianego w niniejszej analizie.	Expert Opin Pharmacother. 2023 Aug 7;1-10. doi: 10.1080/14656566.2023.2244415.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
55.	NA 2024	Inne	Wpis do rejestru. Brak wyników	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06334120?term=NCT06334120&rank=1 .
56.	Nowakowska 2023	Inne	Przegląd systematyczny przeprowadzony przed publikacją wyników badania ARANOTE. Nie uwzględniono badań dla wskazania ocenianego w niniejszej analizie.	JAMA Oncol. 2023 Jul 1;9(7):930-937.
57.	Wang 2024	Inne	Przegląd systematyczny przeprowadzony przed publikacją wyników badania ARANOTE. Nie uwzględniono badań dla wskazania ocenianego w niniejszej analizie.	Br J Cancer. 2024 Nov;131(8):1363-1377.
58.	Wang 2024	Inne	Przegląd systematyczny przeprowadzony przed publikacją wyników badania ARANOTE. Nie uwzględniono badań dla wskazania ocenianego w niniejszej analizie.	Asian J Androl. 2024 Jul 1;26(4):402-408.
59.	Zhou 2023	Inne	Przegląd systematyczny przeprowadzony przed publikacją wyników badania ARANOTE. Nie uwzględniono badań dla wskazania ocenianego w niniejszej analizie.	Acta Oncol. 2023 Sep;62(9):1083-1090.
60.	Xin 2025	Język	Publikacja w języku chińskim	Chinese Journal of Urology. 2025;46:188-191.
61.	Zhang 2020	Język	Publikacja w języku chińskim	Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology. 2020;26:364-368.
Brak dostępu				
1.	Jiang 2024	Brak dostępu	Brak dostępu do pełnego tekstu	Future Oncology 2024, 1–16. https://doi.org/10.2217/FON-2022-1114

Tabela 66.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – przeszukiwanie dla komparatorów (aktualizacja SLR Zamawiającego)

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	Bossi 2024	Interwencja	Brak możliwości wydzielenia wyników dla grupy bez DOC (porównanie ADT+DOC vs ABI+ADT+DOC).	Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2065-2076. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01865-8.
2.	Bossi A 2023	Interwencja	Brak możliwości wydzielenia wyników dla grupy bez DOC (porównanie ADT+DOC vs ABI+ADT+DOC).	Journal of clinical oncology. 2023;41(17 suppl.):LBA5000.
3.	NA 2013	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia, obejmująca terapię skojarzoną z DOC i lub RTH (badanie PEACE-1: ABI+ADT+DOC+RTH vs ADT+DOC+RTH)	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01957436
4.	NA 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia, obejmująca monoterapię ENZ (ENZ vs ADT).	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02278185
5.	NA 2020	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia, brak skojarzenia z terapią ADT (APA vs ENZ).	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04409288
6.	Conduit 2025	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (SNA+ADT).	Future Oncol. 2025 Mar;21(6):627-636.
7.	Horvath 2023	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (SNA+ADT).	Annals of oncology. 2023;34:S968-S969.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
8.	Lin 2025	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (SNA+ADT).	Ann Oncol. 2025 36(9):1068-1077. doi: 10.1016/j.annonc.2025.05.529.
9.	Mc Laughlin 2024	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (SNA+ADT).	Journal of clinical oncology. 2024;42(16 suppl.):5079.
10.	NA 2014	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (SNA+ADT).	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02058706
11.	NA 2023	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (ABI+ADT+DOC vs ABI+ADT).	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06060587 .
12.	NCT06320067	Komparator	Dodatkowe ramiona do badania STAMPEDE-2, niespełniające kryteriów dla komparatora (SBRT oraz PSMA-Lutetium).	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06320067 .
13.	NCT06378866	Komparator	Niezgodny z kryteriami włączenia (SBRT+ADT vs SBRT).	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06378866 .
14.	Park 2025	Komparator	Badanie oceniające terapię trójelementową względem terapii dwuelementowej, gdzie pacjenci mogli przyjmować APA, ABI lub ENZ w ramach jednego ramienia. Brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2025;43(5 suppl):TPS276.
15.	Agarwal N 2024	Metodyka	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, zawierająca ekstrapolację wyników OS powyżej okresu obserwacji (FU 71,8 mies.).	Journal of clinical oncology. 2024;42(4 suppl.):223.
16.	Agarwal 2021	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of Urology. 2021;206:914-922.
17.	Armstrong 2020	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (abstrakt konferencyjny).	Urology annals. 2020;12:S30.
18.	Armstrong 2021	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy	Journal of Urology. 2021;205:1361-1371.
19.	Armstrong 2023	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy	Eur Urol. 2023 Aug;84(2):229-241. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.002.
20.	Azad 2025	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (analiza post hoc).	JAMA Netw Open. 2025 May 1;8(5):e258751. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.8751.
21.	Azad 2025	Punkty końcowe	Abstrakt konferencyjny z wstępnymi wynikami badania LIBERTAS, brak punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of clinical oncology. 2025;43(5 suppl.):147
22.	Azad 2025	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (abstrakt konferencyjny).	Journal of clinical oncology. 2025;43(5 suppl.):165.
23.	Chowdhury 2023	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (analiza post hoc).	Ann Oncol. 2023 May;34(5):477-485. doi: 10.1016/j.annonc.2023.02.009.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
24.	Chowdhury 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Future Oncol. 2024 Mar;20(10):563-578. doi: 10.2217/fo-2023-0649.
25.	Chung 2023	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Asian J Androl. 2023 Nov 1;25(6):653-661. doi: 10.4103/aja202320.
26.	Ferrario 2019	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Canadian urological association journal. 2019;13:S120.
27.	Fukuokaya 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (analiza indywidualnych danych pacjentów).	JAMA Netw Open. 2024 4;7(3):e242467. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.2467.
28.	Fukuokaya 2025	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (analiza indywidualnych danych pacjentów).	Eur Urol Oncol. 2025 Apr;8(2):263-269. doi: 10.1016/j.euo.2024.04.009.
29.	Fukuokaya 2025	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (analiza indywidualnych danych pacjentów).	Cancer. 2025 Apr 1;131(7):e35819. doi: 10.1002/cncr.35819.
30.	Gomez-Veiga 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (analiza post hoc).	Eur Urol Oncol. 2024 Aug;7(4):860-869. doi: 10.1016/j.euo.2023.11.012.
31.	ISRCTN66357938	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE-2, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN66357938 .
32.	Jones 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE-2, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy (abstrakt konferencyjny).	European urology. 2024;85:S1583.
33.	Merseburger 2023	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Annals of Oncology. 2023;34:S965-S966.
34.	Merseburger 2023	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Eur J Cancer. 2023;193:113290. doi: 10.1016/j.ejca.2023.113290.
35.	Merseburger 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	BJU Int. 2024;134(6):982-991. doi: 10.1111/bju.16449.
36.	Parry 2023	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE-2, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Res Sq [Preprint]. 2023 Feb 8;rs.3.rs-2488586. doi: 10.21203/rs.3.rs-2488586/v1.
37.	Roy 2023	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023 Mar;26(1):96-104. doi: 10.1038/s41391-022-00529-2.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
			punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	
38.	Roy 2023	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of clinical oncology. 2023;41:5069.
39.	Roy 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	J Urol. 2024 Nov;212(5):672-681. doi: 10.1097/JU.0000000000004158. Epub 2024 Jul 26.
40.	Roy 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Journal of clinical oncology. 2024;42(4 suppl.):126
41.	Roy 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania LATITUDE, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	European Journal of Cancer 199 (2024) 113348.
42.	Sharifi 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania ARCHES, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Cell Rep Med. 2024 Aug 20;5(8):101644. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101644.
43.	Sharifi 2025	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania STAMPEDE-2, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023 Mar;26(1):96-104. doi: 10.1038/s41391-022-00529-2.
44.	Ye 2025	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania TITAN, brak dodatkowych punktów końcowych istotnych z punktu widzenia analizy.	Int J Urol. 2025 Feb;32(2):164-172. doi: 10.1111/iju.15615.
45.	NA 2022	Typ badania	Badanie w toku APPROACH, brak wyników.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT05649943 .
46.	NA 2023	Typ badania	Badanie w toku - LIBERTAS, brak wyników.	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05884398 .
47.	NCT06838520	Typ badania	Badanie obserwacyjne.	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06838520 .
48.	Roy 2023	Typ badania	Badanie mające na celu walidację modelu, na podstawie danych z badania LATITUDE.	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2023 Mar;26(1):119-125. doi: 10.1038/s41391-022-00560-3.
49.	Azad 2024	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2024;42(16 suppl.):TPS5119.
50.	Azad 2024	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2024;42(4 suppl.):TPS236
51.	CTIS2022-502373-42-00	Typ publikacji	Protokół badania SPARKLE, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2022-502373-42-00 .
52.	CTIS2023-506698-36-00	Typ publikacji	Protokół badania, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-506698-36-00 .
53.	CTIS2023-508607-20-00	Typ publikacji	Protokół badania TITAN, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-508607-20-00 .
54.	Guadalupi 2023	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu, brak wyników.	Journal of clinical oncology. 2023;41:TPS5115.
55.	Howlett 2024	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny informujący o badaniu STAMPEDE-2, brak wyników.	Annals of oncology. 2024;35:S998-S999.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
56.	NA 2019	Typ publikacji	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i rejestru.	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04076059
57.	NL-OMON44898	Typ publikacji	Rejestr badania LATITUDE, brak wyników.	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44898
58.	Rivas 2025	Typ publikacji	Odpowiedź do wydawcy (brak dodatkowych danych).	Eur Urol. 2025;Apr 23:S0302-2838(25)00208-8. doi:10.1016/j.eururo.2025.04.007
59.	Ye 2024	Typ publikacji	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i rejestru.	Annals of oncology. 2024;35:S1534-S1535.
60.	Zhou 2023	Typ publikacji	Badanie opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych i rejestru.	Annals of oncology. 2023;34:S971.
61.	Merseburger 2024	Język	Publikacja w języku rosyjskim.	Onkourologiya. 2024;20:79-93.
62.	Lin 2025	Inne	Duplikat.	Ann Oncol. 2025 20:S0923-7534(25)00732-X. doi: 10.1016/j.annonc.2025.05.529.
63.	NA 2021	Inne	Uwzględnione w przeszukaniu dla interwencji DAR	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04736199
64.	NA 2021	Inne	Uwzględnione w przeszukaniu dla interwencji DAR	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04916613
65.	Sweeney 2023	Inne	Publikacja uwzględniona w pierwotnym NMA	Lancet Oncol. 2023 Apr;24(4):323-334. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00063-3.

SBRT – radioterapia stereotaktyczna (ang. stereotactic body radiation therapy); SNA – standardowy niesteroidowy androgen (ang. standard non-steroidal androgen)

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka włączonych badań

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

Tabela 67.
Charakterystyka badania ARANOTE [16]

ARANOTE [16]
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa DAR w skojarzeniu z ADT w porównaniu do terapii PLC+ADT u dorosłych mężczyzn z mHSPC
Analiza podstawowa: mediana okresu obserwacji 25,3 mies. w grupie interwencji oraz 25,0 mies. w grupie komparatora (punkt odcięcia zbierania danych: 07.06.2024 r.) Ostateczna analiza dla OS: (punkt odcięcia zbierania danych: 10.01.2025 r.)
Kryteria włączenia
1. Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu klinicznym; 2. Mężczyźni w wieku ≥ 18 lat; 3. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak stercza; 4. Udokumentowana w badaniach obrazowych obecność przerzutów (zmiany wykryte w scyntygrafii kości, tomografii komputerowej lub magnetycznym rezonansie jądrowym) potwierdzona w procesie centralnej oceny radiologicznej. Choroba przerzutowa zdefiniowana jako zmiany złośliwe w badaniu scyntygrafii kości lub w mierzalnych węzłach chłonnych powyżej rozwidlenia aorty lub zmiany w tkankach miękkich lub trzewnych zgodnie z kryteriami RECIST v1.1; 5. Rozpoczęcie terapii ADT (agonistami lub antagonistami LHRH lub orchidektomia) w skojarzeniu z lub bez terapii antyandrogenowej lekami pierwszej generacji, nie wcześniej niż 12 tyg. przed randomizacją. U pacjentów leczonych agonistami LHRH rekomendowano leczenie w skojarzeniu z antyandrogenami pierwszej generacji przez ≥ 14 dni przed randomizacją. Wymagano zakończenia terapii antyandrogenowej pierwszej generacji ≥ 1 dzień przed randomizacją; 6. Stopień sprawności 0–2 w skali ECOG; 7. Stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dL, bezwzględna liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/L$ (bez stosowania czynników wzrostu w czasie 4 tyg., ani transfuzji krwi w ciągu 7 dni przed pobraniem próbek krwi na potrzeby oznaczeń laboratoryjnych na etapie skriningu); 8. Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek; 9. Wartości ALT i AST $\leq 1,5$x powyżej górnej granicy normy (GGN), bilirubina całkowita $\leq 1,5$x GGN oraz kreatynina $\leq 2,0$ x GGN w badaniach krwi wykonanych w trakcie skriningu (w przypadku Kanady wartości ALT i AST $\leq 1,5$x GGN oraz bilirubina całkowita $\leq 1,5$x GGN); 10. Zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji (dotyczy również partnerek z potencjałem rozrodczym) oraz powstrzymanie się od dawstwa nasienia na czas trwania badania i przez 4 tyg. po zakończeniu terapii DAR; 11. W przypadku Kanady: przesączanie kłębuszkowe oszacowane metodą CKD-EPI (eGFR) ≥ 30 mL/min/1,73 m².
Kryteria wykluczenia
1. Przerzuty ograniczone do regionalnych węzłów chłonnych; 2. „Superscan” w scyntygrafii kości charakteryzujący się intensywnym pochłanianiem środka kontrastowego, świadczący o wielu rozsianych przerzutach; 3. Uprzednia terapia ARPI lub CTH z powodu raka gruczołu krokowego; 4. Wynik badania histopatologicznego wskazujący na raka gruczołu krokowego o typie drobnokomórkowym, przewodowym lub neuroendokrynnym; 5. Przerzuty do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych (przy czym tomografię komputerową lub magnetyczny rezonans jądrowy mózgu należy wykonać jedynie w przypadku obecności objawów); 6. Uprzednia terapia;

ARANOTE [16]

- agonistami lub antagonistami LHRH rozpoczęta >12 tyg. przed randomizacją (z wyjątkiem terapii neoadiuwantowej i/lub adiuwantowej trwającej ≤24 mies. i zakończonej ≥12 mies. przed randomizacją);
 - inhibitorami receptorów androgenowych drugiej generacji (enzalutamidem, darolutamidem, apalutamidem) lub innymi inhibitorami receptorów androgenowych w trakcie badań;
 - inhibitorami cytochromu P450 (CYP) 17 (takimi jak octan abirateronu lub ketokonazol p.o.) z powodu raka gruczołu krokowego;
 - chemioterapia (w tym terapia docetakselem) lub immunoterapia z powodu raka gruczołu krokowego;
 - glikokortykoidami (stosowanymi systemowo w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu na dobę);
 - radiofarmaceutykami;
 - stosowanie innych terapii z powodu raka gruczołu krokowego (z wyjątkiem leczenia miejscowego i ADT);
- Przebyta RTH (napromieniowanie wiązką zewnętrzną lub brachyterapia) w czasie 2 tyg. przed randomizacją;
 - Rozpoznana nadwrażliwość na badany lek, na leki z grupy, do której należy badany lek lub na którykolwiek ze składników leków przyjmowanych w ramach badania;
 - Przeciwwskazania zarówno do przeprowadzenia tomografii komputerowej jak i rezonansu magnetycznego z kontrastem;
 - Nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem odpowiednio leczonego raka podstawokomórkowego lub płaskonabłonkowego skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub jakiegokolwiek innej zmiany nowotworowej *in situ* w całkowitej remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją;
 - Aktywne wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, wykrywalne zakażenie HIV lub przewlekła choroba wątroby wymagająca leczenia (przeprowadzenie testów celem wykrycia wirusa nie było wymagane o ile lokalne regulacje nie obowiązywały do ich wykonania);
 - Udar, zawał, ciężka/niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych/obwodowych, zastoinowa niewydolność serca klasy III lub IV w skali NYHA w czasie 6 mies. przed randomizacją;
 - Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze ≥160 mmHg lub rozkurczowe ≥100 mmHg);
 - Zaburzenia żółdkowo-jelitowe lub przebyty zabieg, który w ocenie badacza może znacząco wpływać na wchłanianie leku;
 - Terapia lekiem w fazie badań w okresie 28 dni przed randomizacją lub 5 okresów półtrwania (w zależności, który okres jest dłuższy) lub uczestnictwo w innym badaniu z lekiem eksperymentalnym;
 - Inne ciężkie lub niestabilizowane choroby, stany psychologiczne lub okoliczności społeczne które w ocenie badacza mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta lub na przestrzeganie procedur przewidzianych w ramach badania;
 - Niezdolność do polykania leków przyjmowanych p.o.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- rPFS zgodnie z kryteriami RECIST v1.1 (przerzuty w tkankach miękkich) oraz PCWG 3 (przerzuty do kości).

Pozostałe PK:

- OS;
- czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej;
- czas do progresji do CRPC;
- czas do progresji PSA;
- niewykrywalny PSA (<0,2 ng/mL);
- czas do wystąpienia progresji bólu;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	DAR+ADT	PLC+ADT
Liczba pacjentów	446	223
Wiek [lata], mediana (zakres)	70 (43–93)	70 (45–91)
Region, n (%)	Azja	63 (28,3)
	Ameryka Łacińska	72 (32,3)
	Europa i pozostałe	88 (39,5)
Rasa, etniczność, n (%)	Biała	125 (56,1)
	Azjatycka	65 (29,1)
	Czarna	24 (10,8)
	Inna	9 (4,0)
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	Rozpoznane de novo ^a	168 (75,3)
	Nawrotowe ^b	45 (20,2)
	Brak danych	10 (4,5)
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	Do węzłów chłonnych	10 (4,5)

ARANOTE [16]			
	Do kości z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych	344 (77,1)	171 (76,7)
	Trzewne z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych i/lub kości	85 (19,1)	42 (18,8)
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)		80 (17,9)	40 (17,9)
Wynik oceny różnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	<8	122 (27,4)	67 (30,0)
	≥8	311 (69,7)	146 (65,5)
	Brak danych	13 (2,9)	10 (4,5)
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		21,4 (0,02–15 915)	21,2 (0,02–8 533)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		132,7 (34–4 286)	147,0 (36–3 764)
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	235 (52,7)	98 (43,9)
	1	199 (44,6)	117 (52,5)
	2	12 (2,7)	8 (3,6)
Obciążenie przerzutami, n (%)	Wysoka*	315 (70,6)	157 (70,4)
	Niska	131 (29,4)	66 (29,6)
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)		53 (11,9)	27 (12,1)
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)		0 (0)	0 (0)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy w stosunku 2:1	
DAR+ADT vs PLC+ADT			
Grupa DAR+ADT:			
DAR p.o. w dawce 600 mg BID w skojarzeniu z ADT			
Grupa PLC+ADT:			
PLC podawane p.o. BID oraz ADT			
Schemat leczenia	Leczenie kontynuowano do momentu:		
	•wystąpienia radiologicznej progresji choroby, •wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, •rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej, •decyzji pacjenta lub lekarza o przerwaniu leczenia, •przerwania leczenia w ramach badania na okres >28 kolejnych dni.		
	Zgodnie z protokołem badania leczenia mogło zostać przerwane lub dawka leku mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia klinicznie istotnej toksyczności. Jeżeli u pacjenta wystąpiło AE w stopniu ≥3 leczenie było przerwane do momentu ustąpienia AE do stopnia ≤2. Pacjent, u którego AE ustąpiło w wymaganym stopniu mógł ponownie otrzymać terapię w niższej dawce (300 mg BID). Dawkowanie badanego leku <300 mg BID nie było dopuszczane.		
Po pierwotnej analizie rPFS, po odśledzeniu badania, pacjentom otrzymującym placebo zaproponowano leczenie DAR w otwartej fazie (opcja cross-over). Spośród 63 pacjentów nadal otrzymujących PLC w momencie odcięcia danych dla analizy pierwotnej, 60 (95%) przeszło na leczenie DAR. Punkt odcięcia danych dla ostatecznej analizy OS przypadł na 10 stycznia 2025 r. Analiza OS nie została skorygowana o zakłócające efekty cross-over.			
Kointerwencje		Dopuszczalne terapie obejmowały m.in.: leczenie przeciwbólowe, RTH paliatywną, szczepionki przeciw COVID-19 i grypie, interwencję chirurgiczną, leczenie osteoporozy.	
Czas trwania leczenia [mies.], mediana		24,2 mies.	17,3 mies.
Okres obserwacji [mies.], mediana		25,3 mies.	25,0 mies.

ARANOTE [16]		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem obecności przerzutów trzewnych (obecne vs brak) oraz względem uprzedniej terapii miejscowej (TAK vs NIE).	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IWRS (ang. <i>Interactive Web Response System</i>)	
Zaslepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania, n/N (%)	DAR+ADT	PLC+ADT
	3/446 (0,7) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 203/443 (45,8) zaprzestano terapii: • radiologiczna progresja choroby – 80 (18,1) • kliniczna progresja choroby – 40 (9,0) • wycofanie zgody na udział w badaniu – 34 (7,7) • AE – 28 (6,3) • zgon – 9 (2,0) • decyzja lekarza – 5 (1,1) • inne^a – 7 (1,6)	0/223 (0) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 160/223 (71,7) zaprzestano terapii: • radiologiczna progresja choroby – 69 (30,9) • kliniczna progresja choroby – 32 (14,3) • wycofanie zgody na udział w badaniu – 22 (9,9) • AE – 22 (9,9) • zgon – 3 (1,3) • decyzja lekarza – 9 (4,0) • inne^a – 3 (1,3)
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 27.0; NCI-CTCAE v5.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	<u>Skuteczność</u> : ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i byli oceniani zgodnie z grupą, do której byli pierwotnie przydzieleni) <u>Bezpieczeństwo</u> : mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, otrzymali ≥ 1 dawkę leku i byli ocenieni w grupie, zgodnie z przyjętą interwencją)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Brazylia, Chiny, Chile, Hiszpania, Indie, Kanada, Litwa, Łotwa, Nowa Zelandia Peru, Południowa Afryka, Rosja Taiwan, Ukraina)	
Sponsor badania	Bayer, Orion Pharma	

a) Nowotwór *de novo* definiowany w stadium IVB w momencie diagnozy;

b) Naważenie choroby definiowany w stadiach od I do IVA;

c) Obciążenie przerzutami zgodnie z kryteriami z badania CHAARTED, tj. obecność przerzutów trzewnych i/lub ≥ 4 przerzutów do kości, z ≥ 1 przerzutem poza trzonami kręgów i miednic;

d) W tym wymagana przerwa w przyjmowaniu badanego leku trwająca dłużej niż dozwolona w protokole badania, rozpoznanie innego, pierwotnego nowotworu złośliwego, niestosowanie się do zaleceń, dodatkowe, utrata z FU i inne.

D.2. Badania dla komparatorów

D.2.1. TITAN

Tabela 68.
Charakterystyka badania TITAN [35–38]

TITAN [35–38]	
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa APA w skojarzeniu z ADT w porównaniu do terapii PLC+ADT u dorosłych mężczyzn z mHSPC.	
Kryteria włączenia	
1. Mężczyźni w wieku ≥ 18 r.z.; 2. Diagnoza gruczolakoraka stercza, potwierdzona przez badacza; 3. Choroba przerzutowa potwierdzona obecnością ≥ 1 zmiany w kościach w badaniu scyntygrafii kości. U pacjentów z pojedynczą zmianą kostną wymagana weryfikacja obecności przerzutu za pomocą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego; 4. Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG; 5. Rozpoczęcie terapii ADT (kastacja farmakologiczna lub chirurgiczna) co najmniej 14 dni przed randomizacją. U pacjentów leczonych agonistami LHRH w ciągu 28 dni przed randomizacją, wymagane jest jednoczesne stosowanie antyandrogenu pierwszej generacji przez co najmniej 14 dni przed randomizacją; terapia antyandrogenowa pierwszej generacji musi zostać zakończona przed randomizacją; 6. Pacjenci, którzy otrzymali wcześniej leczenie DOC: • maksymalnie 6 cykli terapii DOC w terapii mHSPC; • ostatnia dawka DOC przyjęta nie później niż 2 miesiące przed randomizacją; • odpowiedź na leczenie DOC na poziomie stabilizacji choroby lub lepszej (zgodnie z oceną badacza na podstawie badań obrazowych i poziomu PSA) przed randomizacją; 7. Zdolność do połykania tabletek leku w całości; 8. Zgoda na stosowanie prezerwatyw (nawet u mężczyzn po wazektomii) podczas aktywności seksualnej w trakcie przyjmowania badanego leku oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki, a także wstrzymanie się od dawstwa nasienia na czas trwania badania oraz 3 miesiące po jego zakończeniu; 9. Podpisanie formularza świadomej zgody (ICF), w celu potwierdzenia celu i procedur wymaganych w badaniu oraz chęci udziału w badaniu; 10. Stosowanie innych dozwolonych terapii w mHSPC: a. maksymalnie jeden cykl radioterapii lub interwencji chirurgicznej; radioterapia zmian przerzutowych musi zostać zakończona przed randomizacją; b. terapia ADT ≤ 6 miesięcy; 11. Dopuszczalne wcześniejsze leczenie raka prostaty ograniczonego do narządu (wszystkie terapie muszą być zakończone co najmniej rok przed randomizacją): • ≤ 3 lata całkowitego leczenia ADT; • wszystkie inne formy leczenia, w tym radioterapia, prostatektomia, limfadenektomia oraz terapie systemowe.	
Kryteria wykluczenia	
1. Wynik badania patologicznego wskazujący na raka gruczołu krokowego o typie drobnokomórkowym, przewodowym lub neuroendokrynnym; 2. Przerzuty do mózgu; 3. Przerzuty obecne tylko w węzłach chłonnych lub tylko przerzuty trzewne; 4. Nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem podstawnomórkowego lub płaskonabłonkowego raka skóry, powierzchniowego raka pęcherza moczowego lub jakiegokolwiek innej zmiany nowotworowej in situ w całkowitej remisji) w ciągu 5 lat przed randomizacją; 5. Wartości wyników laboratoryjnych podczas screeningu: • stężenie hemoglobiny $< 9,0$ g/dL; • bezwzględna liczba neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$; • liczba płytek krwi $< 100 \times 10^9/L$; • d) bilirubina całkowita $> 1,5$ z GGN (górną granicy normy) - • e) ALT i AST $> 2,5$ x GGN, • f) kreatynina w surowicy > 2 x GGN, • g) albumina w surowicy $< 3,0$ g/dL; 6. Wcześniejsze leczenie inhibitorami receptorów androgenowych drugiej generacji, inhibitorami enzymu CYP17 (np. octanem abirateronu), immunoterapią, radiofarmaceutykami lub innymi lekami w terapii raka prostaty, z wyjątkiem tych wymienionych w kryteriach włączenia;	

TITAN [35–38]

7. Wcześniejsze stosowanie bisfosfonianu lub denosumabu w terapii przerzutów do kości ≤ 28 dni przed randomizacją;
8. Leki obniżające próg drgawkowy muszą zostać odstawione lub zastąpione ≥ 28 dni przed randomizacją;
9. Przyjmowanie innych eksperymentalnych środków terapeutycznych, produktów krwiopochodnych, czynników wzrostu lub przebiecie inwazyjnej procedury chirurgicznej (z wyjątkiem kastracji chirurgicznej) ≤ 28 dni przed randomizacją lub aktualne uczestnictwo w badaniu klinicznym z użyciem leku eksperymentalnego;
10. Leczenie w przeszłości lub obecnie lekami przeciwpadaczkowymi w terapii napadów padaczkowych. Historia napadów padaczkowych lub stanów mogących predysponować do wystąpienia drgawek w wywiadzie (w tym m.in. przeżyty udar mózgu, przemijający atak niedokrwienności, utrata przytomności w ciągu 1 roku przed randomizacją, malformacje tętniczo-żylny mózgu, wewnątrzczaszkowe zmiany, takie jak nerwiaki osłonkowe lub oponiaki, powodujące obrzęk lub efekt masy);
11. Potwierdzenie któregośkolwiek z poniższych stanów:
 - ciężka/niestabilna dławica piersiowa, zawał serca, objawowa zastoinowa niewydolność serca, niekontrolowane ciśnienie tętnicze, klinicznie istotne tętnicze lub żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zatorowość płucna) lub klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca w okresie ≤ 6 miesięcy przed randomizacją;
 - zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływające na wchłanianie;
 - aktywna infekcja wymagająca leczenia systemowego, taka jak zakażenie wirusem HIV;
 - aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby; wodobrzusze lub zaburzenia krzepnięcia wtórne do niewydolności wątroby;
12. Znane alergie, nadwrażliwość lub nietolerancja apalutamidu lub substancji pomocniczych;
13. Jakikolwiek stan lub sytuacja uniemożliwiająca zdaniem badacza udział w badaniu.

Oceniane punkty końcowe
I-rzędowe PK:

- rPFS

OS
Pozostałe PK:

- czas do progresji bólu;
- czas do wystąpienia zdarzenia kostnego;
- czas do rozpoczęcia przewlekłej terapii opioidami;
- czas do rozpoczęcia chemioterapii;
- czas do progresji PSA;
- czas do objawowej progresji miejscowej;
- markery odpowiedzi na leczenie APA;
- PFS2;
- czas do pogorszenia stanu sprawności wg skali ECOG;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		APA+ADT	PLC+ADT	
Liczba pacjentów		525	527	
Wiek [lata], mediana (zakres)		69 (45-94)	68 (43-90)	
Azja		bd	bd	
Region, n (%)	Unia Europejska i Ameryka Północna	173 (33,0)	173 (32,8)	
	Reszta świata	352 (67,0)	354 (67,2)	
	Biała	354 (67,4)	365 (69,3)	
Rasa, etniczność, n (%)	Azjatycka	119 (22,7)	110 (20,9)	
	Czarna lub Afroamerykanie	10 (1,9)	9 (1,7)	
	Rdzeni Amerykanie i rdzenni mieszkańcy Alaski	6 (1,1)	13 (2,5)	
	Inna	24 (4,6)	22 (4,2)	
	Wiele ras	1 (0,2)	0 (0)	
	Brak danych	11 (2,1)	8 (1,5)	
	Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	M1 - obecność przerzutów odległych	411 (78,3)	441 (83,7)

TITAN [35–38]			
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	M0 - brak przerzutów odległych	85 (16,2)	59 (11,2)
	MX - nie oceniono	29 (5,5)	27 (5,1)
	Do węzłów chłonnych	199 (37,9)	219 (41,6)
	Wyłącznie do kości	289 (55,0)	269 (51,0)
	Do kości z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych	527 (100)	525 (100)
	Trzewne z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych i/lub kości	56 (10,7)	72 (13,7)
	Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)	94 (17,9)	79 (15,0)
	Wynik oceny różnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)		
	<8	174 (33,1)	169 (32,1)
	≥8	351 (66,9)	358 (67,9)
Brak danych			
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		5,97 (0 - 2682)	4,02 (0 - 2229)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		98 (26-5193)	94 (32-3892)
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	328 (62,5)	348 (66,0)
	1	197 (37,5)	178 (33,8)
	2	0 (0)	1 (0,2)
Obciążenie przerzutami, n (%)	Wysoka	325 (61,9)	335 (63,6)
	Niska	200 (38,1)	192 (36,4)
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)		56 (10,7)	72 (13,7)
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)		58 (11,0)	55 (10,4)

Interwencja i komparator

Układ badania

Równoległy w stosunku 1:1

APA+ADT vs PLC+ADT

Grupa APA+ADT:

APA p.o. w dawce 240 mg QD w skojarzeniu z ADT (u pacjentów, którzy nie przeszli chirurgicznej kastracji dołączenie agonisty / antagonisty LHRH co najmniej 14 dni przed randomizacją; stosowanie przez cały czas badania)

Grupa PLC+ADT:

PLC podawane p.o. QD oraz ADT (u pacjentów, którzy nie przeszli chirurgicznej kastracji dołączenie agonisty / antagonisty LHRH co najmniej 14 dni przed randomizacją; stosowanie przez cały czas badania)

Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu:

Schemat leczenia

- klinicznej progresji choroby, definiowanej jako pogorszenie ogólnego stanu sprawności wg skali ECOG do stopnia 3 lub wyższego lub konieczność włączenia kolejnej terapii przeciwnowotworowej, lub konieczność radioterapii ognisk przerzutowych, lub konieczność przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego związanego z powikłaniami progresji mHSPC, lub konieczność przewlekłego stosowania opioidów,
- ponad 2 redukcji dawek z powodu działań niepożądanych 3 stopnia lub wyższego związanych z leczeniem,
- wystąpienia napadu drgawkowego jakiegokolwiek stopnia lub neurotoksyczności 4. stopnia,
- odłączenia (unblinding) przydziału do grupy z jakiegokolwiek przyczyny, poza rekomendacją IDMC,
- wycofania zgody na udział w badaniu klinicznym,
- decyzji badacza lub osoby wyznaczonej przez badacza o przerwaniu terapii w ramach badania,

TITAN [35–38]								
	• nieprzestrzegania przez pacjenta zaleceń dotyczących terapii.							
Kointerwencje	Dopuszczalne terapie obejmowały m.in.: • krótkotrwałe, przerywane stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych, • zabiegi chirurgiczne, takie jak przecewkowa resekcja stercza oraz zakładanie cewników w celu leczenia powikłań związanych z lokalną progresją choroby, • bisfosfoniany i denosumab, • konwencjonalne multivitaminy, suplementy seleniu i soi, • transfuzje krwi i hematopoetyczne czynniki wzrostu, • immunoglobuliny.							
Czas trwania leczenia [mies.], mediana	APA+ADT: pierwsza analiza (odcięcie danych: 23.11.2018 r.): 20,5 (14,9-24,7) miesiąca; finalna analiza (odcięcie danych: 07.09.2020 r.): 39,3 miesiąca; PLC+ADT: pierwsza analiza (odcięcie danych: 23.11.2018 r.): 18,3 (10,3-22,9) miesiąca; finalna analiza (odcięcie danych: 07.09.2020 r.): 20,2 miesiąca;							
Okres obserwacji [mies.], mediana (IQR)	pierwsza analiza (odcięcie danych: 23.11.2018 r.): 22,7 miesiąca finalna analiza (odcięcie danych: 07.09.2020 r.): 44,0 miesiąca							
Metodyka								
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA							
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem wyniku oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona (≤ 7 vs > 7), wcześniejszego stosowania DOC (tak vs nie) oraz regionu (Ameryka Północna i Unia Europejska vs inne kraje).							
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IWRS (ang. web response system)							
Zaslepienie	TAK, podwójne							
Utrata z badania, n/N (%)	<table><tr><th>APA+ADT:</th><th>PLC+ADT:</th><th>PLC+ADT → APA+ADT^a:</th></tr><tr><td>257/524 (49,0) zaprzeszło terapię, w tym: • Kliniczna progresja choroby: 138 (26,3) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 36 (6,9) • AE: 62 (11,8) • Zgon: 11 (2,1) • Decyzja badacza: 6 (1,1) • Naruszenie protokołu badania: 2 (0,4) • Inne: 2 (0,4) </td><td>319/319 (100) zaprzestowało terapię, w tym: • Kliniczna progresja choroby: 245 (76,8) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 37 (11,6) • AE: 19 (6,0) • Zgon: 13 (4,1) • Decyzja badacza: 4 (1,3) • Naruszenie protokołu badania: 1 (0,3) • Inne: 0 (0) </td><td>39/208 (18,8) zaprzestowało terapię w tym: • Kliniczna progresja choroby: 16 (7,7) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 7 (3,4) • AE: 16 (7,7) </td></tr></table>		APA+ADT:	PLC+ADT:	PLC+ADT → APA+ADT ^a :	257/524 (49,0) zaprzeszło terapię, w tym: • Kliniczna progresja choroby: 138 (26,3) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 36 (6,9) • AE: 62 (11,8) • Zgon: 11 (2,1) • Decyzja badacza: 6 (1,1) • Naruszenie protokołu badania: 2 (0,4) • Inne: 2 (0,4)	319/319 (100) zaprzestowało terapię, w tym: • Kliniczna progresja choroby: 245 (76,8) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 37 (11,6) • AE: 19 (6,0) • Zgon: 13 (4,1) • Decyzja badacza: 4 (1,3) • Naruszenie protokołu badania: 1 (0,3) • Inne: 0 (0)	39/208 (18,8) zaprzestowało terapię w tym: • Kliniczna progresja choroby: 16 (7,7) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 7 (3,4) • AE: 16 (7,7)
APA+ADT:	PLC+ADT:	PLC+ADT → APA+ADT ^a :						
257/524 (49,0) zaprzeszło terapię, w tym: • Kliniczna progresja choroby: 138 (26,3) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 36 (6,9) • AE: 62 (11,8) • Zgon: 11 (2,1) • Decyzja badacza: 6 (1,1) • Naruszenie protokołu badania: 2 (0,4) • Inne: 2 (0,4)	319/319 (100) zaprzestowało terapię, w tym: • Kliniczna progresja choroby: 245 (76,8) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 37 (11,6) • AE: 19 (6,0) • Zgon: 13 (4,1) • Decyzja badacza: 4 (1,3) • Naruszenie protokołu badania: 1 (0,3) • Inne: 0 (0)	39/208 (18,8) zaprzestowało terapię w tym: • Kliniczna progresja choroby: 16 (7,7) • Wycofanie zgody na udział w badaniu: 7 (3,4) • AE: 16 (7,7)						
	Dane dotyczą analizy finalnej (odcięcie danych: 07.09.2020 r.)							
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie							
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA NCI-CTCAE (4.03)							
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority							
Metoda analizy wyników	Skuteczność: ITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i byli oceniani zgodnie z grupą, do której byli pierwotnie przydzieleni) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, otrzymali ≥ 1 dawkę leku i byli oceniani w grupie, zgodnie z przyjętą interwencją)							
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Brazylia, Kanada, Chiny, Czechy, Francja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Korea Południowa, Meksyk, Niemcy, Polska, Rumunia, Rosja, Stany Zjednoczone, Szwecja, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania)							
Sponsor badania	Aragon Pharmaceuticals, Inc.							

a) Z wyłączeniem jednego pacjenta, który nie otrzymał leczenia APA;

b) 208 uczestników przeszło z grupy PLC do APA po uzyskaniu pozytywnych wyników w analizie pośredniej (interim analysis).

D.2.2.ARCHES

Tabela 69.
Charakterystyka badania ARCHES [40, 41]

ARCHES [40, 41]
Randomizowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy III z podwójnym zaślepieniem, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ENZ w skojarzeniu z ADT względem placebo i ADT w terapii dorosłych mężczyzn z mHSPC
Kryteria włączenia
1. Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu klinicznym; 2. Dorosły mężczyźni z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem prostaty, bez przebudowy neuroendokrynej, przewagi komórek sygnałowych, ani raka drobnokomórkowego; 3. Stopień sprawności 0–1 w skali ECOG; 4. Nowo rozpoznany lub nawrotowy (po uprzedniej terapii miejscowej) hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego z przerzutami (zmiany wykryte w scyntygrafii kości, tomografii komputerowej lub magnetycznym rezonansie jądrowym); do badania nie kwalifikowali się pacjenci z przerzutami w węzłach chłonnych ograniczonymi do regionu miednicy; 5. Kontynuacja terapii ADT (agonistami lub antagonistami LHRH) lub przebyta orchidektomia; 6. Terapii ADT ≤6 cykli zakończona w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania była dozwolona o ile nie wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu przyjmowania ADT; 7. Terapii ADT ≤3 mies. (agonistą/ antagonistą LHRH lub orchidektomia z lub bez konkurencyjnej terapii antyandrogenami) przed randomizacją była dozwolona o ile nie wystąpiła progresja radiologiczna lub biochemiczna; 8. Terapii ADT ≤6 mies. (agonistą/ antagonistą LHRH lub orchidektomia z lub bez konkurencyjnej terapii antyandrogenami) przed randomizacją, jeśli pacjent był jednocześnie leczony ADT była dozwolona o ile nie wystąpiła progresja radiologiczna lub biochemiczna; 9. Wcześniejsza terapia neoadjuwantowa / adjuwantowa ADT trwająca krócej niż 39 mies. i zakończona >9 mies. przed randomizacją była dozwolona; 10. Udział pacjentów po 1 cyklu radioterapii paliatywnej lub po operacji przeprowadzonej celem redukcji objawów choroby przerzutowej, w czasie ≥4 tyg. przed rozpoczęciem badania, był dozwolony; 11. Przewidywana długość życia ≥12 mies. w ocenie badacza; 12. Zdolność do połykania tabletek leku oraz stosowania się do wymagań badania; 13. Stosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych u pacjentów aktywnych seksualnie i ich partnerek z potencjałem rozrodczym; stosowanie prezerwatyw podczas stosunku płciowego z partnerkami będącymi w ciąży; zgoda na wstrzymanie się od dawkowania nasienia przez okres badania i 3 mies. od zaprzestania leczenia; 14. Zgoda na nieuczestniczenie w żadnym innym badaniu klinicznym w czasie trwania leczenia.
Kryteria wykluczenia
1. Progresja choroby (oceniana w badaniach obrazowych lub na podstawie wzrostu PSA) przed randomizacją, w trakcie terapii ADT i/lub ADT; 2. Poważne choroby towarzyszące lub infekcje, które mogły zaburzać udział w badaniu, narażać pacjenta na nieuzasadnione ryzyko lub zaburzać interpretację danych z badania; 3. Podejrzenie przerzutów do mózgu lub czynna choroba opon mózgowo-rdzeniowych; 4. Inny nowotwór złośliwy w okresie 3 lat przed skринingiem (z wyjątkiem całkowicie ukończonego leczenia z niskim prawdopodobieństwem nawrotu choroby w ocenie badacza); 5. Bezwzględna liczba neutrofili <1500/μL, liczba płytek krwi <100000/μL, hemoglobina <10 g/dL (6,2 mmol/L) podczas skринingu; stosowanie czynników wzrostu w ciągu 7 dni lub przetoczeń krwi w ciągu 28 dni przed wizytą przesiewową; 6. Bilirubina całkowita ≥ 1,5 x GGN (górną granicę normy), ALT i AST ≥ 2,5 x GGN, kreatynina w surowicy > 2 mg/dL (177 μmol/L, albumina w surowicy <3,0 g/dL (30 g/L) podczas skринingu; 7. Napady padaczkowe w wywiadzie lub predyspozycja do ich wystąpienia; 8. Utrata świadomości w wywiadzie lub przemijający atak niedokrwienny w czasie 12 mies. przed rozpoczęciem badania; 9. Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych podawanych pacjentom w ramach badania; 10. Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa lub choroba żołądkowo-jelitowa, która skutkuje upośledzeniem wchłaniania składników pokarmowych; 11. Poważny zabieg operacyjny w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania; 12. Stosowanie innych niż dopuszczone w kryteriach włączenia, terapii raka gruczołu krokowego, tym leczenie aminoglutetymidem, ketokonazolem, octanem abirateronu lub enzalutamidem lub innymi inhibitorami receptorów androgenowych lub syntezy androgenów będącymi w fazie badań klinicznych; inhibitorów 5α reduktazy (finasterydu, dutasterydu), estrogenów, octanu cyproteronu, androgenów, glikokortykoidów (stosowanych systemowo w dawce większej niż ekwiwalent 10 mg prednizonu na dobę), leków ziołowych o działaniu hormonalnym i/lub obniżającym stężenie PSA, substancji w trakcie badań klinicznych w okresie 4 tyg. przed rozpoczęciem badania lub przyjmowanie bisfosfonianów lub denosumabu w czasie 2 tyg. przed rozpoczęciem badania (o ile nie były przyjmowane w stałych dawkach lub celem leczenia zdiagnozowanej osteoporozy).
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK:

ARCHES [40, 41]

- rPFS
- Pozostałe PK:
- czas do progresji PSA
- niewykrywalne PSA
- czas do rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej (w tym cytotoksycznej lub hormonalnej)
- ORR
- czas do pogorszenia objawów ze strony układu moczowego
- OS
- czas do wystąpienia pierwszego SSE
- czas do wystąpienia oporności na kastrację
- jakość życia
- czas do progresji bólu
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	ENZ+ADT	PLC+ADT
Liczba pacjentów	574	576
Wiek [lata], mediana (zakres)	70 (46–92)	70 (42–92)
Region, n (%)	Azja i Pacyfik	113 (19,6)
	Ameryka Południowa	30 (5,2)
	Ameryka Północna	77 (13,4)
	Europa	344 (59,4)
	Reszta świata	12 (2,1)
Rasa, etniczność, n (%)	Biała	460 (79,9)
	Azjatycka	80 (13,9)
	Czarna lub Afroamerykanie	8 (1,4)
	Inna	28 (4,9)
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	M1 obecność przerzutów odległych	365 (63,4)
	M0 brak przerzutów odległych	86 (14,9)
	MX nie oceniono	125 (21,7)
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	wyłącznie do kości	245 (42,5)
	wyłącznie do tkanek miękkich	45 (7,8)
	do kości i tkanek miękkich	241 (41,8)
	do węzłów chłonnych	80 (13,9)
	do kości z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych	432 (75,0)
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	trzewne z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych i/lub kości	64 (11,1)
	Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)	161 (28,0)
	<8	187 (32,5)
	≥8	373 (64,8)

ARCHES [40, 41]			
Wynik oceny zróźnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	Brak danych	0 (0)	0 (0)
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		5,4 (0-4823,5)	5,1 (0-19000)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	448 (78,0)	443 (76,9)
	1	125 (21,8)	133 (23,1)
	2	0 (0)	0 (0)
Obciążenie przerzutami, n (%)	wysokie	354 (61,7)	373 (64,8)
	niskie	220 (38,3)	203 (35,2)
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)		64 (11,1)	64 (11,1)
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)		103 (17,9)	102 (17,9)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1		
	ENZ+ADT vs PLC+ADT		
Schemat leczenia	<u>Grupa ENZ+ADT:</u> ENZ p.o. w dawce 160 mg/d w skojarzeniu z ADT (obustronna orchidektomia lub agonista/antagonista LHRH). W przypadku wystąpienia AE w stopniu ≥ 3 związanego z leczeniem i braku możliwości złagodzenia nasilenia AE za pomocą dopuszczonych w ramach badania terapii, istniała możliwość przerwania leczenia na 1 tydzień lub do czasu gdy nasilenie AE zmniejszy się do stopnia ≤ 2 . Wówczas możliwe było ponowne podanie ENZ w dawce 160 mg/d lub w zredukowanej dawce 120 lub 80 mg/d. Jeżeli podano lek w zredukowanej dawce lub przerwano leczenie na okres > 2 tyg. wymagana była konsultacja medyczna.		
	<u>Grupa PLC+ADT:</u> PLC w skojarzeniu z ADT (obustronna orchidektomia lub agonista/antagonista LHRH). Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia: - nieakceptowalnej toksyczności, - radiologicznej progresji choroby potwierdzonej w niezależnej weryfikacji centralnej, - rozpoczęcia terapii innym badanym lekiem lub nowej terapii celem leczenia raka gruczołu krokowego.		
Kointerwencje	Dopuszczone terapie obejmowały m.in.: transfuzje krwi i podanie czynnika wzrostu zgodnie ze standardem terapii i wytycznymi instytucjonalnymi, sterydy zgodnie ze standardem terapii (we wskazaniach innych niż rak gruczołu krokowego), leczenie przeciwbólowe zgodnie ze standardem terapii i wytycznymi instytucjonalnymi, RTH paliatywną, dopuszczone szczepienia (we wskazaniach innych niż rak gruczołu krokowego), paliatywne procedury chirurgiczne celem leczenia objawów ze strony układu kostnego, leczenie hormonalne objawów niepożądanych po podaniu analogów LHRH (np. uderzenia gorąca) za zgodą jednostki odpowiedzialnej za kontrolę medyczną, flutamid, bicalutamid lub nilutamid podawane razem z agonistą lub antagonistą receptora LHRH celem przeciwdziałania uderzeniom gorąca.		
Czas trwania leczenia [mies.], mediana	<u>pierwsza analiza</u> (odcięcie danych: 14.10.2018 r.): ENZ+ADT: 12,8 (0,2-26,6) miesiąca, PLC+ADT: 11,6 (0,2-24,6) miesiąca <u>finalna analiza QS</u> (odcięcie danych: 28.05.2021 r.): ENZ+ADT: 40,2 miesiąca, PLC+ADT: 13,8 miesiąca oraz PLC+ADT $\rightarrow$ ENZ+ADT: 23,9 miesiąca		
Okres obserwacji [mies.], mediana	<u>pierwsza analiza</u> (odcięcie danych: 14.10.2018 r.): 14,4 miesiąca <u>finalna analiza QS</u> (odcięcie danych: 28.05.2021 r.): 44,6 miesiąca		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		

ARCHES [40, 41]		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem obciążenia przerzutami zgodnie z kryteriami CHAARTED (niskie vs wysokie) i wcześniejszej terapii DOC (brak vs 1–5 cykli vs 6 cykli)	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu IRT	
Zaslepienie	TAK, podwójne	
Utrata z badania, n/N (%)	ENZ+ADT: 2/574 (0,3) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 135/572 (23,6) zaprzestano terapii, w tym: • AE – 28 (4,9) • zgon – 9 (1,6) • progresja choroby – 65 (11,3) o radiologiczna progresja choroby – 49 (8,5) o kliniczna progresja choroby – 38 (6,6) o progresja PSA – 29 (5,1) • niezgodność z protokołem – 2 (0,3) • wycofanie zgody na udział w badaniu – 25 (4,4) • utrata z FU – 0 (0) • inne – 6 (1,0)	PLC+ADT: 2/576 (0,3) pacjentów nie otrzymało zaplanowanego leczenia 242/574 (42,2) zaprzestano terapii, w tym: • AE – 21 (3,6) • zgon – 7 (1,2) • progresja choroby – 171 (29,7) o radiologiczna progresja choroby – 125 (21,7) o kliniczna progresja choroby – 75 (13,0) o progresja PSA – 105 (18,2) • niezgodność z protokołem – 1 (0,2) • wycofanie zgody na udział w badaniu – 30 (5,2) • utrata z FU – 1 (0,2) • inne – 11 (1,9)
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie. Przeprowadzono analizy wrażliwości.	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (23.0)	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	<u>Skuteczność:</u> ITT <u>Bezpieczeństwo:</u> mITT (Wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę przypisaną interwencji.)	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Belgia, Chile, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Holandia, Japonia, Kanada, Korea Płd., Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Rosja, Rumunia, Stany Zjednoczone Ameryki, Słowacja, Szwecja, Taiwan, Włochy, Wielka Brytania)	
Sponsor badania	Astellas Pharma Global Development, Inc.	

D.2.3.LATITUDE

Tabela 70.
Charakterystyka badania LATITUDE [44, 45]

LATITUDE [44, 45]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaslepięte badanie kliniczne fazy III, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa ABI w skojarzeniu z prednizonem i ADT w porównaniu do ADT w terapii dorosłych mężczyzn z mHSPC.	
Kryteria włączenia	
1. Mężczyźni w wieku ≥18 r.ż.; 2. Ocena sprawności 0–2 w skali ECOG; 3. Histologiczne lub cytologiczne nowo rozpoznany (≤3 mies. przed randomizacją) rak gruczołowy prostaty bez różnicowania neuroendokrynnego lub cech histologicznych drobnokomórkowych; 4. Obecność przerzutów odległych potwierdzona dodatnim wynikiem scyntygrafii kości lub tomografi komputerowej (CT) lub obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI) (zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi w guzach łitych RECIST 1.1);	

LATITUDE [44, 45]

5. Dopuszczalna była terapia ADT za pomocą agonistów LHRH lub orchidektomii z lub bez równoczesnego stosowania antagonistów receptora androgenowego pierwszej generacji przez okres ≤ 3 mies. oraz pojedyncze podanie radioterapii paliatywnej lub zabieg chirurgiczny celem leczenia objawów spowodowanych przerzutowym stadium choroby;
6. Co najmniej dwa z trzech następujących czynników wysokiego ryzyka związanych ze złym rokowaniem: wynik Gleasona wynoszący ≥ 8 (w skali od 2 do 10, z wyższymi wynikami wskazującymi na bardziej agresywną chorobę), co najmniej trzy zmiany kostne i obecność mierzalnych przerzutów trzewnych (wg RECIST 1.1.);
7. Odpowiednia funkcja wątroby, układu krwiotwórczego i nerek;
8. Zdolność do przyjmowania leku w formie doustnej (tabletki);
9. Zgoda na stosowanie skutecznych metod antykoncepcji;
10. Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu klinicznym.

Kryteria wykluczenia

1. Wcześniejsza chemioterapia, radioterapia lub operacja z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego;
2. Infekcja lub inna choroba stanowiące przeciwwskazanie do zastosowania prednizonu;
3. Przewlekła choroba wymagająca zastosowania ogólnoustrojowych kortykosteroidów w dawce wyższej niż 5 mg/dzień;
4. Przerzuty w obrębie mózgu;
5. Inne choroby: niekontrolowane nadciśnienie, aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby, dysfunkcja nadnerczy w wywiadzie, istotne klinicznie choroby serca (zawał mięśnia sercowego, zdarzenia zakrzepowe w tętnicach w ciągu ostatnich 6 mies., ciężka lub niestabilna dusznica, niewydolność serca II-IV wg NYHA lub frakcja wyrzutowa serca $<50\%$), migotanie przedsionków lub inna arytmia kardiologiczna wymagająca farmakoterapii, inna choroba nowotworowa w ciągu ostatnich 5 lat, z wyjątkiem nieczerniakowego raka skóry;
6. Stosowanie leczenia eksperymentalnego lub inwazyjna procedura chirurgiczna w ciągu 30 dni przed cyklem 1;
7. Inne choroby lub stany, które w opinii badacza mogłyby stanowić zagrożenie dla pacjenta w trakcie badania lub zaburzyć przebieg badania.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

- OS
- rPFS

Pozostałe PK:

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

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		ABI+ADT	PLC+ADT
Liczba pacjentów		597	602
Wiek [lata], mediana (zakres)		68 (38–89)	67 (33–92)
Region, n (%)	Azja	124 (20,8)	121 (20,1)
	Europa Wschodnia	214 (35,8)	217 (36,0)
	Europa Zachodnia	155 (26,0)	162 (26,9)
	Reszta świata	104 (17,4)	102 (16,9)
Rasa, etniczność, n (%)	Biała	bd	bd
	Azjatycka	bd	bd
	Czarna lub Afroamerykanie	bd	bd
	Inna	bd	bd
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	Rozpoznane de novo	597 (100)	602 (100)
	Nawrotowe	0 (0)	0 (0)
	Brak danych	0 (0)	0 (0)
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	Do węzłów chłonnych	283 (47,4)*	287 (47,8)*

LATITUDE [44, 45]			
	Do kości z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych	580 (97,3)*	585 (97,5)*
	Trzewne z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych i/lub kości	18 (3,0)*	13 (2,2)*
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)		19 (3,0)	26 (4,0)
Wynik oceny różnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	<8	13 (2,2)	16 (2,7)
	≥8	584 (97,8)	586 (97,3)
	Brak danych	0 (0)	0 (0)
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)		bd	bd
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	326 (54,6)	331 (55,0)
	1	245 (41,0)	255 (42,4)
	2	26 (4,4)	16 (2,7)
Obciążenie przerzutami, n (%)	Wysoka	487 (81,6)	468 (77,7)
	Niska	110 (18,4)	133 (22,1)
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)		114 (19,1)	114 (18,9)
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)		0 (0)	0 (0)

Interwencja i komparator

Układ badania

Równoległy w stosunku 1:1

ABI+ADT vs PLC+ADT

Grupa ABI+ADT:

ABI p.o. w dawce 1000 mg/d (4 tabletki po 250 mg) w skojarzeniu z **prednizonem** w dawce 5 mg/d, oraz terapią **ADT**, którą kontynuowano celem utrzymania stężenia testosteronu <50 ng/dl – u pacjentów, którzy nie przeszli uprzednio orchidektomii.

Dopuszczono możliwość dwukrotnej redukcji dawki, o jedną tabletkę ABI lub zmniejszenia dawki prednizonu, w sytuacji, gdy wystąpiły AE.

Grupa PLC+ADT:

placebo odpowiadające ABI (tabletki) i prednizonowi (kapsułki) w skojarzeniu z **ADT**

Schemat leczenia

Dopuszczono możliwość dwukrotnej redukcji dawki, o jedną tabletkę PLC, w sytuacji, gdy wystąpiły AE.

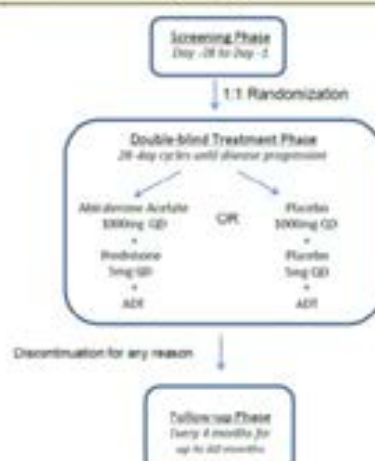
Po pierwszej analizie śródkresowej (z uwagi na dobre wyniki w grupie leczonej ABI+ADT) nastąpiło odśledzenie i pacjenci z grupy kontrolnej przyjmujący PLC+ADT, mieli możliwość leczenia ABI

Pacjenci kontynuowali leczenie do momentu wystąpienia:

- progresji choroby,
- wycofania przez pacjenta zgody na udział w badaniu,
- nieakceptowalnej toksyczności,
- zgonu.

Terapia mogła być zawieszona u pacjentów, u których wystąpiły AE w stopniu ≥3 do momentu zmniejszenia nasilenia co najmniej do stopnia 1.

LATITUDE [44, 45]



Kointerwencje

Dozwolone było stosowanie leczenia podtrzymującego: przeciwbólowymi lekami opioidowymi, bisfosfonianami, denosumabem, suplementami – witaminami, selenem, soją, eplerenonem, zwiększoną dawką prednizonu do 10 mg/d w przypadku toksyczności związanej z opornością na mineralokortykoidy, dodatkowymi ogólnoustrojowymi glikokortykoidami w sytuacji kondycji zagrażających życiu, transfuzje i podanie czynnika wzrostu komórek krwiotwórczych

Czas trwania leczenia [mies.], mediana

bd

Okres obserwacji [mies.], mediana

Pierwsza analiza śródkresowa: 30,4 mies. (data odcięcia: 31.10.2016)
Druża analiza śródkresowa: 41,4 mies. (data odcięcia: 02.10.2017)
Analiza finalna: 51,8 mies. (data odcięcia: 15.08.2018)

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMIT

IIA

Randomizacja

TAK, ze stratyfikacją względem obecności mierzalnych przerzutów trzewnych (obecność lub brak) oraz względem stanu sprawności wg ECOG (0–1 vs 2)

Ukrycie kodu alokacji

TAK, przy użyciu systemu IVRS/IVRS (ang. *interactive voice/web response system*)

Zaslepienie

TAK, podwójne

Utrata z badania, n/N (%)

ABI+ADT

pierwsza analiza śródkresowa
340/597 (57,0) zaprzestało terapii
 (data odcięcia: 31.10.2016):
 • progresja choroby – 209 (35,0)
 • AE – 49 (8,2)
 • wycofanie zgody na udział w badaniu – 31 (5,2)
 • zgon – 26 (4,4)
 • decyzja lekarza – 11 (1,8)
 • inne – 7 (1,2)
 • niestosowanie się do zaleceń – 4 (0,7)
 • utrata z FU – 3 (0,5)

cały okres obserwacji (data odcięcia: 15.08.2018): 440/597 (73,7) pacjentów zaprzestało terapii

PLC+ADT

pierwsza analiza śródkresowa
490/602 (81,4) zaprzestało terapii
 (data odcięcia: 31.10.2016):
 • progresja choroby – 369 (61,3)
 • AE – 31 (5,1)
 • wycofanie zgody na udział w badaniu – 41 (6,8)
 • zgon – 21 (3,5)
 • decyzja lekarza – 19 (3,2)
 • inne – 5 (0,8)
 • niestosowanie się do zaleceń – 2 (0,3)
 • utrata z FU – 2 (0,3)

cały okres obserwacji (data odcięcia: 15.08.2018) 543/602 (90,2) pacjentów zaprzestało terapii

Metodyka implementacji danych utraconych

Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie pacjentów bez zdarzenia z ostatnią datą, kiedy wiadomo było, że pacjent zostaje przy życiu

Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa

MedDRA i CTCEA v. 4.0

Testowana hipoteza wyjściowa

Superiority

LATITUDE [44, 45]	
Metoda analizy wyników	Skuteczność i bezpieczeństwo: ITT (wszyscy pacjenci otrzymali przypisane interwencje)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Chiny, Kolumbia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Węgry, Izrael, Japonia, Korea Płd., Malezja, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, Polska, Portugalia, Rumunia, Rosja, Słowacja, Afryka Płd., Hiszpania, Szwecja, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Janssen Research and Development

*Liczność grup wynosiła 596 pacjentów dla ABI+ADT oraz 600 pacjentów dla PLC+ADT.

D.2.4.STAMPEDE-2

Tabela 71.
Charakterystyka badania STAMPEDE-2 [47–49]

STAMPEDE-2 [47–49]
Randomizowane, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy II/III, stanowiące flagowe badanie oceniające różne schematy terapeutyczne w leczeniu raka gruczołu krokowego. Badanie zostało zaprojektowane jako 6-ramienna, 5-stopniowa próba kliniczna odpowiadająca na kilka pytań badawczych.
Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniło 1 badanie z projektu STAMPEDE:
• STAMPEDE-2: dla porównania ABI w skojarzeniu z prednizolonem rozpoczynających długoterminową ADT względem ADT w populacji pacjentów z przerzutami (stadium M1).
Najważniejsze kryteria włączenia
- Pacjenci z histologicznie potwierdzonym gruczolakorakiem prostaty nowo zdiagnozowanym jako przerzutowy, z zajęciem węzłów chłonnych lub miejscowo zaawansowany wysokiego ryzyka (z co najmniej dwoma spośród: stopień zaawansowania guza T3 lub T4, wynik w skali Gleasona 8–10 oraz stężenie PSA ≥ 40 ng/ml) lub pacjenci, u których choroba była wcześniej leczona radykalnie chirurgicznie lub radioterapią, a następnie wystąpił nawrót z cechami wysokiego ryzyka (u mężczyzn nieotrzymujących już leczenia: stężenie PSA > 4 ng/ml z czasem podwojenia < 6 miesięcy, stężenie PSA > 20 ng/ml, nawrót w węzłach chłonnych lub przerzutowy, lub < 12 miesięcy całkowitego leczenia ADT zakończonego > 12 miesięcy przed randomizacją); - Stan sprawności WHO 0–2; - Normalny poziom testosteronu przed kuracją hormonalną, która rozpoczęła się nie później niż 12 tyg. przed randomizacją; - Zamiar leczenia długotrwałą supresją androgenów; - Prawidłowa funkcja narządów: - układu krwiotwórczego: liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; - nerek: kreatynina w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN; - wątroby: ALT lub AST $\leq 2,5 \times$ GGN, bilirubina $< 1,5 \times$ GGN; - Stosowanie skutecznej metody antykoncepcyjnej; - Pisemne wyrażenie świadomej zgody oraz zgoda na stosowanie się do harmonogramu badania.
Najważniejsze kryteria wykluczenia
- Wcześniejsze leczenie ogólnoustrojowe raka gruczołu krokowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami; - Przerzutowa choroba mózgu lub choroba opon mózgowo-rdzeniowych; - Jakakolwiek inna wcześniejsza lub obecna choroba nowotworowa, która w ocenie odpowiedzialnego lekarza może zakłócać leczenie w ramach badania lub ocenę; - Istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa (ciężka dusznica bolesna, niedawny zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca); - Objawowa neuropatia obwodowa stopnia ≥ 2 (NCI CTC); - Operacja przeprowadzona w ciągu ostatnich 4 tyg.
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK: - OS, - FFS - przeżycie wolne od niepowodzenia leczenia (pośredni I-rzędowy PK). Pozostałe PK: - PFS, - objawowe zdarzenia kostne, - przeżycie bez progresji przerzutów, - przeżycie specyficzne dla raka gruczołu krokowego, - jakość życia,

STAMPEDE-2 [47-49]			
• profil bezpieczeństwa			
Charakterystyka populacji			
Cecha populacji		ABI+ADT	ADT
Liczba pacjentów		501	502
Wiek [lata], mediana (IQR)		67 (62-71)	67 (62-72)
Region, n (%)		bd	bd
Rasa, etniczność, n (%)		bd	bd
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	Rozpoznane de novo	466 (93,0)	475 (94,6)
	Nawrotowe	35 (7,0)	27 (5,4)
	Do węzłów chłonnych	143 (28,5)	150 (29,9)
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	Do kości	434 (86,6)	448 (89,2)
	Do płuc	21 (4,2)	21 (4,2)
	Do wątroby	7 (1,4)	8 (1,6)
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)		bd	bd
Wynik oceny różnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	<8	115 (23,0)	118 (23,5)
	≥8	366 (73,1)	374 (74,5)
	Brak danych	20 (4,0)	10 (2,0)
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (IQR)		96,3 (29-371)	97,2 (26,0-358)
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	376 (75,0)	370 (73,7)
	1	118 (23,6)	125 (24,9)
	2	7 (1,4)	7 (1,4)
Obciążenie przerzutami, n (%)	Wysoka	253 (50,5)	271 (54,0)
	Niska	222 (44,3)	204 (40,6)
	Brak danych	26 (5,2)	27 (5,4)
Przerzuty trzewne, n (%)		bd	bd
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)		bd	bd
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy w stosunku 1:1	
		STAMPEDE-2: ABI+ADT vs ADT	
Schemat leczenia		ABI p.o. w dawce 1000 mg QD w połączeniu z prednizonem / prednizolonem 10 mg QD oraz terapia ADT (obustronna orchidektomia lub agonista/antagonista LHRH) ADT analogi LHRH (z krótkoterminowym podawaniem antyandrogenów, jeśli konieczne) lub orchidektomia. W przypadku choroby przerzutowej, leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia: • progresji choroby (w ocenie PSA, na podstawie badań obrazowych lub zgodnie z kryteriami klinicznymi), • rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej.	
Kointerwencje		dopuszczalna była RTH paliatywna	
Czas trwania leczenia [mies.], mediana (IQR)		druga analiza (03.04.2020 r.): 29 (12-71) miesięcy	
Mediana okresu obserwacji [mies.], mediana (IQR)		pierwsza analiza (data odcięcia: 10.02.2017 r.): 40 miesięcy druga analiza (03.04.2020 r.): 73 miesiące trzecia analiza (data odcięcia: 03.07.2022r.): 96 (86-107) miesięcy	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT		IIA	

STAMPEDE-2 [47–49]		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem ośrodka, wieku (<70 vs ≥70 lat), zajęcia węzłów chłonnych (ujemne vs dodatnie vs nieokreślone), statusu wg WHO (0 vs 1 vs 2), rodzaju przyjmowanej ADT oraz regularnego, długotrwałego przyjmowania aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tak vs nie), przerzutów (obecne vs brak), planowanego przeprowadzenia RTH gruczołu krokowego (tak vs nie), oraz planowanej terapii DOC (tak vs nie).	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, randomizacja przeprowadzona centralnie, telefonicznie z wykorzystaniem algorytmu komputerowego	
Zaslepienie	NIE, otwartej próby	
Utrata z badania, n/N (%)	ABI+ADT: 307/501 (61,3) pacjentów zaprzestało terapii z powodu: • 293 (58,5) zgon, • 4 (0,8) przeniesienie się pacjenta, • 7 (1,4) z powodu decyzji pacjenta lub lekarza, • 3 (0,6) z nieznanego przyczyny.	ADT: 380/502 (75,7) pacjentów zaprzestało terapii z powodu: • 371 (73,9) zgon, • 2 (0,4) przeniesienie się pacjenta, • 5 (1,0) z powodu decyzji pacjenta lub lekarza, • 2 (0,4) z nieznanego przyczyny.
Metodyka implementacji danych utraconych	Dla punktów końcowych związanych z przeżyciem – cenzorowanie	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	CTCAE v 3.0 / 4.0	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	<u>Bezpieczeństwo:</u> ITT oraz mITT (Wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i przyjęli ≥1 dawkę przypisaną interwencji) <u>Skuteczność:</u> ITT	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Szwajcaria, Wielka Brytania)	
Sponsor badania	UK Medical Research Council (MRC), Cancer Research UK, Janssen, Astellas Pharma, Clovis Oncology, Novartis, Pfizer, Sanofi Aventis	

D.3. Badania RWD

Tabela 72.
Charakterystyka badania Liu 2024 [23]

Liu 2024 [23]
Retrospektywne, dwuośrodkowe, jednoramienne badanie dotyczące oceny poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA) oraz bezpieczeństwa stosowania DAR w skojarzeniu z ADT u pacjentów z mHSPC
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥18 r.z., 2. Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, 3. Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG.
Kryteria wykluczenia
1. Ciężkie choroby sercowo-naczyniowe; 2. Ciężka niewydolność wątroby lub nerek; 3. Uczulenie na DAR.
Oceniane punkty końcowe
I-rzędowy PK: • redukcja PSA Pozostałe PK: • czas do redukcji PSA o ≥50% (PSA50), • czas do redukcji PSA o ≥90% (PSA90), • czas do istotnego spadku PSA, • najniższy odnotowany poziom PSA (PSA nadir) <0,02 ng/mL.

Liu 2024 [23]

- odsetek pacjentów z PSA <0,2 ng/mL,
- profil bezpieczeństwa.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		DAR+ADT
Liczba pacjentów		51
Wiek [lata], mediana (zakres)		73 (66-76)
Region, n (%)	Azja	51 (100)
	Ameryka Łacińska	0 (0)
	Europa i reszta świata	0 (0)
	Biała	0 (0)
Rasa, etniczność, n (%)	Azjatycka	51 (100)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0)
	Inna	0 (0)
	Rozpoznane de novo	bd
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	Nawrotowe	bd
	Nieznane	bd
	Do wielu węzłów chłonnych	17 (33,3)
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	Do kości	33 (64,7)
	Do wielu kości (n≥3)	24 (72,7)
	Trzewne	12 (23,5)
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)		bd
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	<8	bd
	≥8	40 (78,4)
	Brak danych	bd
Stężenie PSA [ng/mL], mediana (IQR)		88 (13,8-397,9)
Stężenie ALP [ng/mL], mediana (IQR)		130 (73-279)
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	bd
	1	bd
	2	0 (0)
Obciążenie przerzutami, n (%)	Wysoka	42 (82,4)
	Niska	9 (17,6)
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)		12 (23,5)
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)		3 (16,7)

Interwencja i komparator

Układ badania	Jednoramienne
Schemat leczenia	DAR p.o. w dawce 600 mg BID w skojarzeniu z ADT
Kointerwencje	bd
Czas trwania leczenia [mies.], mediana	bd
Okres obserwacji [mies.], mediana	9,3 (1,16-15,8)

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVB
Randomizacja	Brak, badanie jednoramienne
Ukrycie kodu alokacji	Nie dotyczy

Liu 2024 [23]	
Zasłepienie	Brak, badanie jednoramienne, retrospektywne
Utrata z badania, n/N (%)	Nie dotyczy
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	Brak, badanie jednoramienne
Metoda analizy wyników	W badaniu wszystkie dane analizowano opisowo
Lokalizacja badania	Dwuśrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	Brak

Tabela 73.
Charakterystyka badania Hu 2025 [22]

Hu 2025 [22]		
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie, którego celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii DAR względem ABI skojarzonych z ADT w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z mHSPC		
Kryteria włączenia		
1. Cytologicznie lub patologicznie potwierdzony gruczolakosark stercza, 2. Stopień sprawności 0 lub 1 w skali ECOG, 3. Stosowanie terapii DAR+ADT lub ABI+ADT przez co najmniej 1 miesiąc oraz kompletne dane z obserwacji, 4. W trakcie leczenia poziom testosteronu utrzymywał się na poziomie kastracyjnym (<50 ng/ml lub $<1,7$ nmol/L).		
Kryteria wykluczenia		
1. Terapia DOC stosowana wcześniej lub w trakcie obserwacji, 2. Obecność nieodpowiednio kontrolowanych poważnych chorób współistniejących, 3. Równoczesne stosowanie paliatywnej radioterapii, leczenia chirurgicznego o charakterze paliatywnym lub implantacji cząsteczek, 4. Historia innych pierwotnych nowotworów złośliwych, z wyjątkiem pacjentów z rakiem <i>in situ</i>, którzy nie mieli oznak choroby przez co najmniej 5 lat i nie wymagali leczenia.		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: • czas do progresji do mCRPC Pozostałe PK: • OS • rPFS • czas do progresji PSA • czas do rozpoczęcia kolejnej terapii przeciwnowotworowej • profil bezpieczeństwa		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	DAR+ADT	ABI+ADT
Liczba pacjentów	96	82
Wiek [lata], mediana (zakres)	74 (53-96)	75 (48-95)
Region, n (%)	Azja	96 (100)
	Ameryka Łacińska	0 (0)
	Europa i reszta świata	0 (0)
	Biała	0 (0)
Rasa, etniczność, n (%)	Azjatycka	96 (100)
	Czarna lub Afroamerykanie	0 (0)
	Inna	0 (0)
		0 (0)
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	Rozpoznane <i>de novo</i>	bd
	Nawrotowe	bd

Hu 2025 [22]			
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	Nieznane	bd	bd
	Do węzłów chłonnych	bd	bd
	Do kości z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych	bd	bd
	Trzewne z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych i/lub kości	bd	bd
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)		bd	bd
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	<8	21 (21,9)	15 (18,3)
	≥8	75 (78,1)	67 (81,7)
	Brak danych	0 (0)	0 (0)
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (IQR)		22,97 (7,4-87,2)	22,9 (5,45; 66,7)
Stężenie ALP [U/l], mediana (IQR)		bd	bd
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0	61 (63,5)	54 (65,9)
	1	35 (36,5)	28 (34,1)
	2	0 (0)	0 (0)
Obciążenie przerzutami, n (%)	Wysokie	bd	bd
	Niskie	bd	bd
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)		bd	bd
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)		0 (0)	0 (0)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Porównawcze	
Schemat leczenia		DAR+ADT: DAR p.o. w dawce 600 mg BID w skojarzeniu z ADT ABI+ADT: ABI p.o. w dawce 1000 mg QD w skojarzeniu z prednizonem w dawce 5 mg BID oraz ADT	
Kointerwencje		bd	
Czas trwania leczenia [mies.], mediana		bd	
Okres obserwacji [mies.], mediana (IQR)		DAR+ADT: 12,0 (7,9-17,6) ABI+ADT: 17,4 (9,3-23,8)	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIID	
Randomizacja		Brak	
Ukrycie kodu alokacji		Nie dotyczy	
Zaslepienie		Brak (badanie retrospektywne)	
Utrata z badania, n/N (%)		Nie dotyczy	
Metodyka implementacji danych utraconych		bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa		Dane pozyskane z elektronicznych rekordów pacjentów	
Testowana hipoteza wyjściowa		bd	
Metoda analizy wyników		bd	
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (Chiny)	
Sponsor badania		Network and Data Security Key Laboratory of Sichuan Province, Chuan Gan Yan	

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

E.1. Badania RCT

E.1.1. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji

Tabela 74.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania ARANOTE na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ARANOTE
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	DAR+ADT
Komparator	PLC+ADT
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	iPFS
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
	HR = 0,54; 95%CI [0,41; 0,71]; p<0,001
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

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

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją względem obecności przerzutów trzewnych (obecne vs brak) oraz względem uprzedniej terapii miejscowej (TAK vs NIE).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu	Niskie	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zasłепione.	N
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	nd	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę ITT	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu Niskie		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, nieotrzymanie zaplanowanego leczenia dotyczyło 1% pacjentów, którzy mieli otrzymać DAR+ADT, wszyscy pacjenci z ramienia PLC+ADT otrzymali zaplanowane leczenie. Prawidłowy opis przyczyn utraty z badania. Zaprzeszczenie leczenia z powodów innych niż progresja choroby, zgon lub AE wynosił 10% pacjentów leczonych DAR+ADT oraz u 15% pacjentów z grupy kontrolnej.	PN
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Utracone dane były cenzorowane.	PT
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	ND
Ocena ryzyka błędu Niskie		
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy podlegał obiektywnej ocenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzone w ten sam sposób w obu grupach, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych. Czas stosowania interwencji w grupie badanej i kontrolnej różnił się (DAR+ADT: 24,2 mies., PLC+ADT: 17,3 mies.). Wyższy odsetek pacjentów z grupy PLC+ADT rozpoczął inną terapię systemową, co wynikało z częstszego występowania progresji choroby w grupie kontrolnej.	PN

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

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

E.1.2. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

Tabela 75.

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

Oceniana domena	TITAN [35–37, 61]	ARCHES [40, 41]	LATITUDE [44, 45]	STAMPEDE [48, 49]
Domena 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie
Domena 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia
Domena 3: Brakujące dane o wynikach	niskie	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia	niskie
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia	pewne zastrzeżenia

Tabela 76.
Uzasadnienie oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach dla komparatorów, dla głównego punktu końcowego – OS

	Domena 1			Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
Badanie	Czy proces randomizacji został przeprowadzony prawidłowo?	Czy właściwie utajniono kod alokacji?	Czy charakterystyki wyjściowe grup były podobne w zakresie czynników prognostycznych?	Czy stosowano zasłepienie opiekunów, osób dostarczających interwencję, uczestników badania oraz osób oceniających punkty końcowe?	Czy analizę wykonano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)? Czy użyto odpowiednich metod aby wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Czy występowały nieprzewidziane różnice w utracie pacjentów z badania?	Czy istnieją dowody na to, że zastosowano różne metody pomiaru punktu końcowego?	Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników dla punktu końcowego?
TITAN [35–37, 61]	TAK, randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem systemu IWRS, ze stratyfikacją względem wyniku Gleasona (≤ 7 vs > 7), wcześniejszego stosowania DOC (tak vs nie) oraz regionu (Ameryka Północna i Unia Europejska vs inne kraje).	TAK, randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS.	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	TAK/NIE, badanie podwójnie zasłepione. Badanie odśledzono po pierwszej analizie śródkresowej, pacjenci z grupy PLC mieli możliwość przejścia na ocenianą interwencję	TAK, do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT, a do oceny bezpieczeństwa – mITT	NIE, zareportowano liczbę pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu. Zachowano proporcje w liczbie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w obu grupach.	NIE, aczkolwiek w badaniu mogła nastąpić zmiana leczenia w grupie PLC na ocenianą interwencję co mogło wpłynąć na ostateczne wyniki OS.	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.
ARCHES [40, 41]	TAK, randomizacja przeprowadzona centralnie z wykorzystaniem metody IRT.	TAK, randomizacja centralna z wykorzystaniem systemu IRT	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	TAK/NIE, badanie podwójnie zasłepione. Badanie odśledzono po pierwszej analizie śródkresowej, pacjenci z grupy PLC mieli możliwość przejścia na ocenianą interwencję	TAK, do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT, a do oceny bezpieczeństwa – mITT.	NIE, zareportowano liczbę pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu. Zachowano proporcje w liczbie pacjentów, którzy kontynuowali leczenie w obu grupach.	NIE, aczkolwiek w badaniu mogła nastąpić zmiana leczenia w grupie PLC na ocenianą interwencję co mogło wpłynąć na ostateczne wyniki OS.	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.
LATITUDE [44, 45]	TAK, randomizację przeprowadzono z wykorzystaniem systemu IWRS. Kod alokacji był utajniony do momentu zakończenia	TAK, randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IWRS.	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	TAK/NIE, badanie podwójnie zasłepione. Badanie odśledzono po pierwszej analizie śródkresowej, pacjenci z grupy	TAK, zastosowano analizę ITT do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	NIE, zareportowano liczbę pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu. Zachowano proporcje w liczbie pacjentów, którzy	NIE, aczkolwiek w badaniu mogła nastąpić zmiana leczenia w grupie PLC na ocenianą interwencję co mogło wpłynąć na	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.

	Domena 1			Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	
Badanie	Czy proces randomizacji został przeprowadzony prawidłowo?	Czy właściwie utajniono kod alokacji?	Czy charakterystyki wyjściowe grup były podobne w zakresie czynników prognostycznych?	Czy stosowano zasłepienie opiekunów, osób dostarczających interwencje, uczestników badania oraz osób oceniających punkty końcowe?	Czy analizę wykonano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT)? Czy użyto odpowiednich metod aby wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Czy występowały nieprzewidziane różnice w utracie pacjentów z badania?	Czy istnieją dowody na to, że zastosowano różne metody pomiaru punktu końcowego?	Czy istnieją dowody na selektywne raportowanie wyników dla punktu końcowego?
	badania, z wyjątkiem nagłych przypadków, w których wiedza o podanej interwencji byłaby niezbędna do ratowania pacjenta.			PLC mieli możliwość przejścia na ocenianą interwencję.		kontynuowali leczenie w obu grupach.	ostateczne wyniki OS.	
STAMPEDE [48, 49]	TAK, randomizacja komputerowa (algorytm MRC Clinical Trial Unit) przeprowadzona centralnie.	TAK, randomizacja komputerowa (algorytm MRC Clinical Trial Unit) przeprowadzona centralnie.	TAK, charakterystyki wyjściowe badanych grup były podobne.	NIE, badanie niezasłepione.	TAK, do oceny skuteczności zastosowano analizę ITT, a do oceny bezpieczeństwa – ITT oraz mITT.	Nie można stwierdzić, ponieważ nie opisano utraty z badania.	NIE	NIE, plan analizy przedstawiony w protokole był zgodny z ostatecznym raportem.

Kolorami oznaczono niskie ryzyko błędów

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

E.2. Badania RWD

LIU 2024

Tabela 77.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE

Pytanie	LIU 2024 [23]
Czy badanie było wieloośrodkowe?	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
Czy badanie było prospektywne?	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0
SUMA	5/8

HU 2025

Tabela 78.
Szczegółowa ocena wiarygodności badań kohortowych za pomocą skali NOS

	Hu 2025 [22]
Dobór pacjentów	
1. Reprezentatywność kohorty narażonej	* - w pewnym stopniu reprezentuje populację z mHSPC leczonych w praktyce klinicznej. Populacja została dobrana z rejestru pacjentów jednego ośrodka w Chinach co ogranicza uogólnienie wyników.
2. Dobór kohorty bez narażenia	* - z tej samej społeczności co narażona kohorta tj. z elektronicznej dokumentacji medycznej tego samego ośrodka, w tym samym okresie.
3. Stwierdzenie narażenia	* - dane pewne tj. elektroniczna dokumentacja medyczna, retrospektywna obejmowała faktyczne zastosowanie terapii.
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania	* - tak
Porównywalność	
5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	nie, brak kontroli czynników zakłócających, nie wykazano wyraźnej, statystycznej kontroli głównych czynników zakłócających oraz nie wskazano na użycie metod dopasowania lub analizy wieloczynnikowej.

Punkt końcowy	
6. Ocena wystąpienia punkty końcowego	* - odwołanie do dokumentacji, wszystkie punkty końcowe oceniano na bazie rekordów pacjentów zgromadzonych przez ośrodek
7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	Nie, w badaniu opisano że mediana okresu obserwacji wynosi 12-17 miesięcy, co przy punktach końcowych takich jak czas do progresji do mCRPC lub OS jest niewystarczające
8. Poprawność obserwacji kohort	Nie określono

Tabela 79.

Podsumowanie oceny wiarygodności badań kohortowych za pomocą skali NOS

Badania	NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE									Łącznie (maks. 9 pkt)
	Selekcja pacjentów (maks. 4)				Porównywalność grup (maks. 2)		Wyniki (maks. 3)			
Hu 2025 [22]	1	1	1	1	0	0	1	0	0	5/9

E.3. Opracowania wtórne

Tabela 80.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II	
Dottorini 2025	T	T	N	N	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	krytycznie niska
Flauto 2025	T	T	N	T	T	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	niska
Hoeh 2024	T	N	N	N	N	N	N	T	N	BBN	N	N	BBN	N	N	N	T	krytycznie niska
Lu 2025	T	CT	N	CT	N	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	niska
Matsukawa 2025	T	T	T	CT	T	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	niska
Melchior 2026	T	CT	T	N	N	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	krytycznie niska
Riaz 2026	T	CT	T	CT	N	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	N	N	krytycznie niska
Shore 2025	T	T	T	CT	T	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	krytycznie niska
Zhou 2025	T	T	N	CT	T	T	N	CT	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	niska

T – tak; N – nie; CT – częściowo tak; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;
szary – domeny krytyczne (ang. critical domain)

Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 81.
Badania w toku dla DAR+ADT

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT05059236 / A study to learn how well darolutamide administered together with androgen deprivation therapy (ADT) works in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. results will be compared with ADT alone from a previously conducted study (ARASEC)	nRCT (w toku, nie rekrutuje)	Dorośli mężczyźni z mHSPC	223	DAR+ADT / ADT	04.11.2021 / 05.06.2026 (Bayer)
NCT04335682 / Androgen receptor directed therapy on cognitive function in patients treated with darolutamide or enzalutamide (ARACOG)	RCT (w toku, nie rekrutuje)	Dorośli mężczyźni z mCRPC, nmCRPC lub mHSPC	111	DAR+ADT / ENZ+ADT	17.08.2021 / 08.2026 (Alliance Foundation Trials, LLC.)
NCT06660862 / Evaluating treatment outcomes using darolutamide and androgen deprivation therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer	nRCT (w toku, nie rekrutuje)	Dorośli mężczyźni z mHSPC	80	DAR+ADT	11.2025 / 11.2029 (University of Chicago)
NCT07181122 / Quality of life, functional and cognitive outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (PRO-MIND)	nRCT (jeszcze nie rekrutuje)	Dorośli mężczyźni z mHSPC	102	ARPI+ADT	01.10.2025 / 01.03.2026 (Ankara Etik City Hospital)
NCT04916613 / ADT +/- darolutamide in de novo metastatic prostate cancer patients with vulnerable functional ability (PEACE6-Vulnerable)	RCT (rekrutacja)	Dorośli mężczyźni z mHSPC	300	DAR + ADT / ADT	19.04.2022 / 09.2037 (UNICANCER)
NCT05794906 / A study to compare darolutamide given with androgen deprivation therapy (ADT) with ADT in men with hormone sensitive prostate cancer and raise of prostate specific antigen (PSA) levels after local therapies (ARASTEP)	RCT (rekrutacja)	Dorośli mężczyźni z mHSPC po terapii miejscowej, z wysokim ryzykiem wznowy biochemicznej	970	DAR+ADT / + ADT	03.04.2023 / 29.03.2030 (Bayer)
NCT06446401 / The case of "triple" versus "double" therapy for patients with high volume metastatic hormone sensitive prostate cancer (Lead4Care)	nRCT (rekrutacja)	Dorośli mężczyźni z (high-volume) mHSPC	1400	ADT + ARPI / DOC + ADT + ARPI	20.10.2024 / 31.12.2031 (Uppsala University)
NCT06838520 / Effect of ADT and ARPI on bone loss of patients with prostate cancer	nRCT (w toku, nie rekrutuje)	Dorośli mężczyźni z mPC	200	ADT / ADT + ARPI	01.04.2025 / 31.12.2030 (The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University)

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/ komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
NCT06463457/ Comeback from long course androgen deprivation therapy (ADT) with relugolix and darolutamide (CLEARED)	nRCT (w toku, nie rekrutuje)	Dorośli mężczyźni z HSPC (mHSPC tylko low-volume)	33	DAR+ADT	13.12.2024 / 30.11.2028 (Atish Choudhury, MD)
NCT04464226 / Study to continue treatment with darolutamide in patients who have been participating in previous darolutamide studies supported by bayer	nRCT (rekrutacja)	Dorośli mężczyźni z PC, którzy byli wcześniej leczeni DAR w ramach badania klinicznego Bayer	402	DAR (w odpowiednim schemacie lekowym)	20.10.2020 / 26.06.2028 (Bayer)
Data pierwotnego przeszukania: 16.07.2025 r. Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego: 14.10.2025 r.					

Aneks G. Punkty końcowe

G.1. Definicje punktów końcowych

Tabela 82.
Definicje punktów końcowych we włączonych badaniach klinicznych

Akronim	Definicje punktów końcowych
rPFS (Przeżycie wolne od radiologicznej progresji choroby)	
ARANOTE	Czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej radiologicznej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – w zależności co nastąpi wcześniej; progresję choroby określano zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1) dla zmian w tkankach miękkich lub według kryteriów PCWG3 dla przerzutów do kości
TITAN	Czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej radiologicznej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny – w zależności co nastąpi wcześniej; progresję choroby stwierdzano zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1) dla zmian w tkankach miękkich lub przy pojawieniu się ≥ 2 nowych zmian przerzutowych w scyntygrafii kości w porównaniu do baseline
ARCHES	Czas od randomizacji do pierwszego obiektywnego stwierdzenia progresji w oparciu o wyniki badań obrazowych lub wystąpienia zgonu do 24 tyg. po zaprzestaniu przyjmowania interwencji w ramach badania. Progresję choroby w badaniach obrazowych stwierdzano zgodnie z kryteriami RECIST 1.1 lub przy pojawieniu się ≥ 2 nowych zmian przerzutowych w scyntygrafii kości w porównaniu do baseline lub 13 tyg. zgodnie z kryteriami PCWG2 w ocenie niezależnego komitetu lub wystąpienie zgonu.
LATITUDE	Czas od randomizacji do pierwszego stwierdzenia progresji w oparciu o wyniki badań obrazowych lub wystąpienia zgonu. Progresję choroby w badaniach obrazowych stwierdzano w scyntygrafii kości, zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami PCWG2, definiowano jako ≥ 2 nowe zmiany w scyntygrafii kości lub przerzuty trzewne na podstawie wyników tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu jądrowego (zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, stwierdzenie progresji wymaga zwiększenia o 20% sumy średnic wszystkich zmian i minimalnego całkowitego zwiększenia o 5 mm sumy, w porównaniu do najmniejszej sumy średnic (nadir)).
STAMPEDE 2	FFS - Czas od randomizacji do pierwszego potwierdzenia jednego z: progresji biochemicznej, progresji miejscowej, do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych lub wystąpienie zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.
Armstrong 2025 (MAIC)	rPFS zdefiniowano jako czas od randomizacji do pierwszego obiektywnego dowodu progresji choroby w badaniach obrazowych lub zgonu; progresję choroby określano zgodnie z kryteriami RECIST (wersja 1.1) dla zmian w tkankach miękkich lub pojawieniem się co najmniej dwóch nowych zmian w badaniu scyntygraficznym kości w porównaniu z badaniem wyjściowym (ARCHES), bądź według kryteriów PCWG3 dla przerzutów do kości (ARANOTE).
OS (Przeżycie całkowite)	
ARANOTE	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.
TITAN	
ARCHES	
LATITUDE	
STAMPEDE 2	
Czas do rozpoczęcia kolejnej, systemowej terapii przeciwnowotworowej	
ARANOTE	Czas od randomizacji do rozpoczęcia kolejnej systemowej terapii przeciwnowotworowej w leczeniu raka prostaty.
ARCHES	
LATITUDE	
Armstrong 2025 (MAIC)	
Czas do progresji choroby do stadium CRPC	

Akronim	Definicje punktów końcowych
ARANOTE	Czas od randomizacji do wystąpienia jednego z następujących zdarzeń, w zależności od tego, które nastąpi jako pierwsze: progresja PSA, progresja radiologiczna lub wystąpienie objawowego zdarzenia kostnego (SSE, ang. <i>symptomatic skeletal event</i>).
ARCHES	Czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego zdarzenia definiującego rozwój raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (radiologiczna progresja choroby, progresja PSA lub SSE).
Armstrong 2025 (MAIC)	Czas od randomizacji do pierwszego zdarzenia wskazującego na oporność na kastrację (progresja radiologiczna, progresja PSA, objawowe zdarzenie kostne), w zależności od tego, co wystąpiło jako pierwsze.
Czas do progresji PSA	
ARANOTE	Czas od randomizacji do pierwszego zareportowania progresji PSA. Progresja PSA przy stężeniu testosteronu $<0,5$ ng/ml definiowana jest jako $\geq 25\%$ wzrost i bezwzględny wzrost ≥ 2 ng/ml względem nadir, co najmniej 12 tyg. od daty randomizacji, potwierdzone w kolejnej ocenie przeprowadzonej ≥ 3 tyg. później. Wszystkie wartości PSA pomiędzy pierwszą oceną spełniającą kryteria progresji PSA a oceną potwierdzającą, muszą wynosić ≥ 2 ng/ml i jednocześnie $\geq 25\%$ powyżej nadiru, przy pierwszej ocenie wymagane jest potwierdzenie poziomu testosteronu w surowicy $<0,50$ ng/ml.
TITAN	Czas od randomizacji do progresji PSA, określonej na podstawie kryteriów PCWG2.
ARCHES	Progresja PSA definiowana jest jako $\geq 25\%$ wzrost i bezwzględny wzrost ≥ 2 ng/ml względem nadir, potwierdzony w kolejnej ocenie przeprowadzonej ≥ 3 tyg. później.
LATITUDE	Czas od randomizacji do progresji PSA, określonej na podstawie kryteriów PCWG2.
STAMPEDE 2	Progresję PSA definiuje się jako wystąpienie jednego z poniższych kryteriów: - Nadir PSA wynosi więcej niż 50% ostatniego poziomu PSA sprzed leczenia, - U pacjentów, u których poziom PSA spada o więcej niż 50% względem ostatniego poziomu sprzed leczenia, ale pozostaje powyżej 4 ng/ml, progresja PSA zostanie uznana w momencie potwierdzenia wzrostu PSA o 50% powyżej poziomu nadiru, - U pacjentów, u których PSA spada poniżej 4 ng/ml, progresja PSA będzie definiowana jako 50% wzrost względem nadiru lub jako wzrost PSA powyżej 4 ng/ml — w zależności od tego, która z tych wartości będzie wyższa.
Armstrong 2025 (MAIC)	Czas od randomizacji do daty pierwszej progresji PSA (tj. $\geq 25\%$ wzrostu oraz bezwzględnego wzrostu o ≥ 2 ng/ml względem nadir).
Odsetek z niewykrywalnym poziomem PSA	
ARANOTE	Odsetek uczestników, u których stwierdzono wykrywalne wartości PSA ($\geq 0,2$ ng/ml) w baseline, a którzy osiągnęli niewykrywalny poziom PSA ($<0,2$ ng/ml) w okresie od randomizacji do 30 dni po podaniu ostatniej dawki leku badanego lub rozpoczęciu nowej terapii przeciwnowotworowej — w zależności od tego, które z tych zdarzeń nastąpi wcześniej. Analiza odsetka pacjentów z niewykrywalnym PSA będzie oparta na centralnych oznaczeniach PSA. Odsetek pacjentów z niewykrywalnym poziomem PSA będzie oceniany do 3., 6. i 9. miesiąca po randomizacji.
ARCHES	Odsetek pacjentów, u których stwierdzono wykrywalny poziom PSA ($\geq 0,2$ ng/ml) w baseline, a którzy osiągnęli poziom niewykrywalny ($<0,2$ ng/ml) w trakcie stosowania badanej interwencji.
Czas do progresji bólu	
ARANOTE	Czas od daty randomizacji do wystąpienia progresji bólu. Progresję bólu oceniano zgodnie z pytaniem nr 3 kwestionariusza BPI-SF (ang. <i>Brief Pain Inventory—Short Form</i>), które dotyczy najsilniejszego bólu odczuwanego w czasie ostatnich 24 godz. określanego jako WPS (ang. <i>worst pain subscale</i>), przy czym wynik liczony jest jako średnia z ≥ 7 kolejnych dni z okresu po randomizacji (po okresie baseline lub po rozpoczęciu przyjmowania krótko- lub długodziałających leków opiodowych w przebiegu nowotworu złośliwego); - Wynik WPS – przyjmowano średnią odpowiedzi na pyt. 3 z kwestionariusza BPI-SF z ostatnich 7 dni poprzedzających każdy z wyznaczonych punktów czasowych dla oceny pod kątem progresji bólu; - Progresję bólu definiowano jako: - u pacjentów bezobjawowych – wzrost o ≥ 2 pkt od najgorszego odczuwanego bólu od nadir w skali BPI-SF w 2 następujących po sobie ocenach przeprowadzonych w odstępie ≥ 4 tyg. lub rozpoczęcie terapii długodziałającymi lekami opiodowymi w celu uśmierzania bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego przez ≥ 7 dni; - u pacjentów objawowych – wzrost o ≥ 2 pkt od najgorszego odczuwanego bólu od nadir w skali BPI-SF w 2 następujących po sobie ocenach przeprowadzonych w odstępie ≥ 4 tyg. i najgorszy odczuwany ból oceniony na ≥ 5 pkt; lub rozpoczęcie terapii długodziałającymi lekami opiodowymi w celu uśmierzania bólu związanego z rakiem gruczołu krokowego przez ≥ 7 dni.
TITAN	Czas od randomizacji do pierwszej obserwacji progresji bólu. Progresję bólu definiuje się jako wzrost o 2 punkty względem wartości wyjściowej w zakresie największego nasilenia bólu w skali BPI-SF (pytanie 3), obserwowanego podczas 2 kolejnych ocen przeprowadzonych w odstępie ≥ 4 tygodni lub jako średni wynik >4 punktów u pacjentów, u których nie odnotowano zmniejszenia

Akronim	Definicje punktów końcowych
	stosowania opioidów ani rozpoczęcia przewlekłego leczenia opioidami, w zależności od tego, co wystąpi jako pierwsze.
ARCHES	Czas od randomizacji do wzrostu nasilenia bólu o 30% względem wartości wyjściowej, ocenianego przy użyciu skali BPI-SF.
LATITUDE	Czas od randomizacji do pierwszej obserwacji wzrostu największego nasilenia bólu w skali BPI-SF (pytanie 3) o $\geq 30\%$ względem baseline, potwierdzonego w trakcie 2 kolejnych ocen przeprowadzonych w odstępie ≥ 4 tygodni.
Czas do pogorszenia ogólnego wyniku w kwestionariuszu FACT-P	
ARANOTE	
TITAN	Czas od randomizacji do daty, w której pacjent po raz pierwszy odnotuje spadek o 10 punktów w całkowitym wyniku kwestionariusza FACT-P.
ARCHES	
LATITUDE	

G.2. Kwestionariusze wykorzystane do oceny jakości życia

G.2.1. Kwestionariusz BPI-SF

BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short form*) to 9-punktowy kwestionariusz samooceny stosowany do oceny nasilenia bólu oraz jego wpływu na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Narzędzie to jest powszechnie wykorzystywane w ocenie bólu przewlekłego, zarówno o podłożu nowotworowym, jak i nienowotworowym [62, 63].

Kwestionariusz obejmuje ocenę najsłabszego, najsilniejszego, średniego oraz aktualnego natężenia bólu, a także pytania dotyczące stosowanych metod leczenia bólu i ich subiektywnej skuteczności. Pacjenci oceniają również, w jakim stopniu ból wpływa na: aktywność ogólną, nastrój, zdolność poruszania się, wykonywanie pracy, relacje społeczne, sen oraz odczuwanie radości z życia. Każdy element oceniany jest w skali od 0 do 10, gdzie wyższa wartość oznacza większe nasilenie bólu lub silniejszy jego wpływ na funkcjonowanie [62].

Do oceny drugorzędowego punktu końcowego, jakim jest czas do progresji bólu w badaniu głównym ARANOTE, wykorzystano pytanie 3 z kwestionariusza BPI-SF: „Proszę zaznaczyć liczbę, która najlepiej opisuje najsilniejszy ból, jaki odczuwał(a) Pan(i) w ciągu ostatnich 24h”. Wzór formularza przedstawiono poniżej [16].


 Date: / / Study Name: _____
 Subject's Initials: _____ Protocol #: _____
 Study Subject #: PI: _____
 Revision: 870156

PLEASE USE BLACK INK PEN

Brief Pain Inventory (Short Form)

1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?

☐ YES ☐ NO

2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.

Front



Back



3. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its **worst** in the last 24 hours.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

4. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain at its **least** in the last 24 hours.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

5. Please rate your pain by marking the box beside the number that best describes your pain on the **average**.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

6. Please rate your pain by marking the box beside the number that tells how much pain you have **right now**.

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 No Pain Pain As Bad As You Can Imagine

Page 1 of 2 Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
 Pain Research Group
 All rights reserved


 Date: / / Study Name: _____
 Subject's Initials: _____ Protocol #: _____
 Study Subject #: PI: _____
 Revision: 870156

PLEASE USE BLACK INK PEN

7. What treatments or medications are you receiving for your pain?

8. In the last 24 hours, how much relief have pain treatments or medications provided? Please mark the box below the percentage that most shows how much **relief** you have received.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

☐ No Relief ☐ Complete Relief

9. Mark the box beside the number that describes how, during the past 24 hours, pain has interfered with you:

A. General Activity

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Does Not Interfere Completely Interferes

B. Mood

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Does Not Interfere Completely Interferes

C. Walking ability

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Does Not Interfere Completely Interferes

D. Normal Work (includes both work outside the home and housework)

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Does Not Interfere Completely Interferes

E. Relations with other people

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Does Not Interfere Completely Interferes

F. Sleep

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Does Not Interfere Completely Interferes

G. Enjoyment of life

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10
 Does Not Interfere Completely Interferes

Page 2 of 2 Copyright 1991 Charles S. Cleeland, PhD
 Pain Research Group
 All rights reserved

G.2.2. Kwestionariusz FACT-P (wersja 4)

FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) jest to standaryzowany kwestionariusz służący do oceny jakości życia pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. Składa się z 5 podpunktów:

1. samopoczucie fizyczne (Physical Well-being)
2. samopoczucie społeczne/rodzinne (Social/Family Well-being)
3. samopoczucie emocjonalne (Emotional Well-being)
4. samopoczucie funkcjonalne (Functional Well-being)
5. specyficzne obawy związane z rakiem prostaty (Prostate Cancer Subscale – PCS) [16, 35, 64].

Pacjenci oceniają objawy, samopoczucie i wpływ choroby oraz leczenia na codzienne funkcjonowanie w skali od 0 do 4. Pełna ocena w tym kwestionariuszu mieści się w przedziale od 0 do 156 punktów. Całkowity wynik odzwierciedla ogólną jakość życia związaną ze stanem zdrowia (im wyższy wynik, tym lepsza ocena jakości życia). Przykładowy kwestionariusz przedstawiono poniżej [16, 35, 64].

FACT-P (Version 4)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
<u>PHYSICAL WELL-BEING</u>						
1001	I have a lack of energy.....	0	1	2	3	4
1002	I have nausea.....	0	1	2	3	4
1003	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family.....	0	1	2	3	4
1004	I have pain.....	0	1	2	3	4
1005	I am bothered by side effects of treatment.....	0	1	2	3	4
1006	I feel ill.....	0	1	2	3	4
1007	I am forced to spend time in bed.....	0	1	2	3	4
<u>SOCIAL/FAMILY WELL-BEING</u>						
1008	I feel close to my friends.....	0	1	2	3	4
1009	I get emotional support from my family.....	0	1	2	3	4
1010	I get support from my friends.....	0	1	2	3	4
1011	My family has accepted my illness.....	0	1	2	3	4
1012	I am satisfied with family communication about my illness.....	0	1	2	3	4
1013	I feel close to my partner (or the person who is my main support).....	0	1	2	3	4
1014	Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box and go to the next section.	☐				
1015	I am satisfied with my sex life.....	0	1	2	3	4

FACT-P (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

EMOTIONAL WELL-BEING		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
001	I feel sad.....	0	1	2	3	4
002	I am satisfied with how I am coping with my illness.....	0	1	2	3	4
003	I am losing hope in the fight against my illness.....	0	1	2	3	4
004	I feel nervous.....	0	1	2	3	4
005	I worry about dying.....	0	1	2	3	4
006	I worry that my condition will get worse.....	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
007	I am able to work (include work at home).....	0	1	2	3	4
008	My work (include work at home) is fulfilling.....	0	1	2	3	4
009	I am able to enjoy life.....	0	1	2	3	4
010	I have accepted my illness.....	0	1	2	3	4
011	I am sleeping well.....	0	1	2	3	4
012	I am enjoying the things I usually do for fun.....	0	1	2	3	4
013	I am content with the quality of my life right now.....	0	1	2	3	4

FACT-P (Version 4)

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

ADDITIONAL CONCERNS		Not at all	A little bit	Somewhat	Quite a bit	Very much
014	I am losing weight.....	0	1	2	3	4
015	I have a good appetite.....	0	1	2	3	4
016	I have aches and pains that bother me.....	0	1	2	3	4
017	I have certain parts of my body where I experience pain.....	0	1	2	3	4
018	My pain keeps me from doing things I want to do.....	0	1	2	3	4
019	I am satisfied with my present comfort level.....	0	1	2	3	4
020	I am able to feel like a man.....	0	1	2	3	4
021	I have trouble moving my bowels.....	0	1	2	3	4
022	I have difficulty urinating.....	0	1	2	3	4
023	I urinate more frequently than usual.....	0	1	2	3	4
024	My problems with urinating limit my activities.....	0	1	2	3	4
025	I am able to have and maintain an erection.....	0	1	2	3	4

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 83.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

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

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

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

Tabela 84.

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

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

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

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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	
T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji	

H.3. Formularz do oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle–Ottawa (NOS)

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać maksymalnie dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
 - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
 - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
 - d. nie określono metody doboru kohorty
2. Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta *
 - b. z innego środowiska (z innej populacji)
 - c. nie określono metod doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
 - d. nie określono

Porównywalność

4. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
 - a. w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

5. Ocena wystąpienia punkty końcowego
 - a. niezależna ocena z zaślepieniem *
 - b. odwołanie do dokumentacji *
 - c. raportowane przez pacjenta
 - d. nie określono

6. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
 - a. Tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
 - b. nie
7. Poprawność obserwacji kohort
 - a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *
 - b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
 - c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
 - d. nie określono.

H.4. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 85. Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
Czy badanie było wielośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

H.5. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

H.5.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 86.

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

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

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

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

H.5.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 87.

Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

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

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

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

Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badań

I.1. Formularz do charakterystyki badań

Akronim badania	
Opis badania	
Kryteria włączenia	
1.	
Kryteria wykluczenia	
1.	
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK:	
•	
Pozostałe PK:	
•	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek [lata], mediana (zakres)	
Region, n (%)	Azja
	Ameryka łacińska
	Europa i pozostałe
Rasa, etniczność, n (%)	Biała
	Azjatycka
	Czarna
	Inna
Przerzuty we wstępnej diagnozie, n (%)	Rozpoznane de novo
	Nawrotowe
	Brak danych
Przerzuty podczas skriningu, n (%)	Do węzłów chłonnych
	Do kości z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych
	Trzewne z lub bez przerzutów do węzłów chłonnych i/lub kości
Wcześniejsza terapia miejscowa, n (%)	
<8	
≥8	

Akronim badania	
Wynik oceny zróżnicowania nowotworu w skali Gleasona, n (%)	Brak danych
Stężenie PSA [ng/ml], mediana (zakres)	
Stężenie ALP [U/l], mediana (zakres)	
Odsetek pacjentów ze stanem sprawności wg ECOG, n (%)	0 1 2
Obciążenie przerzutami, n (%)	Wysokie ^a Niskie
Obecność przerzutów trzewnych, n (%)	
Wcześniejsza terapia DOC, n (%)	
Interwencja i komparator	
Układ badania	
Schemat leczenia	
Kointerwencje	
Czas trwania leczenia [mies.], mediana	
Okres obserwacji [mies.], mediana	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zasłepienie	
Utrata z badania, n/N (%)	•
Metodyka implementacji danych utraconych	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Metoda analizy wyników	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

1.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Analiza główna i w podgrupach

Punkt końcowy	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	p

Punkt końcowy	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	p

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Interwencja	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości	
	HR [95% CI]	SUCRA	RR [95% CI]	SUCRA

I.3. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

Analiza główna

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	
	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	HR [95% CI]	p

Analiza w podgrupach

Podgrupa	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	
	n zdarzeń / N (%)		n zdarzeń / N (%)		HR [95% CI]	p dla interakcji

Wartość PSA (ng/mL)	<4,1		4,1-<21		≥21		<4,1 vs ≥21	4,1-<21 vs ≥21
Punkt końcowy	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95% CI]	N	Mediana [95%CI]	HR [95%CI]	HR [95%CI]

Wynik prezentowane wyłącznie dla ramienia interwencji

PORÓWNANIE POŚREDNIE

Interwencja	HR [95% CI]	SUCRA
-------------	-------------	-------

Interwencja	HR [95% CI]	SUCRA
-------------	-------------	-------

Aneks J. Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA

Tabela 88.

Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr OTLI.4131.1.2026.2.MRd dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA

Uwaga AOTMiT	Rozdział w AK	Rodzaj zmiany	Opis zmiany
Ad. 1 i 3	8. Ograniczenia	Uzupełnienie	Uzupełnienie informacji dotyczących ograniczeń populacji
Ad. 2a	3.2.1. Przeszukanie dla interwencji	Aktualizacja	Aktualizacja liczby włączonych publikacji w wyniku uwzględnienia publikacji dodatkowych (Rysunek 1, Tabela 4)
	3.2.2. Przeszukanie dla komparatorów	Aktualizacja	Aktualizacja liczby włączonych publikacji w wyniku uwzględnienia publikacji dodatkowej (Rysunek 2, Tabela 5)
	7. Wyniki opracowań wtórnych	Aktualizacja	Dodanie opisu 3 przeglądów systematycznych opublikowanych po dacie złożenia wniosku – nie wpływa na wnioskowanie
	Aneks B. Dodatkowe dane dla porównania pośredniego – aktualizacja okresów obserwacji	Uzupełnienie	Uzupełnienie danych z publikacji dodatkowej (Armstrong 2026 – badanie ARCHES) opublikowanej po dacie złożenia wniosku – nie wpływa na wnioskowanie
	Aneks C. Strategia wyszukiwania	Aktualizacja	Aktualizacja dat przeszukania aktualizacyjnego
	Aneks E.3. Opracowania wtórne	Uzupełnienie	Uzupełnienie oceny wynikające z uwzględnienia 3 przeglądów systematycznych opublikowanych po dacie złożenia wniosku