

Zytiga[®] (abirateron)

w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel

***Analiza problemu decyzyjnego
i analiza kliniczna***

Wersja 1.2

Kraków 2012

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.2 – ostatnia aktualizacja dnia 03 lipca 2012 r.

SPIS TREŚCI

Streszczenie	11
Wykaz skrótów	17
1 Analiza problemu decyzyjnego	20
1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego.....	21
1.2 Opis problemu zdrowotnego.....	21
1.2.1 Rak gruczołu krokowego (ICD-10:C61).....	21
1.2.1.1 Epidemiologia.....	21
1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia	22
1.2.1.3 Objawy.....	23
1.2.1.4 Rozpoznanie	25
1.2.1.5 Stadia zaawansowania klinicznego (staging).....	26
1.2.1.5.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	28
1.2.1.6 Badania przesiewowe.....	28
1.2.1.7 Leczenie	29
1.2.1.7.1 Leczenie odroczone – ścisła obserwacja	31
1.2.1.7.2 Leczenie radykalne	31
1.2.1.7.2.1 Leczenie operacyjne	31
1.2.1.7.2.2 Radioterapia	32
1.2.1.7.2.2.1 Radioterapia pooperacyjna	34
1.2.1.7.2.2.2 Radioterapia paliatywna	34
1.2.1.7.3 Leczenie zachowawcze.....	34
1.2.1.7.3.1 Terapia hormonalna	34
1.2.1.7.3.1.1 Orchidektomia (wyrzebieenie)	35
1.2.1.7.3.1.2 Kastracja farmakologiczna.....	35
1.2.1.7.3.1.3 Antagoniści LHRH	35
1.2.1.7.3.1.4 Antyandrogeny	35
1.2.1.7.3.1.5 Całkowita blokada androgenowa.....	36
1.2.1.7.3.1.6 Opóźniona hormonoterapia.....	36
1.2.1.7.3.2 Inne metody leczenia zachowawczego	36
1.2.1.7.4 Innowacyjne metody leczenia.....	36
1.2.1.7.4.1 Kriochirurgia stercza.....	36
1.2.1.7.4.2 Ultrasonografia z działaniem wiązki o wysokiej częstotliwości (HIFU)	37

1.3	Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	38
1.4	Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej.....	38
1.5	Obecna praktyka kliniczna.....	39
1.6	Opis ocenianej interwencji Zytiga®	41
1.6.1	Zagadnienia rejestracyjne	41
1.6.2	Grupa farmakoterapeutyczna	41
1.6.3	Kod ATC	41
1.6.4	Dostępne preparaty.....	41
1.6.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	41
1.6.6	Wskazania.....	44
1.6.7	Dawkowanie i sposób podawania	44
1.6.8	Przeciwwskazania.....	45
1.6.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	45
1.6.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	47
1.6.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	48
1.6.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	49
1.6.13	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji.....	49
1.6.14	Obecne reguły refundacji dotyczące leku Zytiga®	49
1.7	Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania abirateronu w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.....	51
1.8	Dobór komparatorów celem porównawczej oceny abirateronu.....	52
1.9	Opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny	53
1.10	Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny octanu abirateronu	57
1.11	Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania produktu Zytiga®	58
1.12	Zakres analiz	60
1.12.1	Analiza efektywności klinicznej	60
1.12.2	Analiza ekonomiczna	61
1.12.3	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	62
2	Analiza kliniczna	63
2.1	Cel opracowania.....	64
2.2	Metodyka	64
2.2.1	Wyszukiwanie danych źródłowych.....	64
2.2.1.1	Źródła danych pierwotnych.....	64

2.2.1.2	Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	65
2.2.1.3	Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych.....	71
2.2.1.4	Źródła danych wtórnych.....	73
2.2.1.5	Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	73
2.2.1.6	Aktualizacja wyszukiwania	74
2.2.2	Ocena bezpieczeństwa	74
2.2.3	Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	75
2.2.4	Ocena wiarygodności źródeł danych.....	75
2.2.5	Analiza statystyczna	75
2.3	Wyniki wyszukiwania badań wtórnych	79
2.4	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych	84
2.5	Abirateron vs placebo – badania RCT.....	88
2.5.1	Opis metodyki włączonych badań.....	88
2.5.2	Charakterystyka włączonej populacji	90
2.5.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	90
2.5.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	92
2.5.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji, badania z randomizacją	94
2.5.4	Skuteczność kliniczna	96
2.5.4.1	Przeżycie całkowite (OS).....	97
2.5.4.1.1	Przeżycie całkowite w zależności od wybranych czynników	99
2.5.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	101
2.5.4.3	Czas do progresji PSA (TTPP)	101
2.5.4.4	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE)....	102
2.5.4.5	Odpowiedź w ocenie PSA.....	102
2.5.4.6	Odpowiedź obiektywna.....	103
2.5.4.7	Odpowiedź w ocenie objawów bólowych.....	104
2.5.4.8	Czas do progresji objawów bólowych	105
2.5.5	Bezpieczeństwo	106
2.5.5.1	Zgony w okresie 30 dni po ostatniej dawce leku.....	107
2.5.5.2	Zgony w wyniku działań niepożądanych	107
2.5.5.3	Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych.....	108
2.5.5.4	Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów	108

2.5.5.5	Działania niepożądane związane z zaburzeniami pracy serca.....	110
2.5.5.6	Poszczególne działania niepożądane.....	111
2.5.5.7	Redukcja dawki leków	116
2.5.5.7.1	Redukcja dawki abirateronu/placebo	116
2.5.5.8	Redukcja dawki prednizonu	118
2.6	Abirateron – badania bez grupy kontrolnej	120
2.6.1	Opis metodyki włączonych badań.....	120
2.6.2	Charakterystyka włączonej populacji	122
2.6.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	122
2.6.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	123
2.6.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji...	125
2.6.4	Skuteczność kliniczna	126
2.6.4.1	Przeżycie całkowite (OS).....	126
2.6.4.2	Redukcja stężenia PSA w trakcie leczenia	127
2.6.4.2.1	Redukcja stężenia PSA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia	127
2.6.4.3	Czas do progresji PSA	128
2.6.4.4	Odpowiedź radiologiczna	128
2.6.4.5	Zmiana statusu sprawności wg ECOG	130
2.6.5	Bezpieczeństwo	131
2.6.5.1	Zgony	131
2.6.5.2	Przedwczesne zakończenie leczenia.....	131
2.6.5.3	Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów	132
2.6.5.4	Pozostałe działania niepożądane	133
2.7	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®	135
2.8	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa abirateronu na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	137
2.9	Badania w toku.....	139
2.10	Abirateron vs kabazytaksel – porównanie pośrednie	141
2.10.1	Badania oraz poszczególne ramiona uwzględniane w porównaniu pośrednim	141
2.10.2	Zakres analiz	147
2.10.1	Przeżycie całkowite	149
2.10.1.1	Analiza wrażliwości – publikacje pełnotekstowe	150

2.10.1.2	Analiza wrażliwości – dane dla podgrupy chorych po jednym schemacie chemioterapii	152
2.10.2	Przeżycie wolne od progresji choroby.....	154
2.10.3	Bezpieczeństwo	155
2.11	Wyniki.....	159
2.12	Dyskusja.....	170
2.13	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	175
2.14	Wnioski końcowe	176
3	Piśmiennictwo	177
4	Załączniki.....	183
4.1	Opisy komparatorów.....	184
4.1.1	Opis komparatora – Taxotere® (docetaksel).....	184
4.1.1.1	Zagadnienia rejestracyjne	184
4.1.1.2	Grupa farmakoterapeutyczna	184
4.1.1.3	Kod ATC	184
4.1.1.4	Dostępne preparaty.....	184
4.1.1.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	185
4.1.1.6	Wskazania.....	187
4.1.1.7	Dawkowanie i sposób podawania	189
4.1.1.8	Przeciwwskazania	194
4.1.1.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	195
4.1.1.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	199
4.1.1.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	200
4.1.1.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	201
4.1.2	Opis komparatora – Jevtana® (kabazytaksel).....	202
4.1.2.1	Zagadnienia rejestracyjne	202
4.1.2.2	Grupa farmakoterapeutyczna	202
4.1.2.3	Kod ATC	202
4.1.2.4	Dostępne preparaty.....	202
4.1.2.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	202
4.1.2.6	Wskazania.....	205
4.1.2.7	Dawkowanie i sposób podawania	205
4.1.2.8	Przeciwwskazania	208
4.1.2.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	208

4.1.2.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	211
4.1.2.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	211
4.1.2.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	212
4.1.3	Opis komparatora – Mitoxantrone® (mitoksantron)	213
4.1.3.1	Zagadnienia rejestracyjne	213
4.1.3.2	Grupa farmakoterapeutyczna	213
4.1.3.3	Kod ATC	213
4.1.3.4	Dostępne preparaty.....	213
4.1.3.5	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	213
4.1.3.6	Wskazania do stosowania	214
4.1.3.7	Dawkowanie i sposób podawania	214
4.1.3.8	Przeciwwskazania	216
4.1.3.9	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	216
4.1.3.10	Wpływ na płodność, ciążę i laktację	216
4.1.3.11	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	216
4.1.3.12	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	217
4.2	Kabazytaksel vs mitoksantron – porównanie bezpośrednie	218
4.2.1	Opis metodyki włączonych badań	218
4.2.2	Charakterystyka włączonej populacji	220
4.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	220
4.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	220
4.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji...	222
4.2.4	Skuteczność kliniczna	224
4.2.4.1	Przeżycie całkowite (OS).....	224
4.2.4.1.1	Przeżycie całkowite w zależności od wybranych czynników	225
4.2.4.2	Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS).....	227
4.2.4.2.1	Czas do progresji radiologicznej (TTTP).....	227
4.2.4.2.2	Czas do progresji PSA (TTPP).....	228
4.2.4.2.3	Czas do progresji bólu	229
4.2.5	Bezpieczeństwo	229
4.2.5.1	Zgony w okresie ≤ 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku	229
4.2.5.2	Zgony w wyniku działań niepożądanych	230
4.2.5.3	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	230

4.2.5.4	Hematologiczne działania niepożądane	231
4.2.5.5	Niehematologiczne działania niepożądane	232
4.3	Mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy – porównanie bezpośrednie	234
4.3.1	Opis metodyki włączonych badań	234
4.3.2	Charakterystyka ocenianej populacji	236
4.3.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań	236
4.3.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	238
4.3.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji...	241
4.3.4	Skuteczność kliniczna	243
4.3.4.1	Przeżycie całkowite	243
4.3.4.2	Czas do niepowodzenia leczenia	244
4.3.4.3	Czas do progresji choroby	245
4.3.4.4	Czas trwania paliacji objawów bólowych	246
4.3.5	Bezpieczeństwo	247
4.3.5.1	Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	247
4.3.5.2	Hematologiczne działania niepożądane	247
4.3.5.3	Niehematologiczne działania niepożądane	249
4.4	Status refundacyjny leków stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego	251
4.5	Opis skal wykorzystanych w raporcie	254
4.5.1	Skala sprawności ECOG	254
4.5.1	Skala Karnofsky’ego	254
4.5.2	Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST	255
4.5.3	BPI-SF	255
4.6	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa	257
4.6.1	Badania RCT	257
4.6.2	Badania obserwacyjne	258
4.7	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń	259
4.8	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	264
4.9	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	273
4.9.1	Badania RCT	273
4.9.1.1	Abirateron	273
4.9.1.2	Komparatory	278
4.9.2	Badania obserwacyjne	295

4.10	Wkład autorów w opracowanie raportu.....	301
4.11	Spis tabel	303
4.12	Spis wykresów	307

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych opracowanych przez *Agencję Oceny Technologii Medycznych* wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions)*.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny abirateronu i kabazytakselu. Do analizy skuteczności klinicznej włączano wiarygodne badania kliniczne z randomizacją oceniające abirateron z kortykosteroidami w porównaniu do kortykosteroidów (leczenie objawowe i kortykosteroidy są stosowane w praktyce klinicznej u większości chorych po nieskuteczności docetakselu), oraz kabazytakselu i kolejnej linii docetakselu. Celem dodatkowej oceny włączano badania obserwacyjne, bez względu na obecność grupy kontrolnej. Analizę efektywności praktycznej oparto na przeglądzie badań pragmatycznych i rejestrów chorych.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących abirateron z kabazytaksem wykonano porównanie pośrednie metodą metaanalizy

sięciowej (*model mixed treatment comparison, MTC*). Ze względu na różne komparatory dla tych leków celem zamknięcia sieci porównania pośrednim konieczne było uwzględnienie dodatkowo oceny mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w odniesieniu do kortykosteroidów.

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

Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego badań wtórnych do analizy zakwalifikowano 3 aktualne przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: *Beltran 2011, Pagliarulo 2010* i *Sonpavde 2011*. Przeglądy te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Abirateron vs placebo – badanie RCT

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w połączeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu i dopasowanego placebo (leczenie objawowe w połączeniu z kortykosteroidami obecnie znajduje zastosowanie u większości chorych po nieskuteczności docetakselu, ponowne zastosowanie docetakselu ograniczone jest tylko do wybranej grupy pacjentów, ponadto zarówno docetaksel jak i mitoksantron nie mają udowodnionej skuteczności klinicznej w tej populacji w ramach prób RCT) przeprowadzono na podstawie wysokiej jakości próby klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem o liczebności 1195 chorych – *de Bono 2011*. Włączono także trzy doniesienia konferencyjne przedstawiające dodatkowe wyniki, w tym z dłuższego okresu obserwacji: *Logothetis 2011, Saad 2011* oraz *Scher 2011*. W publikacji pełnotekstowej przedstawiono analizę

w obrębie populacji ITT (wszyscy chorzy poddani randomizacji) w momencie odnotowania 552 zgonów (69% spośród oczekiwanej liczby 797 zdarzeń). Po jej przeprowadzeniu zakończono leczenie, zniesiono zaślepienie i zaproponowano abirateron chorym z grupy kontrolnej. Uaktualnione wyniki analizy skuteczności klinicznej przeprowadzonej po wystąpieniu 775 zgonów (przed rozpoczęciem podawania abirateronu chorym z grupy kontrolnej) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Scher 2011*.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*).

Był to główny punkt końcowy w badaniu *de Bono 2011*. W okresie obserwacji o medianie 12,8 miesiąca, abirateron znamienne wydłużał przeżycie chorych w porównaniu do kontroli, wartości median OS wyniosły odpowiednio 14,8 vs 10,9 miesiąca, a ryzyko zgonu uległo zmniejszeniu o 35%: HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77), $p < 0,001$. Wynik pozostawał znamieny również po uwzględnieniu wpływu czynników stratyfikacyjnych: HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,78), oraz w obrębie wyróżnionych w badaniu podgrupach chorych. W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 20,2 miesiąca, wyniki także były istotne statystycznie, HR = 0,74 (95% CI: 0,638; 0,859), $p < 0,0001$; w grupie abirateronu mediana OS wynosiła 15,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej 11,2 miesiąca.

Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) na podstawie kryteriów radiologicznych. Abirateron istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji w porównaniu do kontroli: HR = 0,67 (95% CI: 0,59; 0,78), $p < 0,001$; mediana PFS wyniosła odpowiednio 5,6 vs 3,6 miesiąca.

Czas do progresji PSA (TTPP, z ang. *time to PSA progression*). Abirateron znamienne wydłużał czas do progresji PSA, mediana w grupie abirateronu wyniosła 10,2 miesiące, a w grupie kontrolnej 6,6 miesiąca: HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,73), $p < 0,001$.

Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE, z ang. *time to first skeletal-related event*). Abirateron w porównaniu z grupą kontrolną znamienne, o 5 miesięcy wydłużał czas do wystąpienia pierwszego

zdarzenia związanego z układem kostnym, wartości odpowiednio 9,9 vs 4,9 miesiąca, $p = 0,0006$.

Odpowiedź w ocenie swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate specific antigen*).

Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie z abirateronem było znamienne, ponad 5-krotnie wyższe w porównaniu do kontroli (29,1% vs 5,5%): RB = 5,19 (95% CI: 3,44; 7,91), $p < 0,001$. Należy leczyć 5 chorych abirateronem w okresie o medianie 12,8 miesiąca, zamiast podawać im placebo, aby uzyskać jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi PSA: NNT = 5 (95% CI: 4; 6).

Odpowiedź obiektywna.

Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej (w badaniach radiologicznych) w grupie abirateronu wyniosło 14% i było 5-krotnie większe niż w kontroli – 2,8%: RB = 5,1 (95% CI: 2,1; 12,5); NNT = 9 (95% CI: 7; 15). Wynik był istotny statystycznie, $p < 0,001$.

Odpowiedź w ocenie objawów bólowych.

Paliacja objawów bólowych wystąpiła znamienne częściej u chorych w grupie abirateronu (44%) niż w grupie kontrolnej – 27%: RB = 1,65 (95% CI: 1,26; 2,19), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), $p = 0,0002$. Podobnie, paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność także była istotnie częstsza w grupie abirateronu – 59,2% vs 38,0%: RB = 1,56 (95% CI: 1,20; 2,07), NNT = 5 (95% CI: 4; 11), $p = 0,0004$. Mediana czasu do wystąpienia paliacji objawów bólowych u chorych otrzymujących abirateron względem placebo była istotnie krótsza o 143 dni, odpowiednio 169 (95% CI: 113; 302) vs 312 (95% CI: 165; 450), $p = 0,001$. Lek skracał o 82 dni także czas do zmniejszenia wpływu bólu na codzienną aktywność, mediana TPF odpowiednio 31 (95% CI: 28; 58) vs 113 (95% CI: 82; 135) dni. Wynik był znamieny statystycznie, $p = 0,0009$.

Czas do progresji objawów bólowych. Mediana czasu do progresji nasilenia bólu (TPPI) i progresji wpływu bólu na aktywność (TPPF) była dłuższa u chorych otrzymujących ten lek w porównaniu z placebo, odpowiednio 225 (95% CI: 171; 315) vs 142 (95% CI: 91; 253) i 282 (95% CI: 225; 392) vs 139 (95% CI: 85; 197). Częstość występowania progresji nasilenia bólu była niższa w grupie abirateronu względem kontroli w poszczególnych punktach czasowych okresu obserwacji (6, 12 i 18

mies.), ale różnie były istotne statystycznie jedynie dla porównania w 18 miesiącu, odpowiednio 35% vs 46%, RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95) i NNT = 10 (95% CI: 5; 51). Ocena ryzyka wystąpienia progresji wpływu bólu na aktywność chorego była znamienna jedynie dla porównania tych grup w 6 miesiącu okresu obserwacji, odpowiednio 20% vs 31%, RR = 0,65 (95% CI: 0,44; 0,97) i NNT = 10 (95% CI: 5; 131).

Bezpieczeństwo

W badaniu *de Bono 2011* analizę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa abirateronu przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Saad 2011*.

Zgony w okresie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki interwencji i przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych. W okresie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki interwencji odsetek zgonów był podobny w obu grupach – 11% i 13%. U 12% chorych w grupie abirateronu i 15% z grupy kontrolnej zgony nastąpiły w wyniku działań niepożądanych (w tym 1,1% i 1,3% AEs związanych z sercem), a odpowiednio 19% i 23% chorych zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne.

Działania niepożądane ogółem. Abirateron miał dobry profil bezpieczeństwa. W obu grupach występowały głównie działania niepożądane 1. lub 2. stopnia. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u 23-44% chorych, należało zmęczenie, ból pleców lub kości, zaparcia, nudności i zapalenie stawów. Jedyne istotne statystycznie różnice między grupami (abirateron vs placebo) na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano pod względem odsetka chorych raportujących zakażenie dróg moczowych (12% vs 7%): RR = 1,62 (95% CI: 1,09; 2,43), NNH = 23 (95% CI: 14; 123), p = 0,02. Natomiast znamienne mniej chorych w grupie abirateronu odczuwało dolegliwości bólowe (2% vs 5%): RR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,67), NNT = 32 (95% CI: 18; 88).

Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 55% chorych z grupy abirateronu i 58% chorych

z grupy placebo. Ryzyko wystąpienia zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej było znamienne wyższe w grupie abirateronu w porównaniu do kontroli: RR = 1,39 (95% CI: 1,04; 2,82), NNH = 20 (95% CI: 11; 177), podobnie ryzyko zakażenia dróg moczowych: RR = 4,23 (95% CI: 1,10; 16,43), NNH = 61 (95% CI: 34; 603).

Z kolei ryzyko wystąpienia bólu w kończynach oraz bólu pleców było znamienne mniejsze u chorych z grupy abirateronu, odpowiednio RR = 0,45 (95% CI: 0,24; 0,83), NNT = 36 (95% CI: 18; 159) i RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,90), NNT = 27 (95% CI: 14; 136). Wszystkie działania niepożądane 4. stopnia występowały u ≤ 1% chorych w obu grupach.

Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów były istotnie statystycznie częstsze (p < 0,001) w grupie abirateronu niż placebo, odpowiednio 55% vs 43%. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,28 (95% CI: 1,13; 1,46), a współczynnik NNH = 9 (95% CI: 6; 17) dla okresu obserwacji o medianie 12,8 miesiąca. Zatrzymanie wody w organizmie i obrzęki oraz hipokaliemia występowały istotnie częściej u chorych leczonych abirateronem (odpowiednio p = 0,04 i p < 0,001), natomiast nadciśnienie tętnicze występowało z podobną częstością w obu grupach (10% i 8%).

Redukcja dawki abirateronu lub placebo. Ogółem mediana czasu leczenia wyniosła 32,14 tygodni (zakres: 0,7-80,7) w grupie abirateronu i 15,50 tygodni (zakres: 0,6-82,3) w grupie kontrolnej. Dawkę podawanej interwencji zmniejszono istotnie częściej w grupie z abirateronem niż placebo, odpowiednio u 3,5% vs 1,3% chorych: RR = 2,79 (95% CI: 1,12; 6,96), NNH = 45 (95% CI: 25; 294). Istotnie częściej redukowano dawkę abirateronu niż placebo z powodu AEs lub toksyczności. Oszacowane ryzyko konieczności redukcji dawki prednizonu było istotnie statystycznie większe w grupie abirateronu: RR = 3,11 (95% CI: 1,14; 8,53), NNH = 47 (95% CI: 27; 292). Również w tym przypadku ryzyko konieczności redukcji dawki prednizonu z powodu AEs lub toksyczności było statystycznie znamienne większe w grupie abirateronu, RR = 6,48 (95% CI: 1,09; 38,61), NNH = 72 (95% CI: 39; 811).

Abirateron – badania obserwacyjne

Do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*, o łącznej liczbie 115 pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Zmniejszenie stężenia PSA. Co najmniej 50% redukcję stężenia PSA w trakcie leczenia abirateronem obserwowano u około połowy chorych włączonych do opisywanych badań obserwacyjnych, u 43% (95% CI: 30%; 55%) i 50% chorych odpowiednio w próbach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*. Przynajmniej 30% redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowej wystąpiła u 59% chorych, a $\geq 90\%$ redukcja, stwierdzona była u 16% pacjentów (*Efstathiou 2012*).

Czas do progresji stężenia PSA. W próbie *Danila 2010* mediana czasu do wystąpienia progresji stężenia PSA wynosiła 169 dni. Autorzy badania *Efstathiou 2012* podali informację, że częstość występowania progresji według PSA stopniowo zmniejszała się w trakcie pierwszych 200 dni leczenia abirateronem.

Przeżycie całkowite (OS). Mediana OS u chorych włączonych próby *Efstathiou 2012* wynosiła 555 (95% CI: 440; 965) dni (około 18 miesięcy).

Odpowiedź radiologiczna. Stabilną chorobę stwierdzono u 59% chorych z wykonanym obrazowaniem kości oraz tkanek miękkich w badaniu *Danila 2010* oraz u 72% chorych ze scyntygrafią kośćca po 6 miesiącach leczenia w próbie *Efstathiou 2012*. Częściowa odpowiedź wystąpiła u 18% chorych (*Danila 2010*), oraz łącznie u 2 pacjentów z przerzutami odpowiednio w wątrobie lub płucach i 5 pacjentów, u których były one obecne w węzłach chłonnych (*Efstathiou 2012*). Progresję choroby na podstawie oceny zmian w scyntygrafii kości stwierdzono u 19% i 41% chorych, odpowiednio w próbach *Efstathiou 2012* i *Danila 2010*, natomiast w ocenie radiologicznej tkanek miękkich progresję odnotowano u 23% pacjentów w próbie *Danila 2010*.

Zmiana statusu sprawności w ocenie ECOG. W obu włączonych badaniach obserwacyjnych

obecni byli chorzy, którzy w ocenie ECOG wykazywali poprawę lub pogorszenie statusu sprawności, jak również pacjenci, u których nie zaobserwowano żadnych zmian w trakcie okresu leczenia abirateronem. Ogółem poprawę statusu sprawności w ocenie ECOG odnotowano u 16 (28%) chorych w próbie *Danila 2010*. Z kolei pogorszenie stwierdzono u 4% pacjentów. Autorzy badania *Efstathiou 2012* podali informację, że w obrębie grupy chorych wykazujących odpowiedź na terapię abirateronem i odznaczających się dłuższym czasem do wystąpienia progresji PSA (z ang. *delayed progression*) (n = 38), częstość występowania poprawy klinicznej wynosiła 66%. Natomiast u 12/14 (86%) chorych z opornością na terapię (z ang. *resistant to treatment*) obserwowano pogorszenie, a u pozostałych 2/14 (14%) nie stwierdzono zmiany statusu sprawności.

Bezpieczeństwo

Zakończenie leczenia ogółem, z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności. Dane dotyczące częstości przedwczesnego zakończenia leczenia przedstawili jedynie autorzy badania *Efstathiou 2012*. Ogółem odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie abirateronem w tym badaniu wynosił 86%, najczęstszą przyczyną była kliniczna progresja choroby (52%), 22% chorych zakończyło leczenie z powodu progresji radiologicznej lub progresji stężenia PSA (bez widocznej progresji klinicznej). Z powodu działań niepożądanych leczenie zakończyło 2 chorych.

Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów. U chorych w badaniach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012* obserwowano działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów, takie jak zatrzymanie wody w organizmie i obrzęk, nadciśnienie tętnicze lub hipokaliemia. W próbie *Danila 2010* powyższe działania miały głównie 1. lub 2. stopień ciężkości. U żadnego chorego nie wystąpiły działania niepożądane 4. stopnia.

Poszczególne działania niepożądane. W badaniu *Danila 2010* obserwowano głównie działania niepożądane 1. lub 2. stopnia. Najczęstszym działaniem niepożądanym było zmęczenie – odnotowane u 32% chorych. Podobny odsetek chorych raportował wystąpienie nudności lub wymiotów (odpo-

wiednio 14% i 12%). Z kolei w próbie *Efstathiou 2012* przedstawiano tylko dane dla działań niepożądanych 3. stopnia: hiperglikemia związana z leczeniem sterydami (n = 3) i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (n = 2). W badaniu *Danila 2010* u jednego chorego (2%) wystąpiło zmęczenie 3. stopnia ciężkości. W żadnym z badań nie odnotowano działań niepożądanych 4. stopnia.

Porównanie pośrednie abirateronu z kabazytakselem

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących te interwencje. Porównanie pośrednie abirateronu z kabazytakselem wykonano wykorzystując metodę metaanalizy sieciowej. Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących kabazytaksel z terapią korynkosteroidami, która stanowiła kontrolę w badaniu oceniającym efektywność abirateronu, w porównaniu pośrednim konieczne było uwzględnienie dodatkowo porównania mitoksantronu w skojarzeniu z korynkosteroidami (grupa kontrolna badania dla kabazytakselu – *TROPIC*) z samymi korynkosteroidami (*Berry 2002*, *Tannock 1996* oraz *CALGB 9182*). Porównanie pośrednie z docetakselem było niemożliwe do wykonania, ponieważ nie odnaleziono badań RCT dla tego leku w docelowej populacji chorych.

Skuteczność kliniczna

Ryzyko wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym nie różniło się pomiędzy abirateronem i kabazytakselem: HR = 1,05 (95% CI: 0,78; 1,39). Analiza wrażliwości (tylko opublikowane dane, a także dane dla podgrupy chorych po jednym schemacie chemioterapii) potwierdziła wnioski głównej analizy.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa nie było możliwe pomiędzy dwoma lekami ze względu na ograniczenia metodologiczne, jednak zestawiono poszczególne działania niepożądane dla każdego z analizowanych leków wobec jego kontroli. W przypadku hematologicznych działań niepożądanych 3. i 4. stopnia ciężkości, takich jak neutropenia, trombocytopenia oraz niedokrwistość, częstości ich występowania w przypadku abirateronu były niskie, rzędu kilku procent i nie stwierdzono

różnic w ryzyku wobec grupy kontrolnej. Natomiast występowanie tych działań niepożądanych było generalnie wyższe (w przypadku ciężkiej neutropenii częstość występowania dochodziła do 82%) w przypadku kabazytakselu, i w porównaniu do kontroli dla tego leku (mitoksantronu) ryzyko ich wystąpienia było znamienne większe, podobnie jak ryzyko zgonów z powodu działań niepożądanych.

Wnioski

Abirateron, wybiórczy inhibitor syntezy androgenów, w skojarzeniu z prednizonem jest efektywny klinicznie w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Abirateron istotnie wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, czas do progresji PSA, czas do wystąpienia zdarzeń dotyczących układu szkieletowego i progresji objawów bólowych oraz znamienne zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi PSA, odpowiedzi obiektywnej, paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność. Lek charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, działania niepożądane głównie związane są ze zwiększonym stężeniem mineralokortykoidów.

Efektywność kliniczna abirateronu została udowodniona w prawidłowo zaprojektowanym i wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, gdzie grupę kontrolną stanowiło placebo i prednizon. Porównanie pośrednie z kabazytakselem nie wykazało różnic w skuteczności obu leków, w przypadku abirateronu zwraca natomiast uwagę korzystny profil bezpieczeństwa. Nie można porównać pośrednio abirateronu z docetakselem lub mitoksantronem w tej populacji chorych, ze względu na brak badań z randomizacją dla tych komparatorów.

Obecnie większość chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia docetakselem otrzyma leczenie objawowe i korynkosteroidy; dostępne chemioterapeutyki – docetaksel lub mitoksantron – nie mają udowodnionej skuteczności w tej populacji chorych. Spośród nowych leków, posiadających wiarygodne dowody na efektywność kliniczną, abirateron w porównaniu do

cabazitakselu cechuje się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa – w porównaniu do kontroli cabazitaksel zwiększa ryzyko ciężkich hematolo-

gicznych działań niepożądanych oraz zgonów z powodu działań niepożądanych.

Wykaz skrótów

ACTH	hormon adrenokortykotropowy (z ang. <i>adrenocorticotropic hormone</i>)
ADT	terapia mająca na celu supresję androgenów (z ang. <i>androgen deprivation therapy</i>)
AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
AIAT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i>)
ASRO	<i>American Society for Radiation Oncology</i>
AUA	<i>American Urological Association</i>
AUC	pole powierzchni pod krzywą (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
bd.	brak danych
BPI-SF	<i>The Brief Pain Inventory-Short Form</i>
BRCP	białka oporności raka piersi (z ang. <i>Breast-Cancer-Resistant-Proteins</i>)
BSC	najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>best supportive care</i>)
CENRAL	<i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CHF	zastoinowa niewydolność serca (z ang. <i>congestive heart failure</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CLCR	klirens kreatyniny
CRPC	rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
CV	współczynnik zmienności (z ang. <i>Coefficient of Variation</i>)
DHEA	dehydroepiandrosteron
DFS	przeżycie bez nawrotu choroby (z ang. <i>disease-free survival</i>)
DNA	kwas deoksyrybonukleinowy (z ang. <i>deoxyribonucleic acid</i>)
DRE	badanie palpacyjne przez odbytnicę (z ang. <i>digital rectal examination</i>)
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESMO	<i>European Society of Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
FSH	hormon folikulotropowy (z ang. <i>follicle-stimulating hormone</i>)
G-CSF	leki stymulujące kolonię granulocytów (z ang. <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>)
GGN	górną granicę normy
GKS	glikokortykosteroidy

HDR	brachyterapia z użyciem dużych dawek (z ang. <i>high dose rate</i>)
HIFU	ultrasonografia z działaniem wiązki o wysokiej częstotliwości (z ang. <i>high-intensity focused ultrasound</i>)
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IMRT	radioterapia z modulacją intensywności wiązki (z ang. <i>intensity modulated radiation therapy</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Inter Quartile Range</i>)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
IWRS	interaktywny system internetowy (z ang. <i>interactive web-based response system</i>)
LDR	brachyterapia z użyciem małych dawek (z ang. <i>low dose rate</i>)
LH	hormon luteinizujący (z ang. <i>luteinizing hormone</i>)
LHRH	hormon aktywujący hormon luteinizujący (z ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i>)
mHRPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na leczenie hormonalne (z ang. <i>metastatic hormone-refractory prostate cancer</i>)
mPC	przerzutowy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>metastatic prostate cancer</i>)
MRP	białka oporności wielolekowej (z ang. <i>Multidrug-Resistant Proteins</i>)
MTC	metaanaliza sieciowa (z ang. <i>mixed treatment comparison</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCI CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
OS	całkowite przeżycie (z ang. <i>overall survival</i>)
PC	rak gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate cancer</i>)
pc.	powierzchnia ciała
PCWG	<i>Prostate Cancer Work Group</i>
PD	progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (z ang. <i>progression-free survival</i>)
P-gp	P-glikoproteiny
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>
P-INF	wpływ bólu na codzienną aktywność (z ang. <i>pain interference</i>)
P-INT	nasilenie bólu (z ang. <i>pain intensity</i>)
PSA	antygen specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate-specific antigen</i>)
PSAWG	<i>Prostate Specific Antigen Work Group</i>
QALY	lata życia skorygowane o jakość (z ang. <i>quality-adjusted life years</i>)

RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
RTG	technika obrazowania wykorzystująca promieniowanie rentgenowskie
SAEs	poważne działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SCCHN	nieoperacyjny miejscowo zaawansowany rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (z ang. <i>Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck</i>)
SD	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (z ang. <i>standard error</i>)
SRE	zdarzenia związane z układem kostnym (z ang. <i>skeletal-related event</i>)
TAC	schemat leczenia: docetaksel z doksorubicyną i cyklofosfamidem
TCF	schemat leczenia: docetaksel z cisplatyną i 5-fluorouracylem
TEAs	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>treatment-emergent adverse events</i>)
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastases</i>
TPF	czas do wystąpienia paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność (z ang. <i>time to palliation of pain interference</i>)
TPPF	czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność (z ang. <i>time to progression of pain interference</i>)
TPPI	czas do progresji nasilenia bólu (z ang. <i>time to progression of pain intensity</i>)
TPR	czas do wystąpienia paliacji objawów bólowych (z ang. <i>time to palliation of pain intensity</i>)
TRUS	ultrasonografia przezodbytnicza (z ang. <i>transrectal ultrasonography</i>)
TSRE	czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (z ang. <i>time to first skeletal-related event</i>)
TTF	czas do niepowodzenia leczenia (z ang. <i>time to treatment failure</i>)
TTP	czas do progresji choroby (z ang. <i>time to progression</i>)
TTPP	czas do progresji PSA (z ang. <i>time to prostate-specific antigen progression</i>)
UTI	zakażenie dróg moczowych (z ang. <i>urinary tract infection</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1 Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO oraz zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania octanu abirateronu (Zytiga®) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaxel.

1.2 Opis problemu zdrowotnego

1.2.1 Rak gruczołu krokowego (ICD-10:C61)

Gruczoł krokowy (stercz, prostata) jest nieparzystym narządem mięśniowo-gruczołowym, będącym częścią składową męskiego układu płciowego (*NIH 2006*). Rak gruczołu krokowego (nazywany inaczej rakiem prostaty lub rakiem stercza; PC, z ang. *prostate cancer*) jest najczęstszym nowotworem litym, rozpoznawanym w 214 przypadkach na 1000 mężczyzn (*EAU 2012*). Wywodzi się on pierwotnie z obwodowej strefy gruczołu krokowego. W Polsce rak gruczołu krokowego jest drugim co do częstości występowania nowotworem złośliwym i drugą przyczyną zgonu z powodu nowotworów wśród mężczyzn (*Didkowska 2009*). Wzrost średniej długości życia mężczyzn, który wynika głównie ze zmniejszania się liczby zgonów spowodowanych chorobami układu krążenia, doprowadził do tego, że w krajach wysoko rozwiniętych rak gruczołu krokowego stał się poważnym problemem medycznym i społecznym (*Krzemieniecki 2011, Matuszewski 2003, Milecki 2008, Siedlecki 2007*).

W związku z pojawieniem się nowych opcji terapeutycznych, takich jak octan abirateronu, nie stosuje się wcześniejszego określenia rak gruczołu krokowego oporny na leczenie hormonalne lub rak hormonooporny (*Bianchini 2011*). Jedynym poprawnym określeniem jest obecnie nazwa oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*), który został ściśle zdefiniowany na podstawie parametrów klinicznych oraz wyników badań dodatkowych (p. niżej). Należy zauważyć, że jest to ta sama grupa chorych, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu hormonalnym (*Bianchini 2011*).

1.2.1.1 Epidemiologia

Rak gruczołu krokowego jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Europie i Stanach Zjednoczonych i stanowi 20% wszystkich nowotworów. Współczynnik zapadalności w Europie wynosi 214 przypadków na 1000 mężczyzn – choć obserwuje się wyraźne różnice regionalne: 68,8 i 182 przypadków na 1000 mężczyzn odpowiednio na Malcie i w Belgii. Częstość występowania raka prostaty zwiększa się z wiekiem mężczyzn; także w krajach rozwiniętych w porównaniu do krajów rozwi-

jających się nowotwór ten występuje częściej (odpowiednio 15% vs 4% nowotworów u mężczyzn). W przypadku postaci utajonej – wykrywanej autopsyjnie – częstość występowania jest zbliżona na całym świecie (EAU 2012, Krzemieniecki 2011, Siedlecki 2007).

Według danych z polskiego podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011” pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika (Krzemieniecki 2011) rak gruczołu krokowego stanowi 5,4% wszystkich nowotworów złośliwych w Polsce. W roku 2006 współczynnik zachorowalności rocznej wyniósł 27 na 100 000 mężczyzn, natomiast współczynnik umieralności 12,9 na 100 000 mężczyzn. Dane epidemiologiczne podają, że w 2005 roku w Polsce odnotowano już blisko 8 000 zachorowań na raka gruczołu krokowego (Krzemieniecki 2011, Milecki 2008). W 2008 roku odnotowano 8268 przypadków zachorowań i 3892 zgonów z tego powodu (PUO 2011). Z kolei dane dotyczące roku 2009 pochodzące z Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że raka gruczołu krokowego stwierdzono u 9142 mężczyzn, a w 4042 przypadkach nowotwór ten był przyczyną zgonu chorego. Standaryzowany współczynnik zachorowalności na raka gruczołu krokowego wyniósł w tym czasie 32,8 przypadku na 100 000 osób na rok, zaś umieralność z powodu tego nowotworu 13,1 przypadku na 100 000 osób na rok (Didkowska 2009). Roczne tempo wzrostu zapadalności na raka gruczołu krokowego w Polsce w ostatniej dekadzie XX wieku wyniosło 2,5%, wzrost umieralności jest natomiast wolniejszy (PUO 2011).

1.2.1.2 Etiologia i patofizjologia

Głównymi czynnikami ryzyka, mającymi znaczenie dla powstania i rozwoju raka prostaty, są wiek oraz predyspozycje genetyczne (Krzemieniecki 2011). Ryzyko wystąpienia raka stercza wzrasta wyraźnie po 50. roku życia – po 80. roku życia stwierdza się go w prawie 80% przypadków (Dadej 2002). Z kolei biorąc pod uwagę rodzinne występowania omawianego schorzenia, ryzyko zachorowania jest 2 razy większe, jeśli choroba wystąpiła u krewnego 1. stopnia, i 5-11 razy większe, gdy chorowało 2 lub więcej krewnych 1. stopnia. Częstość postaci dziedzicznej w Polsce nie jest określona, z kolei w krajach Europy Zachodniej szacuje się ją na mniej niż 10% (Krzemieniecki 2011). Również stężenie testosteronu wydaje się odgrywać istotną rolę w powstawaniu raka stercza – odnotowano, że wysokie stężenie testosteronu oraz IGF-1 w surowicy (blisko górnej granicy normy) powoduje 2-krotnie większe ryzyko wystąpienia raka gruczołu krokowego. Ponadto do czynników zwiększonego ryzyka zalicza się także:

- mutacje genów supresorowych (np. genu p53);
- rasę negroidalną (ryzyko występowania raka gruczołu krokowego jest 2-krotnie większe u Murzynów w USA w porównaniu do Amerykanów rasy białej);

- dietę (pokarmy bogate w nasycone kwasy tłuszczowe wyraźnie zwiększają ryzyko zachorowania na raka prostaty, z kolei spożycie np. soi i ryżu zmniejsza zagrożenie wystąpienia tego nowotworu – współczynnik umieralności jest najniższy w Japonii i Chinach);
- zakażenia wirusowe mogące być przyczyną anaplazji komórek gruczołowych prostaty;
- wpływ kancerogennych metali ciężkich i toksyn (*Dadej 2002*).

70% przypadków raka prostaty to rak powstały w obrębie obwodowej części gruczołu krokowego – często przybiera postać wielogniskową. Podczas początkowego stadium choroby nowotwór jest ograniczony do narządu i nie wykazuje żadnych objawów klinicznych. Następnie dochodzi do wzrostu masy nowotworu, naciekania sąsiednich tkanek i narządów oraz obejmowania przestrzeni okołonerkowych. W dalszym toku rozwoju zajęte zostają pęcherzyki nasienne, a także szyja oraz trójkąt pęcherza moczowego, co może być przyczyną wystąpienia wodonercza i niewydolności nerek. Znacznemu zaawansowaniu lokalnemu na ogół towarzyszy obecność przerzutów do węzłów chłonnych oraz przerzutów narządowych. Przerzuty odległe powstają na drodze rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych poprzez naczynia chłonne i krwionośne. Na początku zostają zajęte węzły chłonne zaślonoowe oraz węzły znajdujące się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Przerzuty krwiopochodne umiejscowione są z reguły w kościach (mają charakter osteoblastyczny lub osteoblastyczno-lityczny i zwykle występują w żebrach, kościach miednicy i czaszki, nasadach kości długich oraz kręgosłupie), rzadziej w wątrobie, płucach i mózgu. W kościach przerzuty szerzą się do przestrzeni wypełnionych przez szpik, co skutkuje zmniejszeniem jego ilości, a w konsekwencji niedokrwistością (*Krzemieniecki 2011, PUO 2011*).

Najczęściej spotykanym (95% przypadków) utkaniem histologicznym raka gruczołu krokowego jest gruczolakorak (z łac. *adenocarcinoma*) – inne typy utkania, takie jak pierwotny rak przejściowo-komórkowy, rak płaskonabłonkowy, rak anaplastyczny czy mięsak, występują bardzo rzadko (*Dadej 2002, Krzemieniecki 2011*).

1.2.1.3 Objawy

Objawy raka prostaty są zależne od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów z miejscowym lub regionalnym zaawansowaniem objawy zwykle nie występują lub są podobne do tych, obserwowanych w łagodnym rozroście gruczołu krokowego lub neurogennych czy miażdżycowych zaburzeniach funkcji dolnych dróg moczowych (częstomocz, nykturia, naglące parcie, pieczenie w czasie mikcji, wąski strumień moczu, uczucie niepełnego wypróżnienia); czasem odnotowuje się krwinkomocz. Z kolei w przypadku zaawansowanego stadium schorzenia występują m.in. ból kostny, utrata masy

ciała czy objawy ucisku na rdzeń kręgowy (Dadej 2002, Krzemieniecki 2011). W poniższej tabeli zestawiono objawy raka gruczołu krokowego w zależności od stopnia zaawansowania choroby.

Tabela 1. Objawy raka prostaty w zależności od stadium zaawansowania choroby (Dadej 2002).

Stadium zaawansowania nowotworu	Objawy
Rak ograniczony do narządu	<ul style="list-style-type: none"> • częstomocz; • nykturia; • parcia naglące; • trudności w rozpoczęciu mikcji; • osłabienie strumienia moczu; • przerywany strumień moczu; • wrażenie niepełnego opróżnienia pęcherza.
Rak inwazyjny i miejscowo zaawansowany	<ul style="list-style-type: none"> • krwiomocz; • dysuria; • bóle podbrzusza; • nietrzymanie moczu; • zaburzenia wzdrodu; • bóle okolic lędźwiowych; • objawy niewydolności nerek; • bóle krocza; • bóle i krwawienie z odbytu; • hematospermia.
Rak przerzutowy	<ul style="list-style-type: none"> • bóle kostne; • patologiczne złamania; • paraplegia i objawy ucisku rdzenia kręgowego; • powiększenie węzłów chłonnych; • obrzęki chłonne naczyń; • śpiączka; • zaburzenia krzepnięcia i krwawienia.

Ze względu na symptomatologię raka gruczołu krokowego wyróżnia się następujące postacie kliniczne:

- postać jawną (z ang. *clinical prostatic carcinoma*) – obecne objawy przedmiotowe i podmiotowe; dotyczy 40% chorych w momencie rozpoznania nowotworu;
- postać utajoną (z ang. *latent PC*) – stwierdzenie zmiany w badaniu *per rectum*, przy braku dolegliwości u chorego;
- postać ukrytą (z ang. *occult PC*) – wykryta w wyniku poszukiwania pierwotnego ogniska nowotworowego, u chorych bez wyczuwalnej palpacyjnie zmiany w sterzu, u których nie obserwuje się dolegliwości spowodowanych przerzutami odległymi;
- postać wykrytą przypadkowo (z ang. *incidental PC*) – w oparciu o badanie histopatologicznego materiału pochodzącego z przezcewkowej resekcji gruczołu krokowego lub adenomektomii z powodu łagodnego przerostu gruczołu krokowego u chorych bez podejrzenia raka prostaty przed zabiegiem (Dadej 2002).

1.2.1.4 Rozpoznanie

Z powodu większej dostępności badań diagnostycznych wykrywalność raka prostaty w ostatnich latach w Polsce wzrasta (PUO 2011). Rozpoznanie raka gruczołu krokowego przeprowadza się głównie na podstawie badania *per rectum*, oceny poziomu swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*) oraz ultrasonografii przezodbytniczej (TRUS, z ang. *transrectal ultrasonography*) z biopsją prostaty i oszacowaniem stopnia złośliwości wg skali Gleasona. Dodatkowo można również zastosować rezonans magnetyczny, tomografię komputerową, RTG klatki piersiowej czy scyntyografię kośćca (Krzemieniecki 2011, Terlikiewicz 2006).

W przypadku badania palpacyjnego przez odbytnicę (DRE, z ang. *digital rectal examination*) guza wykrywa się na tylnej i bocznej części stercza – podkreślić jednak należy, że 25-35% guzów jest niebadalnych poprzez DRE. Charakterystyczne jest wyczuwanie niesymetrycznych obszarów stwardnień lub guzków – jest to wyraźna różnica w odniesieniu do symetrycznych powiększeń oraz gładkiej powierzchni gruczołu, obserwowanych w łagodnym rozroście (Krzemieniecki 2011).

Ocena poziomu PSA w surowicy jest uznawana za najistotniejszy parametr wykorzystywany w rozpoznaniu raka stercza. Poziom swoistego antygenu sterczowego w surowicy zależy od objętości nabłonka gruczołowego prostaty. Zmienione nowotworowe komórki stercza produkują co prawda mniejsze ilości PSA, jednakże na skutek upośledzenia bariery komórka-krew, jego większa część przedostaje się do krwi. Normą stosowaną powszechnie jest zakres od 0 do 4 ng/ml, a dla zwiększenia czułości badania wprowadza się normy wiekowe oraz szereg dodatkowych parametrów (np. dynamika zmian stężenia tego enzymu proteolitycznego, odsetek wolnego PSA, gęstość PSA, tempo wzrostu stężenia PSA, czy czas podwojenia stężenia PSA) ułatwiających diagnostykę raka gruczołu krokowego – zwłaszcza w przypadku wątpliwego zakresu między 4 a 10 ng/ml (Dadej 2002, Krzemieniecki 2011, Milecki 2008, EAU 2012).

W okresie bezobjawowym raka stercza wynik badania przez odbytnicę oraz stwierdzenie zwiększonego stężenia PSA w surowicy są wskazaniem do badania mikroskopowego (Krzemieniecki 2011).

Badania histologiczne wycinków pobranych za pomocą biopsji gruboigłowej rdzeniowej kontrolowanej TRUS (czasem wycinki pobierane są operacyjnie) stanowi złoty standard w diagnostyce raka prostaty. Jest to jedyne badanie potwierdzające istnienie komórek nowotworowych w obrębie stercza. W celu zwiększenia prawdopodobieństwa znalezienia komórek guza oraz oceny stopnia jego złośliwości zaleca się pobranie co najmniej 6 wycinków. Analizy stopnia złośliwości nowotworu dokonuje się z wykorzystaniem klasyfikacji Gleasona, w której różnicowanie tkanki gruczołowej określa się pod małym powiększeniem w mikroskopie z użyciem 5-stopniowej skali. Metoda polega na odnalezieniu

w preparacie dwóch dominujących typów utkania, które ocenia się oddzielnie, a otrzymane wyniki sumuje się, uzyskując końcową ocenę w przedziale od 2 do 10. Wyższy stopień w omawianej skali oznacza gorsze zróżnicowanie nowotworu oraz większą złośliwość guza – wyróżnia się trzy przedziały skali Gleasona: wynik ≤ 5 odzwierciedla niską, od 6 do 7 oznacza umiarkowaną, a w zakresie 8-10 wskazuje na wysoką złośliwość guza (Dadej 2002, Krzemieniecki 2011, EAU 2012). Również sama ultrasonografia przezodbytnicza stanowi ważny element diagnozowania raka gruczołu krokowego umożliwiając uwidocznienie granic i struktur wewnętrznych stercza – cechami charakterystycznymi raka obserwowanymi w tym badaniu są: obecność hipoechogenicznego ogniska albo ognisk w strefie obwodowej, choć nie jest to regułą dla wszystkich chorych (Krzemieniecki 2011).

Badaniami uzupełniającymi w diagnostyce raka prostaty są tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykazująca ok. 50-60% czułość w wykrywaniu zmienionych węzłów chłonnych) oraz w wybranych przypadkach rezonans magnetyczny z cewką doodbytniczą, który stanowi najdokładniejszą nieinwazyjną metodę oceny zaawansowania lokalnego nowotworu, szczególnie naciekania pęcherzyków nasiennych (Dadej 2002, Krzemieniecki 2011).

W celu wykluczenia przerzutów odległych w sytuacji planowania radykalnego leczenia operacyjnego stosuje się także RTG klatki piersiowej oraz scyntyografię kośćca. Ta ostatnia jest najczulszą (97%) metodą wykrywania przerzutów kostnych – wykorzystuje się ją w przypadku odnotowania stężenia PSA > 20 mg/ml. Ponadto wykonuje się badanie morfologii krwi z rozmazem, stężenia bilirubiny, mocznika, kreatyniny i PSA oraz aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej (Krzemieniecki 2011).

1.2.1.5 Stadia zaawansowania klinicznego (staging)

Stopień zaawansowania klinicznego raka gruczołu krokowego ustala się w oparciu o wyniki badań diagnostycznych, obrazowych i histopatologicznych.

Jedną z możliwości oceny stadium rozwoju nowotworu prostaty jest wykorzystanie klasyfikacji TNM (z ang. *Tumor, Nodes, Metastates*) (Krzemieniecki 2011). Poniższa tabela przedstawia szczegółowy opis stopni zaawansowania raka stercza według klasyfikacji TNM.

Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (TNM) raka gruczołu krokowego (EAU 2012).

Skala	Stopień	Objawy
T (guz pierwotny)	Tx	Nie ma możliwości oceny guza pierwotnego.
	T0	Brak dowodów na istnienie guza pierwotnego.
	T1	Guz niejawny klinicznie, niestwierdzany w badaniu <i>per rectum</i> oraz w badaniach obrazowych.

Skala	Stopień	Objawy
	T1a	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w nie więcej niż 5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego.
	T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego, obejmuje więcej niż 5% ocenianej tkanki.
	T1c	Guz stwierdzany histopatologicznie na podstawie biopsji gruboigłowej wykonanej z powodu zwiększonego stężenia PSA.
	T2	Guz ograniczony do gruczołu krokowego.
	T2a	Guz zajmuje jeden płat stercza.
	T2b	Guz zajmuje oba płaty stercza.
	T3	Guz naciekający poza torebkę stercza.
	T3a	Nacieki pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne).
	T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e).
	T4	Guz nieruchomy lub naciekający na struktury otaczające inne niż pęcherzyki nasienne (szyję pęcherza i/lub zwieracz zewnętrzny cewki moczowej i/lub odbytnicę i/lub mięsień dźwigacza odbytu i/lub ściany miednicy).
N (przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych)	Nx	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych.
	N0	Brak przerzutów do okolicznych węzłów chłonnych.
	N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych.
	Mx	Nie można stwierdzić przerzutów odległych.
M (przerzuty odległe)	M0	Brak przerzutów odległych.
	M1	Obecne przerzuty odległe.
	M1a	Przerzuty w węzłach chłonnych innych niż okoliczne.
	M1b	Przerzuty obejmujące kości.
	M1c	Przerzuty odległe o innej lokalizacji.

Na podstawie stopnia zaawansowania nowotworu określa się rokowania pacjenta. W stadium T1a i b rokowania są dobre, nawet w przypadku braku terapii u chorego. Na podstawie 10-letniej obserwacji stwierdza się, że ogólne przeżycie waha się od 35% do 80%, a liczba zgonów z powodu raka 7%-30%. Podobne wartości odnotowano dla stadium T2 – przeżycie całkowite waha się w przedziale od 34% do 85%, a odsetek zgonów wynosi 8-26%. Gorsze rokowania wykazują chorzy w stadium T3, leczeni zachowawczo przez 9 lat, wśród których ogólny odsetek zgonów osiągnął wartość 63%, a zgonów z powodu raka 30% (Dadej 2002).

Ustalenie zaawansowania klinicznego z uwzględnieniem badań dodatkowych pozwala wyróżnić trzy grupy chorych z rakiem prostaty – małego, pośredniego i dużego ryzyka nawrotu (Krzemieniecki 2011, Siedlecki 2007). W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe charakterystyki kliniczne pacjentów z poszczególnych grup.

Tabela 3. Poszczególne grupy ryzyka na podstawie zaawansowania klinicznego (Krzemieniecki 2011, Siedlecki 2007).

Ryzyko	Stężenie PSA	Skala Gleasona	Klasyfikacja TNM	Nawroty
Małe	< 10 ng/ml	< 6 pkt	T1c lub T2a (naciek zajmuje nie więcej niż połowę jednego płata)	< 25%
Pośrednie	10-20 ng/ml	7 pkt	T2b	25-50%
Duże	> 20 ng/ml	> 8 pkt	T2c/T3 (naciek obejmuje oba płaty lub wykracza poza torebkę gruczołu)	> 50%

1.2.1.5.1 Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację

Raki gruczołu krokowego, które nawróciły po zastosowaniu ablacji hormonalnej określane były różnymi nazwami, w tym jako oporny na hormony rak gruczołu krokowego (z ang. *Hormone Resistant Prostate Cancer* – HRPC) lub – obecnie bardziej poprawnie – oporny na kastrację RGK (z ang. *Castration Resistant Prostate Cancer*) (EAU 2012). Szczegółowe kryteria Europejskiego Towarzystwa Urologicznego, zaaprobowane przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, pozwalające rozpoznać raka gruczołu krokowego opornego na kastrację zestawiono w tabeli poniżej (EAU 2012).

Tabela 4. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (EAU 2012).

Cecha raka opornego na kastrację	Szczegółowa charakterystyka
Kastracyjne stężenie testosteronu	Poziom testosteronu < 50 ng/ml lub < 1,7 nmol/l
Odpowiednie stężenie PSA	Co najmniej 2 wzrosty >50% ponad nadir, PSA > 2ng/ml
Odstawienie antyandrogenów na co najmniej 4 tygodnie	Odstawienie antyandrogenów albo jedna wtórna manipulacja hormonalna powinny być wdrożone celem spełnienia kryteriów CRPC
Progresja PSA pomimo wtórnych manipulacji hormonalnych	Progresja zmian w kościach: progresja bądź pojawienie się dwu lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zmiany w tkankach miękkich według RECIST

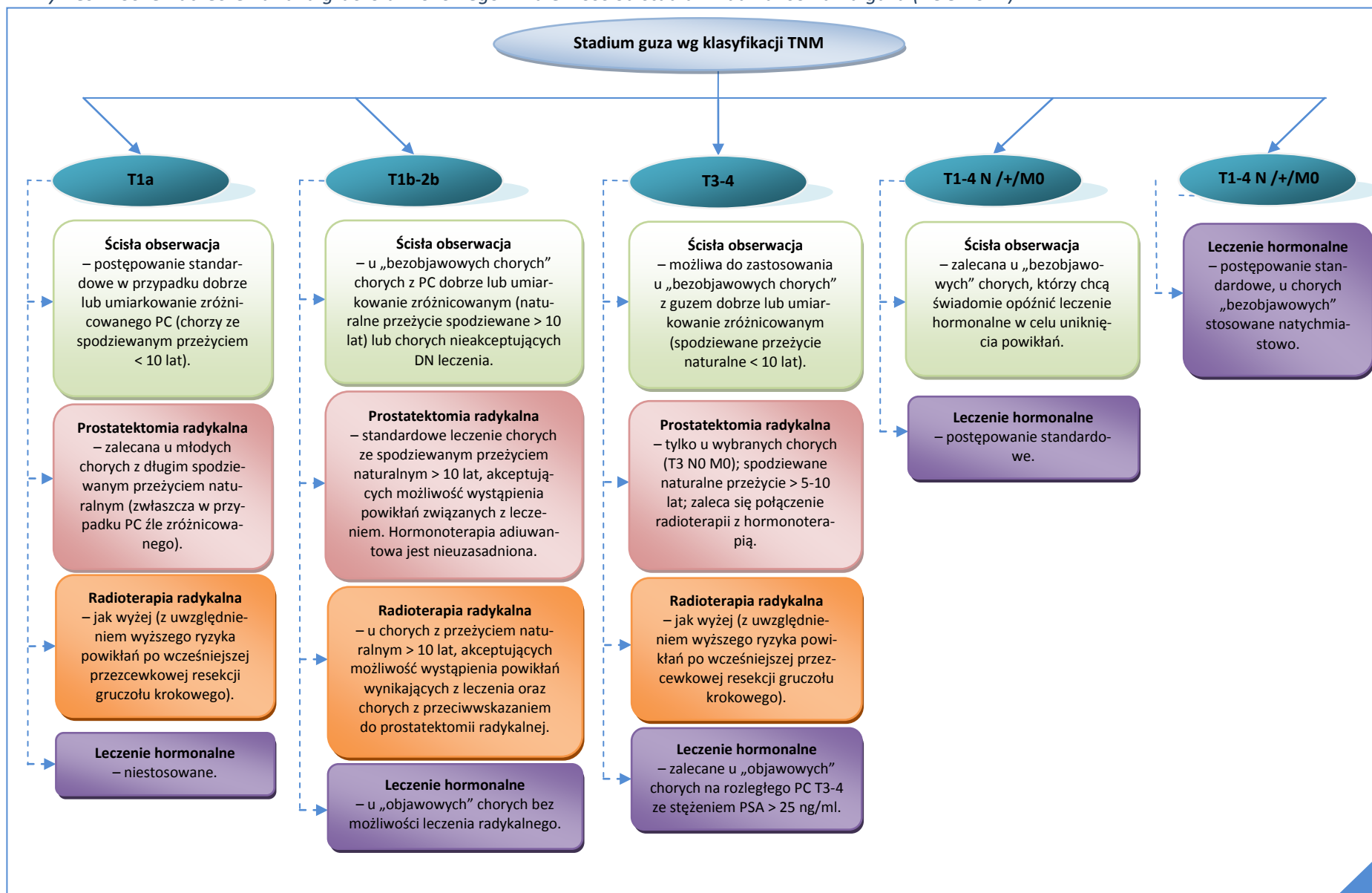
1.2.1.6 Badania przesiewowe

Aktualnie nie zaleca się rutynowego wykonywania badań przesiewowych – ich skuteczność w wykrywaniu wczesnego raka gruczołu krokowego nie została potwierdzona. Badanie przesiewowe może mieć istotne zastosowanie wyłącznie u mężczyzn, u których czas naturalnego przeżycia nie jest krótszy niż 10 lat (wiek od 50 do 70 lat). Najbardziej wiarygodną metodą skryningu wydaje się być oznaczanie stężenia PSA w surowicy, przed badaniem palpacyjnym przez odbytnicę, które ma znaczenie drugorzędne (Krzemieniecki 2011, PUO 2011).

1.2.1.7 Leczenie

Leczenie raka gruczołu krokowego zależy od stanu chorego, stopnia zaawansowania choroby i rokowania sporządzanego za pomocą nomogramów (np. podziału chorych na grupy ryzyka opisanego powyżej). W przypadku choroby ograniczonej jedynie do gruczołu krokowego (T1-2, N0, M0) zastosowanie ma leczenie radykalne – zabieg chirurgiczny lub radioterapia (teleterapia albo brachyterapia). Wybór radykalnej metody leczenia powinien być poprzedzony przedstawieniem pacjentowi wszystkich jej zalet i wad. W przypadku braku możliwości zastosowania terapii radykalnej (dla raka miejscowo zaawansowanego) wskazane jest postępowanie zachowawcze w postaci leczenia hormonalnego – polega ono na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych w jądrach komórkowych, co możliwe jest dzięki androgenozależności raka prostaty. Leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie powoduje jednak wyleczenia pacjenta. Warto zaznaczyć, że w trakcie leczenia hormonalnego, po okresie poprawy, następuje progresja choroby wynikająca z uniezależnienia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny) oraz wystąpienie hormonooporności (rak hormonooporny). W takiej sytuacji kolejną opcją terapeutyczną jest chemioterapia i radioterapia przerzutów do kości. Często w przypadku wystąpienia powikłań zaawansowanego raka gruczołu krokowego, takich jak złamania patologiczne czy wodonercze, podejmuje się równocześnie leczenie objawowe. Czasami podejmuje się decyzję o zaniechaniu leczenia aktywnego i rozpoczęciu obserwacji chorego aż do momentu odnotowania progresji schorzenia określonej na podstawie wzrostu stężenia PSA (*Dadej 2002, PUO 2011*). Poniższy wykres podsumowuje ogólne zasady leczenia raka stercza w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu.

Wykres 1. Schemat leczenia raka gruczołu krokowego w zależności od stadium zaawansowania guza (PUO 2011).



1.2.1.7.1 Leczenie odroczone – ścisła obserwacja

Termin leczenie odroczone oznacza postępowanie, w którym aktywną terapię raka gruczołu krokowego opóźnia się do momentu, w którym staje się ono koniecznością. Nie jest to jednak jednoznaczne z brakiem leczenia paliatywnego lub hormonalnego aż do momentu wystąpienia progresji nowotworu. U niektórych pacjentów, z rakiem ograniczonym do stercza, leczenie radykalne można odroczyć, aż do momentu odnotowania aktywności guza np. zwiększenia stężenia PSA. W przypadku zastosowania omawianego rodzaju leczenia konieczna jest dokładna obserwacja chorego oraz uwzględnienie jego obaw wynikających z prowadzonej metody (EAU 2012). Wskazaniem do podjęcia powyższych kroków terapeutycznych jest:

- stadium PC T1a – dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz; w przypadku młodszych pacjentów oczekiwana długość życia > 10 lat; dodatkowo wskazane jest ponawianie oceny PSA, TRUS oraz biopsji;
- stadium PC T1b-T2b – dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany guz; w przypadku pacjentów „bezobjawowych” oczekiwana długość życia > 10 lat;
- w przypadku rozważania ścisłej obserwacji chorych z niskim ryzykiem progresji nowotworu obowiązują następujące kryteria włączenia: stadium PSA ≤ 10 ng/ml, punktacja wg skali Gleasona ≤ 6, jedna lub dwie pozytywne biopsje, ≤ 50% nowotworu na biopsję oraz stadium T1c-2a (EAU 2012).

1.2.1.7.2 Leczenie radykalne

1.2.1.7.2.1 Leczenie operacyjne

Standardowym sposobem chirurgicznego leczenia raka prostaty jest radykalna prostatektomia. Zabieg polega na całkowitym usunięciu gruczołu krokowego wraz z pęcherzykami nasiennymi oraz węzłami chłonnymi znajdującymi się poniżej rozwidlenia naczyń biodrowych wspólnych. Ta metoda leczenia jest wskazana u chorych z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu, z niskim i średnim ryzykiem nawrotu (T1-2b, 2-7 punktów wg skali Gleasona oraz stężenie PSA ≤ 20 ng/ml) oraz przewidywanym naturalnym przeżyciem > 10 lat. Z kolei u wybranych pacjentów z małą objętością guza występującego miejscowo, o wysokim ryzyku nawrotu (T3a lub 8-10 punktów wg skali Gleasona lub PSA > 20 ng/ml) oraz ściśle wyselekcjonowanych chorych z miejscowym rakiem prostaty, z dużym ryzykiem nawrotu (T3b-T4 N0 lub jakiegokolwiek T N1) i w kontekście leczenia multimodalnego, radykalna prostatektomia może stanowić opcję terapeutyczną. Operację wykonuje się najczęściej z dostępem łonowym, umożliwiającym jednoczesne wykonania limfadenektomii miedniczej (usunięcie regionalnych węzłów chłonnych), choć stosuje się również dostęp kroczywy, a niektóre ośrodki

wyspecjalizowały się także w wykonywaniu powyższego zabiegu metodą laparoskopową. Z uwagi na to, że radykalna prostatektomia jest ostateczną metodą leczenia (z ang. *one-chance*), powinni ją przeprowadzać doświadczeni specjaliści, aby zapewniona była właściwa doszczędność onkologiczna oraz jak najmniejsze ryzyko powikłań. Wykładnikiem doszczędności onkologicznej jest spadek stężenia PSA do poziomu $< 0,2$ ng/ml po około trzech tygodniach od operacji. U chorych ze zwiększonym stężeniem PSA oraz „z dodatkimi” marginesami chirurgicznymi w badaniu histologicznym stosuje się uzupełniającą radioterapię lub leczenie hormonalne. Do powikłań prostatektomii radykalnej należą m.in.: brak lub zaburzenia wzdęcia prącia (spowodowane uszkodzeniem nerwów leżących w bezpośrednim sąsiedztwie gruczołu krokowego), nietrzymanie moczu o różnym stopniu nasilenia, uszkodzenie odbytnicy, znaczne krwawienie, torbiel chłonna, zakrzepica żył głębokich, czy zwężenia zespolenia cewkowo-pęcherzowego. Przed opisywanym zabiegiem można także rozważyć zmniejszenie objętości stercza z wykorzystaniem leczenia indukcyjnego – neoadiuwantowej terapii hormonalnej – jednakże najnowsze wytyczne nie rekomendują zastosowania takiej terapii z użyciem analogów gonadoliberyny w krótkim okresie (3 miesiące) u chorych w stadium T1-T2 (*Dadej 2002, EAU 2012, Krzemieniecki 2011, PUO 2011, Siedlecki 2007*).

Główną metodą monitorowania chorych po radykalnej prostatektomii jest oznaczanie stężenia PSA w surowicy – najpierw po 3, 6 i 12 miesiącach od operacji, następnie co 6 miesięcy przez 3 lata i ostatecznie co 12 miesięcy. Odnotowanie wznowy biochemicznej po długim odstępie czasu od zabiegu (> 12 miesięcy) oraz szybki wzrost stężenia PSA jest podstawą do wnioskowania o obecności przerzutów i włączenia leczenia hormonalnego, natomiast powolny wzrost stężenia PSA w krótszym czasie po operacji wskazuje na wznowę miejscową i rozważenia zastosowania miejscowej radioterapii (*PUO 2011*).

1.2.1.7.2.2 Radioterapia

Również radioterapia stanowi ustalony standard radykalnej terapii chorych na zlokalizowanego raka stercza. W odróżnieniu od leczenia operacyjnego, radioterapię można stosować przy większym stopniu zaawansowania miejscowego. Wyróżnia się następujące techniki napromieniowania:

- teleradioterapia metodą konwencjonalną, w której ustalenie obszaru napromienienia zależy od stopnia zaawansowania klinicznego guza oraz jego zróżnicowania histologicznego;
- teleradioterapia metodą konformalną – pozwala na podanie choremu większych dawek promieniowania bez narażenia chorego na zwiększone ryzyko powikłań na skutek zastosowania kolimatora wielolistkowego oraz osłon indywidualnych chroniących narządy krytyczne oraz tkanki zdrowe; kolejnym krokiem rozwoju technologicznego jest zastosowania modulacji in-

tensywności wiązki (IMRT, z ang. *intensity modulated radiation therapy*) pozwalającej również na zwiększenie dawki podanej na teren guza oraz większą ochronę tkanek zdrowych, uwidaczniającą się w zmniejszaniu częstości odczynów;

- brachyterapia – możliwa do zastosowania u chorych z małym guzem o niskim stopniu złośliwości; polega ona na wprowadzeniu radioaktywnych implantów (^{125}I , ^{103}Pd , ^{192}Ir) bezpośrednio do tkanki stercza, co implikuje zalety w postaci niewielkiej inwazyjności, zmniejszenia częstości powikłań, krótkiego okresu leczenia oraz obniżenia kosztów; brachyterapię stosuje się jako samodzielną terapię u chorych z grupy małego ryzyka, natomiast dla chorych średniego i wysokiego ryzyka terapia ta powinna być skojarzona z teleradioterapią; stosuje się dwa rodzaje brachyterapii:
 - brachyterapia z użyciem dużych dawek (HDR, z ang. *high dose rate*) – metoda polega na wprowadzeniu źródła radioaktywnego do gruczołu krokowego na bardzo krótki czas – najczęściej jest do iryd-192; brachyterapię HDR łączy się najczęściej z napromienianiem od zewnątrz, co daje wyniki podobne do prostatektomii i lepsze niż zastosowanie konwencjonalnej radioterapii;
 - brachyterapia z użyciem małych dawek (LDR, z ang. *low dose rate*) – jednorazowy zabieg, podczas którego źródło promieniowania umieszcza się na stałe w sterczu (stosuje się jod-125 i pallad-103).

W przypadku dawki frakcjonowanej klasycznie wielkość jej waha się w przedziale od 70-74 Gy, natomiast przy napromienianiu regionalnych węzłów chłonnych dawka na obszar miednicy wynosi 45-50 Gy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w przypadku poddania chorego radioterapii są: biegunki, owrzodzenia odbytnicy, zwężenia i przetoki w obrębie jelita grubego, nietrzymanie moczu, dysuria, zaburzenia wzrodu czy zwężenia cewki (*Dadej 2002, EAU 2012, Krzemieniecki 2011, PUO 2011, Siedlecki 2007*).

Piętnastoletnie całkowite przeżycia pacjentów z rakiem prostaty leczonych radykalnym napromienianiem w zależności od stadium zaawansowania choroby wynoszą od 44% do 85% (*PUO 2011*).

Monitorowanie pacjentów z rakiem prostaty leczonych radykalnym napromienianiem opiera się na oznaczaniu stężenia PSA (nadir osiąga po 17-32 miesiącach od zakończenia leczenia) i badaniu *per rectum*. W sytuacji niepowodzenia biochemicznego po radioterapii (określanego jako wzrost stężenia PSA o 2 ng/ml lub więcej powyżej osiągniętego po terapii nadiru) należy rozważyć leczenie hormonalne, natomiast w przypadku izolowanej wznowy miejscowej u wyselekcjonowanej grupy chorych można zastosować leczenie miejscowe: ratującą prostatektomię, brachyterapię lub krioterapię (*PUO 2011*).

1.2.1.7.2.2.1 Radioterapia pooperacyjna

W celu zmniejszenia odsetka chorych, u których dochodzi do wznowy miejscowej, oraz zmniejszenia stężenia PSA stosuje się radioterapię pooperacyjną. Uzupełnienie radykalnej prostatektomii leczeniem napromienianiem można zastosować w grupie chorych w stopniu zaawansowania pT3, z wykrywalnym stężeniem PSA po upływie 3 tygodni od zabiegu operacyjnego oraz z naciekiem nowotworowym w linii cięcia. Z uwagi na duże ryzyko wczesnych i późnych powikłań uzupełniającej radioterapii leczenie powinno zostać przeprowadzone z zastosowaniem techniki konformalnej lub IMRT, a całkowita dawka nie powinna przekroczyć 70 Gy (EAU 2012, PUO 2011).

1.2.1.7.2.2.2 Radioterapia paliatywna

Ten rodzaj leczenia zalecany jest u chorych na raka prostaty w celu zmniejszenia dolegliwości związanych ze zmianami przerzutowymi do kości. Wykorzystuje się napromienianie od zewnątrz lub systemowe podanie radioizotopu (stront-89). Głównym wskazaniem do zastosowania radioterapii paliatywnej jest rak stercza z ogniskami osteosklerotycznymi – stosuje się ją samodzielnie lub w połączeniu z napromienianiem od zewnątrz. Dawka radioterapii zależna jest od wykorzystywanej metody: jednorazowa wynosi 8-12 Gy, frakcjonowana 20 Gy w 4-5 frakcjach lub 30 Gy w 10 frakcjach. W przypadku pacjentów z wieloogniskowymi przerzutami objawowymi, z krótkim przewidywanym okresem przeżycia, wykonuje się napromienianie połowy ciała jednorazową dawką 6-8 Gy. Po zastosowaniu radioterapii paliatywnej u około 80-90% chorych z rozsiewem do kośćca obserwuje się zmniejszenie dolegliwości bólowych (PUO 2011).

1.2.1.7.3 Leczenie zachowawcze

1.2.1.7.3.1 Terapia hormonalna

Z uwagi na fakt, że do rozwoju raka stercza niezbędna jest obecność testosteronu, jakakolwiek forma leczenia prowadząca do zmniejszenia jego stężenia w surowicy lub obszarze gruczołu krokowego określana jest mianem terapii hormonalnej. Powoduje to zmniejszenie objętości nowotworu, poprawę subiektywną i zmniejszenie PSA w surowicy – zatem leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie skutkuje jednak wyleczeniem pacjenta. Do głównych rodzajów hormonoterapii należą: wytrzebienie chirurgiczne, podawanie estrogenów, analogów lub antagonistów hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH, z ang. *lutening hormone releasing hormone analogues*) oraz antyandrogenów. Hormonoterapia może być stosowana przed leczeniem operacyjnym lub radioterapią, aby zwiększyć ich skuteczność, jednakże najczęściej jest to metoda wykorzystywana u chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego i ma charakter paliatywny. Po uzyskaniu dobrego wyniku, u chorych bez przerzutów do kości, hormonoterapię można przerwać i ponowić ją dopiero w przy-

padku odnotowania progresji schorzenia – może to doprowadzić do opóźnienia wystąpienia hormonooporności. W sytuacji wystąpienia progresji choroby w trakcie hormonoterapii można zastosować inny androgen. W razie odnotowania kolejnej progresji następuje odstawienie leku hormonalnego – może to jednak powodować tzw. remisję z odstawienia, w czasie której czasami stosuje się ketokonazol i prednizon (Krzemieniecki 2011, EAU 2012, Siedlecki 2007).

1.2.1.7.3.1.1 Orchidektomia (wytrzebiecie)

Najprostszą formą hormonoterapii, która jest zarazem skuteczna i wolna od dużego ryzyka powikłań, jest wycięcie jąder. Prowadzi ona do szybkiego spadku stężenia testosteronu, ale jest związana z obniżeniem libido, impotencją, uderzeniami gorąca, osłabieniem, osteoporozą i niedokrwistością (Krzemieniecki 2011, Siedlecki 2007).

1.2.1.7.3.1.2 Kastracja farmakologiczna

Polega ona na przerwaniu osi podwzgórze-przysadka-gonady za pomocą estrogenów lub analogów LHRH. Estrogeny aktywują pętlę sprzężenia zwrotnego w osi przysadkowo-gonadalnej – naśladują testosteron w pętli sprzężenia zwrotnego, co skutkuje zahamowaniem wydzielania LH i FSH, a w konsekwencji prowadzi do hamowania produkcji testosteronu. Estrogeny nie są jednakże zalecane z powodu występowania objawów kardiotoxycznych. Z kolei leki z grupy agonistów gonadoliberyny (goserelina, buserelina, leuprorelina czy tryptorelina) prowadzą do wstępnego wzrostu uwalniania LH i FSH oraz nagłego przejściowego (3-5 dni) wzrostu produkcji testosteronu i zaostrzenia dolegliwości (tzw. *flare up phenomenon*). Ostatecznie jednak agoniści LHRH powodują regulacyjne zmniejszenie liczby receptorów gonadotropinowych w jądrach, a w dalszej konsekwencji obniżenie liczby receptorów w przysadce i hamowania wydzielania LH i FSH (Krzemieniecki 2011, EAU 2012, Siedlecki 2007).

1.2.1.7.3.1.3 Antagoniści LHRH

Jest to nowa grupa leków mających na celu obniżenie stężenia testosteronu przez natychmiastowe hamowanie wydzielania gonadotropin, bez wywoływania stymulacji receptorów LHRH w początkowym okresie ich stosowania, tak jak to następuje w przypadku analogów LHRH. Badanymi obecnie substancjami z tej grupy leków są: degarelik oraz abarelik (EAU 2012).

1.2.1.7.3.1.4 Antyandrogeny

Działanie antyandrogenów polega na konkutowaniu z testosteronem i DHT o miejsca receptorowe w jądrze komórek gruczołu krokowego, co prowadzi do promowania apoptozy i zahamowania wzrostu raka prostaty. Związki z tej grupy dzielimy ze względu na ich budowę chemiczną na steroidowe

(np. octan cyproteronu czy octan medroksyprogesteronu) oraz na niesteroidowe lub czyste (np. nilutamid, flutamid czy bikalutamid). Obie klasy leków konkurują z androgenami na poziomie receptorowym, ale niesteroidowe antyandrogeny mogą również centralnie hamować przysadkę mózgową (EAU 2012).

1.2.1.7.3.1.5 Całkowita blokada androgenowa

Metoda ta polega na kojarzeniu analogów LHRH z antyandrogenami, które blokują androgeny pochodzenia nadnerczowego. Ta forma terapii prowadzi do przejściowej poprawy klinicznej u prawie wszystkich chorych (Krzemieniecki 2011).

1.2.1.7.3.1.6 Opóźniona hormonoterapia

U części pacjentów z wolnym przebiegiem choroby – gdy jedynym objawem schorzenia jest podwyższone stężenie PSA we krwi – wprowadza się tzw. opóźnioną hormonoterapię, czyli taką, którą rozpoczyna się w momencie wyraźnej progresji choroby. Postępowanie to prowadzi do uniknięcia działań niepożądanych leczenia oraz zachowania dobrej jakości życia. Takiej formy terapii nie powinno się stosować w przypadku chorych z przerzutami do kości, aby nie doprowadzić do złamań patologicznych (Krzemieniecki 2011).

1.2.1.7.3.2 Inne metody leczenia zachowawczego

U pacjentów z dobrym stanem ogólnym oraz stwierdzoną opornością na kastrację podejmuje się próby zastosowania chemioterapii (mitoksantron i prednizon lub docetaksel). Prowadzone są również badania nad leczeniem celowanym molekularnie z użyciem przeciwciał monoklonalnych (Krzemieniecki 2011).

Z kolei u chorych z przerzutami w kościach dobre efekty dają bisfosfoniary – np. kwas zoledronowy zmniejsza ból i redukuje częstość powikłań kostnych. Stosuje się także napromienianie ognisk przerzutowych w kościach. Natomiast systemowe podanie izotopu radioaktywnego, prowadzące do zmniejszenia bólu, znajduje zastosowanie u pacjentów z rozległymi przerzutami i dolegliwościami bólowymi (Krzemieniecki 2011).

1.2.1.7.4 Innowacyjne metody leczenia

1.2.1.7.4.1 Kriochirurgia stercza

Jest to procedura polegająca na wykorzystaniu technik mrożenia do spowodowania śmierci komórek guza poprzez:

- odwodnienie powodujące denaturację białka;
- bezpośrednie pęknięcie błon komórkowych na skutek wystąpienia kryształków lodu;
- zastoje i mikrozatory naczyń prowadzące do stagnacji mikrokrążenia, a w konsekwencji do niedokrwienia;
- apoptozę.

Chorzy, u których możliwe jest zastosowanie tej techniki, to pacjenci z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu lub z minimalnym objęciem okolic narządu, z wielkością prostaty < 40 ml, stężeniem PSA < 20 ng/ml oraz wynikiem skali Gleasona < 7 punktów (EAU 2012).

1.2.1.7.4.2 Ultrasonografia z działaniem wiązki o wysokiej częstotliwości (HIFU)

Metoda HIFU (z ang. *high-intensity focused ultrasound*) wykorzystuje skoncentrowane fale ultradźwiękowe emitowane przez przetwornik i powoduje mechaniczne oraz termiczne uszkodzenia tkanek, a także kawitację. Głównym celem HIFU jest doprowadzenie temperatury tkanek powyżej 65° C, co skutkuje martwicą koagulacyjną (EAU 2012).

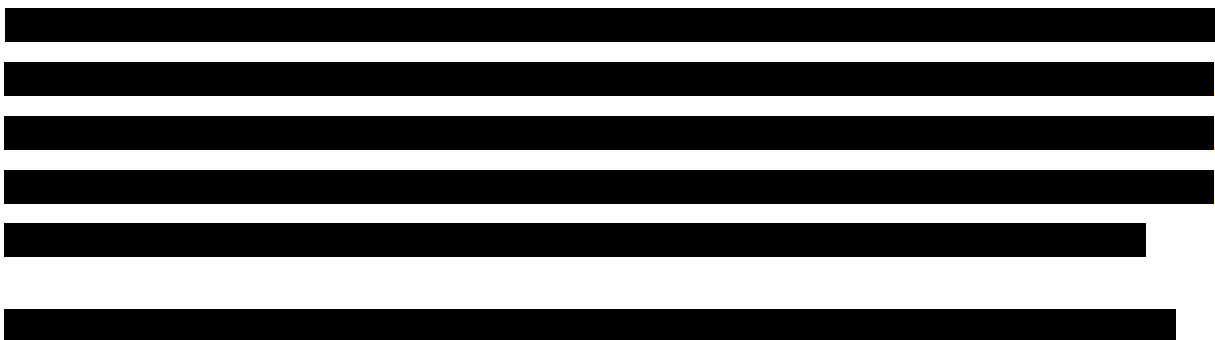
1.3 Definicja populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego *ChPL Zytiga® 2012*, analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa abirateronu przeprowadzono w grupie dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

1.4 Oszacowanie liczebności populacji docelowej uwzględnionej w ocenie klinicznej i ekonomicznej

Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) z 2009 roku, rak gruczołu krokowego był drugim pod względem zachorowalności i umieralności wśród mężczyzn nowotworem złośliwym w Polsce: zarejestrowano 9 142 nowe zachorowania na RGK, a z powodu tego nowotworu zmarło 4 042 mężczyzn. Prognoza Zakładu Epidemiologii Centrum Onkologii-Instytutu im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie przewiduje 13 394 nowych zachorowań na RGK w 2015 roku oraz wzrost zapadalności w latach 2010-2015 na poziomie 6,7% rocznie.

W opinii eksperta przedstawionej w raporcie ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Zometa® przygotowanym przez AOTM, roczna zapadalność na opornego na kastrację RGK (mCRPC) z obecnymi przerzutami do kości wynosi 1 500 przypadków wg stanu z 2011 roku (*AOTM-OT-0380*). W populacji rejestracyjnego badania RCT dla abirateronu *de Bono 2011 (COU-AA-301)*, ściśle odpowiadającej wskazaniu określonymu w programie, przerzuty do kości występowały wyjściowo u 90% chorych. W związku z powyższym szacowana zapadalność na opornego na kastrację RGK z przerzutami wynosi $1\ 500/90\% = 1\ 667$ chorych w 2011 roku. Uwzględniając prognozowany roczny przyrost liczby zachorowań na RGK, szacowana zachorowalność na opornego na kastrację RGK wynosi 1 898 chorych w zakładanym pierwszym roku realizacji programu (2013 r.).



1.5 Obecna praktyka kliniczna

Wytyczne *European Association of Urology (EAU 2012)* przyjęte przez Polskie Towarzystwo Urologiczne u chorych z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, z nawrotem po pierwszej linii chemioterapii z udziałem docetakselu, zalecają zastosowanie abirateronu lub kabazytakselu, jako leczenia pierwszego wyboru. Docetaksel w 2 linii może być proponowany chorym z odpowiedzią na ten lek w 1 linii. W przypadku pacjentów nie mogących otrzymywać abirateronu lub kabazytakselu opcją terapeutyczną pozostaje docetaksel.

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (*PUO 2012*) wskazują, że standardem leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami są mitoksantron, docetaksel, kabazytaksel i abirateron, stosowane w celu wydłużenie czasu przeżycia (docetaksel, kabazytaksel, abirateron) i zmniejszenie dolegliwości bólowych (mitoksantron, docetaksel, abirateron). Docetaksel stanowi obecnie standard leczenia przerzutowego i opornego na kastrację raka gruczołu krokowego. W drugiej linii leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, u chorych wcześniej otrzymujących docetaksel można rozważyć stosowanie innego taksonu, kabazytakselu w skojarzeniu z prednizolonem, autorzy zwracają jednak uwagę na ryzyko zgonów spowodowanych działaniami niepożądanymi. Drugim możliwym do zastosowania lekiem jest abirateron w skojarzeniu z prednizolonem.

Podobnie amerykańskie wytyczne NCCN (z ang. *National Comprehensive Cancer Network*) jako alternatywne opcje ogólnoustrojowej terapii drugiej linii chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, oprócz konieczności utrzymania kastracyjnych stężeń testosteronu oraz denosumabu lub kwasu zaledronowego w przypadku przerzutów do kości, wymieniają u chorych objawowych (*NCCN 2012*):

- abirateron
- kabazytaksel
- ratunkową chemioterapię
- ponowną chemioterapię docetakselem
- mitoksantron
- inne postaci ADT (antyandrogeny, wycofanie antyandrogenów, ketokonazol, steroidy, dietylostilbestrol lub inne estrogeny)
- sipuleucel – T
- udział w próbach klinicznych (RCT)

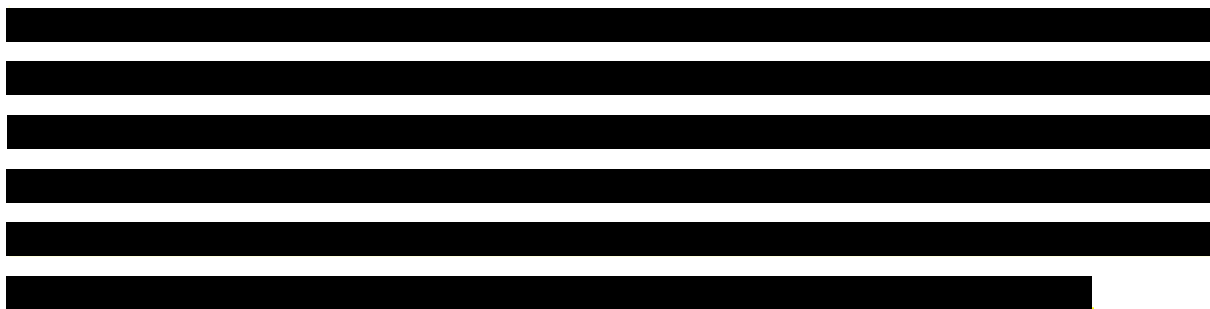


Tabela 5. Odsetki chorych leczonych poszczególnymi schematami w przypadku braku powodzenia chemioterapii docetakselem (Aestimo 2012).

Schemat leczenia	Odsetek chorych
Wyłącznie leczenie objawowe (steroidy, radioterapia paliatywna, bisfosfoniary, leki przeciwbólowe itp.)	60-63%
Mitoksantron + steroidy	1,5-9%
Docetaksel + steroidy	18-30%
Kabazytaksel + steroidy	3,5-5%
Abirateron + steroidy	3,5-5%

1.6 Opis ocenianej interwencji Zytiga®

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 13 czerwca 2012 roku (*ChPL Zytiga® 2012*).

1.6.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgia.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/714/001.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu:
5 września 2011 r.

1.6.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki stosowane w terapii hormonalnej, inni antagoniści hormonów i ich pochodne.

1.6.3 Kod ATC

L02BX03.

1.6.4 Dostępne preparaty

Zytiga®, 250 mg, tabletki.

1.6.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Octan abirateronu (Zytiga®) jest zamieniany *in vivo* do abirateronu, inhibitora biosyntezy androgenów. Abirateron wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy). Enzym ten wykazuje swoje działanie i jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego. CYP17 jest katalizatorem przemiany pregnenolonu i progesteronu do prekursorów testosteronu, DHEA i androstendionu, odpowiednio, w reakcji 17 α -hydroksylacji i rozerwania wiązania C17,20. Hamowanie CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach.

Rak gruczołu krokowego, który jest wrażliwy na androgeny, reaguje na leczenie zmniejszające stężenia androgenów. Terapie supresji androgenowej, takie jak leczenie agonistami LHRH lub orchidektomia, zmniejszają wytwarzanie androgenów w jądrach, lecz nie wpływają na wytwarzanie androgenów w nadnerczach lub przez nowotwór. Leczenie produktem leczniczym Zytiga® zmniejsza stężenie te-

stosteronu w osoczu do wartości nieoznaczalnych (przy zastosowaniu testów komercyjnych), gdy jest stosowany z agonistami LHRH (lub orchidektomią).

Rezultat działania farmakodynamicznego

Zytiga® zmniejsza stężenie testosteronu i innych androgenów w surowicy do wartości niższych niż uzyskiwane po zastosowaniu samych agonistów LHRH lub za pomocą orchidektomii. Wynika to z wybiórczego hamowania enzymu CYP17 niezbędnego do biosyntezy androgenów. Specyficzny antygen gruczołu krokowego (PSA) służy jako biomarker u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego. W badaniu klinicznym fazy III, u pacjentów którzy mieli niepowodzenie wcześniejszej chemioterapii z zastosowaniem taksanów, 38% pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga®, versus 10% otrzymujących placebo, uzyskało co najmniej 50% zmniejszenie wartości PSA w porównaniu do wartości wyjściowych.

Wchłanianie

Po doustnym podaniu na czczo octanu abirateronu, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu wynosił około 2 godziny.

Podawanie octanu abirateronu z pokarmem w porównaniu do podawania na czczo skutkowało nawet 10-krotnym zwiększeniem [AUC] i 17-krotnym [C_{max}] zwiększeniem średniego całkowitego wpływu abirateronu na organizm, zależnego od zawartości tłuszczu w posiłku. Biorąc pod uwagę różnorodność zawartości i składu posiłków, przyjmowanie produktu leczniczego Zytiga® z posiłkami może potencjalnie skutkować dużą zmiennością ekspozycji. Dlatego produktu leczniczego Zytiga® nie wolno przyjmować razem z pokarmem. Należy go przyjmować, co najmniej dwie godziny po posiłku i nie należy nic spożywać przez co najmniej jedną godzinę po zażyciu produktu leczniczego Zytiga®. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

Dystrybucja

Znakowany ^{14}C -abirateron wiąże się z ludzkimi białkami osocza w 99,8%. Pozorna objętość dystrybucji wynosi około 5630 l, co sugeruje że abirateron podlega znacznej dystrybucji w tkankach obwodowych.

Metabolizm

Po doustnym podaniu znakowanego octanu ^{14}C -abirateronu w kapsułkach, octan abirateronu jest hydrolizowany do abirateronu, który następnie podlega metabolizmowi m.in. sulfuryzacji, hydroksylacji i utlenianiu głównie w wątrobie. Większość krążącej promieniotwórczości (około 92%) jest znaj-

dowane w postaci metabolitów abirateronu. Z 15 wykrytych metabolitów, 2 podstawowe metabolity, siarczan abirateronu i siarczan N-tlenku abirateronu, stanowią około 43% całkowitej promieniotwórczości każdy.

Eliminacja

Na podstawie danych uzyskanych od zdrowych osób średni okres półtrwania abirateronu w osoczu wynosi około 15 godzin. Po doustnym podaniu dawki 1000 mg znakowanego octanu ¹⁴C- abirateronu około 88% dawki promieniotwórczej znajduje się w kale a około 5% w moczu. Większość składników znalezionych w kale stanowi niezmieniony octan abirateronu i abirateron (odpowiednio około 55% i 22% podanej dawki).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Zbadano farmakokinetykę octanu abirateronu u osób z istniejącymi wcześniej łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio Klasa Child-Pugh A i B) oraz w grupie kontrolnej zdrowych osób. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg zwiększało się odpowiednio o 11% i 260% u osób z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Średni okres półtrwania abirateronu wydłużył się do około 18 godzin u osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby i do około 19 godzin u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Produktu leczniczego Zytiga® nie należy stosować u pacjentów z występującymi wcześniej umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów, u których wystąpi hepatotoksyczność podczas leczenia może być konieczne zawieszenie leczenia lub dostosowanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Porównano farmakokinetykę octanu abirateronu u pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek stabilnych na hemodializie z dopasowaną grupą kontrolną osób z prawidłową czynnością nerek. Całkowite narażenie organizmu na abirateron po pojedynczym doustnym podaniu dawki 1000 mg nie zwiększyło się u dializowanych pacjentów z krańcowym stadium choroby nerek. Nie jest konieczne zmniejszanie podawanej dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w tym z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

1.6.6 Wskazania

Produkt leczniczy Zytiga® jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem do leczenia, opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

1.6.7 Dawkowanie i sposób podawania

Zalecana dawka wynosi 1000 mg (cztery tabletki 250 mg) podawana jednorazowo raz na dobę. Produktu leczniczego nie wolno przyjmować razem z pokarmem (patrz informacja o sposobie podawania). Przyjmowanie produktu leczniczego z pokarmem zwiększa całkowite narażenie organizmu na abirateron.

Produkt leczniczy Zytiga® należy przyjmować w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu. Zalecana dawka prednizonu lub prednizolonu wynosi 10 mg na dobę.

Należy oceniać aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Ciśnienie tętnicze krwi, stężenie potasu w surowicy i zastój płynów należy oceniać co miesiąc.

W przypadku pominięcia dawki dobowej zarówno produktu leczniczego Zytiga®, jak prednizonu lub prednizolonu należy wznowić leczenie zwykle zalecaną dawką dobową następnego dnia.

Hepatotoksyczność

U pacjentów, u których wystąpi działanie hepatotoksyczne podczas leczenia (aktywność aminotransferazy alaninowej [AIAT] zwiększy się ponad 5 razy powyżej górnej granicy normy [GGN]), należy natychmiast wstrzymać leczenie. Wznowienie leczenia po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych może być kontynuowane w zmniejszonej dawce dobowej 500 mg (dwie tabletki) raz na dobę. U pacjentów, u których wznowiono leczenie należy badać aktywność aminotransferaz w surowicy co dwa tygodnie przez trzy miesiące a następnie co miesiąc. W razie nawrotu hepatotoksyczności podczas stosowania zmniejszonej dawki 500 mg na dobę, należy przerwać leczenie.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AIAT zwiększona ponad 20 razy powyżej górnej granicy normy) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego Zytiga® i nie rozpoczynać go ponownie.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki u pacjentów z występującymi wcześniej łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, Klasa A wg Child-Pugh.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B wg Child-Pugh) wykazano około 4-krotne zwiększenie całkowitego wpływu abirateronu na organizmu po jednorazowej dawce doustnej 1000 mg octanu abirateronu. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa klinicznego i skuteczności wielokrotnych dawek octanu abirateronu podawanych pacjentom z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Klasa B lub C wg Child-Pugh). Nie można określić zaleceń dotyczących dostosowania dawki i należy unikać stosowania produktu leczniczego Zytiga® u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych klinicznych u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność u tych pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie istnieje odpowiednie zastosowanie produktu leczniczego w tej populacji, gdyż rak gruczołu krokowego nie występuje u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Zytiga® należy przyjmować co najmniej dwie godziny po posiłku oraz nie należy jeść i pić przez co najmniej jedną godzinę po przyjęciu produktu. Tabletki należy połykać w całości popijając wodą.

1.6.8 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- Kobiety które są lub mogą prawdopodobnie być w ciąży.

1.6.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadciśnienie, hipokaliemia i zastój płynów wynikające z nadmiaru mineralokortykosteroidów

Badanie fazy III produktu leczniczego Zytiga® nie obejmowało pacjentów z niepoddającym się leczeniu nadciśnieniem tętniczym, istotną klinicznie chorobą serca potwierdzoną zawałem mięśnia sercowego lub tętniczymi zdarzeniami zakrzepowymi w okresie ostatnich 6 miesięcy, z ciężką lub niestabil-

ną dusznicą bolesną lub niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA (z ang. *New York Heart Association*) lub pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50%. Produkt leczniczy Zytiga® należy stosować z ostrożnością u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi w wywiadzie. Nie określono bezpieczeństwa u pacjentów z frakcją wyrzutową lewej komory < 50% lub z niewydolnością serca klasy III lub IV wg NYHA. Przed rozpoczęciem leczenia należy poddać leczeniu nadciśnienie i wyrównać hipokaliemię.

Zytiga® może powodować nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w konsekwencji zwiększonych stężeń mineralokortykosteroidów wynikających z hamowania CYP17. Jednoczesne podawanie kortykosteroidów hamuje uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), skutkując zmniejszeniem częstości występowania i nasilenia tych działań niepożądanych. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których tętniczego krwi, hipokaliemia (np.: u stosujących glikozydy nasercowe), lub zastój płynów (np.: u pacjentów z niewydolnością serca), ciężką lub niestabilną dusznicą bolesną, niedawno przebyłym zawałem serca czy arytmia komorową, lub u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Przed leczeniem i następnie co najmniej raz w miesiącu należy badać ciśnienie krwi, stężenie potasu w surowicy i objawy zastojów płynów.

Hepatotoksyczność

W kontrolowanych badaniach klinicznych stwierdzono znaczne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych prowadzące do przerwania leczenia lub zmiany dawki. Należy oceniać aktywność aminotransferaz w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia a następnie co miesiąc. Jeśli kliniczne objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazują na hepatotoksyczność, należy natychmiast dokonać pomiaru aktywności aminotransferaz w surowicy, w szczególności AlAT. Jeśli kiedykolwiek aktywność AlAT zwiększy się ponad 5 krotnie powyżej górnej granicy normy należy natychmiast przerwać leczenie i szczegółowo monitorować czynność wątroby. Wznówić leczenie w zmniejszonej dawce można tylko po powrocie testów czynnościowych wątroby do wartości wyjściowych.

W przypadku wystąpienia ciężkiej hepatotoksyczności (aktywność AlAT zwiększona ponad 20 razy powyżej górnej granicy normy) kiedykolwiek podczas terapii, należy przerwać leczenie i nie rozpoczynać ponownie terapii.

Pacjentów z czynnym lub objawowym wirusowym zapaleniem wątroby nie włączono do badań klinicznych; dlatego nie ma danych potwierdzających celowość zastosowania produktu leczniczego Zytiga® w tej populacji.

Odstawianie kortykosteroidów i zabezpieczenie sytuacji stresogennych

Zaleca się zachowanie ostrożności i obserwację w kierunku występowania objawów niewydolności nadnerczy, gdy pacjentom odstawia się prednizon lub prednizolon. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Zytiga® jest kontynuowane po odstawieniu kortykosteroidów, pacjentów należy obserwować w kierunku występowania objawów nadmiaru mineralokortykosteroidów.

Jeśli pacjenci stosujący prednizon lub prednizolon mogą być narażeni na wyjątkowy stres, może być wskazane zwiększenie dawki kortykosteroidów przed, w trakcie i po sytuacji stresogennej.

Gęstość kości

U mężczyzn z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (rak gruczołu krokowego oporny na kastrację) może wystąpić zmniejszenie gęstości kości. Stosowanie produktu leczniczego Zytiga® w skojarzeniu z glikokortykosteroidami może nasilić to działanie.

Wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

U pacjentów, którzy stosowali wcześniej ketokonazol w leczeniu raka gruczołu krokowego można spodziewać się słabszej odpowiedzi na leczenie.

Nietolerancja substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy. Ten produkt leczniczy zawiera również ponad 1 mmol (lub 27,2 mg) sodu w dawce czterech tabletek. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów stosujących dietę niskosodową.

1.6.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Zytiga® u kobiet w ciąży. Produktu leczniczego Zytiga® nie stosuje się u kobiet w wieku rozrodczym. Przypuszcza się, że zastosowanie inhibitora CYP17 przez ciążarną może wywoływać zmiany stężeń hormonów, które mogą zaburzać rozwój płodu.

Antykoncepcja mężczyzn i kobiet

Nie wiadomo czy abirateron lub jego metabolity są wykrywalne w nasieniu. Konieczne jest stosowanie prezerwatywy w przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą będącą w ciąży. W przypadku aktywności seksualnej pacjenta z kobietą w okresie rozrodczym konieczne jest stosowanie prezerwatywy jednocześnie z inną skuteczną metodą antykoncepcyjną.

Ciąża

Produktu leczniczego Zytiga® nie stosuje się u kobiet. Octan abirateronu jest przeciwwskazany u kobiet w ciąży lub mogących zajść w ciążę.

Karmienie piersią

Produktu leczniczego Zytiga® nie stosuje się u kobiet. Nie wiadomo czy octan abirateronu lub jego metabolity wydzielane są do mleka ludzkiego.

Płodność

Nie przeprowadzono badań szkodliwego wpływu octanu abirateronu na reprodukcję. Brak danych dotyczących płodności.

1.6.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Podawanie z pokarmem znacząco zwiększa wchłanianie octanu abirateronu. Nie ustalono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Zytiga® podawanego razem z pokarmem. Produktu leczniczego Zytiga® nie wolno podawać razem z pokarmem.

W badaniu określającym wpływ octanu abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem) na pojedynczą dawkę deksametozonu będącego substratem CYP2D6, całkowite narażenie na deksametozon (pole pod krzywą, AUC) zwiększyło się około 2,9 razy. AUC₂₄ deksametozonu, czynnego metabolitu deksametozonu zwiększyło się o około 33%.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas podawania produktu leczniczego Zytiga® jednocześnie z produktami leczniczymi aktywowanymi lub metabolizowanymi przez CYP2D6, szczególnie z produktami leczniczymi z wąskim indeksem terapeutycznym. Należy rozważyć zmniejszenie dawki produktów leczniczych z wąskim indeksem terapeutycznym metabolizowanych przez CYP2D6. Przykłady produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP2D6: metoprolol, propranolol, dezypramina, wenlafaksyna, haloperydol, rysperydon, propafenon, flekainid, kodeina, oksykodon i tramadol (ostatnie trzy produkty wymagają CYP2D6 do wytworzenia metabolitów czynnych przeciwbólowo).

W oparciu o dane *in vitro*, Zytiga® jest substratem cytochromu CYP3A4. Nie badano w warunkach *in vivo* wpływu na farmakokinetykę abirateronu silnych inhibitorów CYP3A4 (np.: ketokonazolu, itrakonazolu, klarytromycyny, atazanawiru, nefazodonu, sakwinawiru, telitromycyny, rytonawiru, indynawiru, nelfinawiru, worykonazolu) lub induktorów (np.: fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, ryfabutyliny, ryfapentyny, fenobarbitalu). Podczas terapii należy unikać lub stosować z zachowaniem ostrożności silne inhibitory i induktory CYP3A4.

1.6.12 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zytiga® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

1.6.13 Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Abirateron nie znajduje się w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, jest jednak refundowany ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programów chemioterapii niestandardowej (NFZ 26/2012/DGL, NFZ 28/2012/DGL).

Zasadność dalszego finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej była przedmiotem oceny AOTM w ramach oceny świadczenia opieki zdrowotnej. W dniu 18 czerwca 2012 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał rekomendację nr w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „*Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel*”. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej. W ocenie Prezesa Agencji, przedmiotowa technologia medyczna jest „*efektywna klinicznie i wykazuje akceptowalny profil bezpieczeństwa*”. Prezes Agencji uważa za *zasadne* „*pozostawienie wnioskowanego świadczenia opieki zdrowotnej na wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej*”, a „*docelowo, zasadne wydaje się rozważenie utworzenia odpowiedniego programu lekowego w miejsce istniejącego schematu finansowania świadczeń w ramach procedury chemioterapia niestandardowa*” (27/RP/AOTM 2012).

1.6.14 Obecne reguły refundacji dotyczące leku Zytiga®

Realizacja świadczenia w ramach programu chemioterapii niestandardowej uzależniona jest od pozytywnego zaopiniowania przez konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej wniosku

skierowanego do dyrektora oddziału wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia, a złożonego przez świadczeniodawcę (NFZ 59/2011/DGL, NFZ 28/2012/DGL).

1.7 Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania abirateronu w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację

Poniżej przedstawiono zalecenia dotyczące stosowania octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, odnalezione w wyniku szybkiego przeglądu internetowych portali medycznych oraz stron związków i stowarzyszeń medycznych.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono dokumenty sygnowane przez następujące stowarzyszenia naukowe

- *European Association of Urology,*
- *Polskie Towarzystwo Urologiczne;*
- *National Comprehensive Cancer Network.*

Europejskie wytyczne, sygnowane przez *European Association of Urology* i przyjęte w Polsce przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, wskazują, że u chorych na CRPC, po niepowodzeniu leczenia docetaksem abirateron stanowi opcję pierwszego wyboru – klasa zaleceń A (*EAU 2012*).

W wytycznych Polskiej Unii Onkologii (*PUO 2011*) zaznaczono, że u chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej docetaksem, abirateron wydłuża czas przeżycia chorych o około 4-5 miesięcy, zmniejsza dolegliwości bólowe i opóźnia wystąpienie tak zwanych niepożądanych wydarzeń kostnych. Toksyczność nie stanowi na ogół istotnego klinicznie problemu. Lek stosuje się doustnie w dawce 1000 mg dziennie, w połączeniu z typową dawką prednizonu.

Wytyczne organizacji NCCN (z ang. *National Comprehensive Cancer Network*) wskazują, że octan abirateronu może przedłużać całkowite przeżycie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego. Zdaniem ekspertów NCCN podawanie octanu abirateronu w dawce 1000 mg dziennie z prednizonem w dawce 5 mg dwa razy na dobę stanowi udokumentowaną opcję terapeutyczną w przypadku niepowodzenia leczenia docetaksem (zalecenie klasy 1). Jednocześnie zaznaczają, że konieczne jest monitorowanie pacjentów pod kątem występowania nadciśnienia, hipokaliemii, obrzęków obwodowych, uszkodzeń wątroby, zmęczenia oraz znanych działań niepożądanych terapii przeciwandrogenowej (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*), oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów (*NCCN 2012*). Octan abirateronu może być również rozważaną opcją terapeutyczną dla mężczyzn z przerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (CRPC), którzy nie są kandydatami do leczenia przy pomocy chemioterapii (zalecenie klasy 2b) (*NCCN 2012*).

Data ostatniego wyszukiwania: 31 maja 2012 r.

1.8 Dobór komparatorów celem porównawczej oceny abirateronu

Octan abirateronu (*Zytiga*®) podawany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem jest lekiem stosowanym w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (*ChPL Zytiga*® 2012). Uwzględniając obecne wytyczne praktyki klinicznej, sposobami terapii stosowanymi w analogicznym do ocenianego wskazaniu są: leczenie objawowe i kortykosteroidy, a wśród terapii systemowych ponowne zastosowanie docetakselu, abirateronu lub kabazytakselu.

Objawowe postępowanie paliatywne jest najczęściej stosowaną w Polsce (ok. 60-70% wszystkich pacjentów) opcją terapeutyczną po niepowodzeniu chemioterapii opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego (mCRPC) z zastosowaniem docetakselu, dlatego zostało uznane za podstawowe postępowanie alternatywne (komparator) w ocenianej populacji chorych.

U części chorych z progresją mCRPC, u których wykazano dobrą odpowiedź na pierwotną chemioterapię docetakselem, można rozważyć powtórny terapię docetakselem w skojarzeniu ze steroidami. Jednocześnie dowody kliniczne dotyczące skuteczności reterapii docetakselem w populacji chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego są ograniczone do retrospektywnych i prospektywnych badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej. Ponadto wskazania do ponownego stosowania docetakselu ograniczają się w praktyce do wybranych grup chorych, którzy odnieśli korzyści z poprzedniego rzutu terapii, tj. u których w trakcie leczenia nie wystąpiła progresja choroby oraz nieakceptowalne działania niepożądane, podczas gdy abirateron jest wskazany zarówno u chorych z progresją w trakcie, jak i po zakończeniu leczenia docetakselem. Biorąc pod uwagę relatywnie częste stosowanie reterapii docetakselem w polskiej praktyce klinicznej (do 30%), w niniejszej analizie uwzględniono docetaksel jako komparator dla terapii abirateronem.

Kabazytaksel (*Jevtana*®) jest nowym lekiem, w chwili obecnej dostępnym w bardzo ograniczonym zakresie, jedynie przez program chemioterapii niestandardowej. Warto odnotować, że lek ten otrzymał negatywną rekomendację NICE w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia docetakselem (*NICE 2012b*). Ponieważ jednak, podobnie jak abirateron, jest nową opcją terapeutyczną, z obecnymi badaniami RCT przeprowadzonymi w tej populacji chorych, należy uwzględnić go w ocenie klinicznej i uwzględniając wyniki tej analizy oraz rekomendacje NICE rozważyć jako komparator w ocenie ekonomicznej.

Mitoksantron jest finansowany z budżetu płatnika w ramach świadczeń w zakresie chemioterapia, jednak lek dostępny jest wyłącznie w ramach importu docelowego. Brak powszechnego stosowania mitoksantronu w Polsce potwierdza opinia eksperta zawarta w analizie ekonomicznej dotyczącej

leczenia RGK z zastosowaniem bikalutamidu, flutamidu, gosereliny, leuproreliny i tryptoreliny, przygotowanej na zlecenie Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM-OT-0380), w konsekwencji czego nie uwzględniono mitoksantronu jako opcji terapeutycznej opornego na kastrację raka gruczołu krokowego w warunkach polskich.

Szczegółowe informacje na temat dostępnych w Polsce preparatów kabazytakselu refundowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej zestawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 6. Dostępne w Polsce preparaty kabazytakselu (za mz.gov.pl).

Lp.	Nazwa leku	Nazwa chemiczna	Postać	Dawka	Opakowanie handlowe	Podmiot odpowiedzialny
1	Jevtana	Cabazitaxelum	koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego	0,06 g/1,5ml	1 fiol. (+1rozp.4,5ml)	SANOFI AVENTIS FRANCE, FRANCJA

Docetaksel jest finansowany z budżetu płatnika publicznego w ramach katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii. Wykaz refundowanych preparatów docetakselu przedstawiono w tabeli w załączniku (Tabela 84, Tabela 85).

1.9 Opis technologii opcjonalnych i ich status refundacyjny

Docetaksel (Taxotere®)

Docetaksel (Taxotere) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez europejską agencję EMEA (pierwsze dopuszczenie do obrotu wg EMEA/H/C/000073 -IB/0107: 27 listopada 1995 r., ostatnie przedłużenie pozwolenia – 27 listopada 2005 r.). Jego zarejestrowane wskazania obejmują:

- w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem leczenie uzupełniające u pacjentów z:
 - **operacyjnym rakiem piersi z przerzutami** do węzłów chłonnych,
 - **operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów** do węzłów chłonnych;
- leczenie **niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami**, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii (w skojarzeniu z cisplatyną docetaksel jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu);
- w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem leczenie pacjentów z **hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami**;

- w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem leczenie **gruczolakoraka żołądka z przerzutami**, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów;
- w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem leczenie indukcyjne pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2012 r., preparaty docetakselu są finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia w ramach katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii (między innymi w leczeniu raka gruczołu krokowego), jak również w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” (MZ 2012/49).

Aktualny sposób i poziom finansowania docetakselu:

- refundacja 100% w ramach świadczeń z zakresu chemioterapii:
 - dla umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej zawieranych do 30 czerwca 2012 r. wg wyceny punktowej z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów (NFZ 34/2012/DGL; zob. *Tabela 84*),
 - dla umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej zawieranych od 1 lipca 2012 r., zgodnie z wykazem „leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym” (MZ 2012/49; zob. *Tabela 85*),
- 100% w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”.

Kabazytaksel (Jevtana®)

Kabazytaksel (Jevtana) dopuszczony został do obrotu na terenie Unii Europejskiej przez EMEA (wg Jevtana -EMEA/H/C/002018 -IA/0005) z dniem 11 marca 2011 roku.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, kabazytaksel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

Na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 28/2012/DGL z dnia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpital-

ne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne, kabazytaksel, jako substancja czynna zarejestrowana w leczeniu raka gruczołu krokowego refundowany jest w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Aktualny sposób i poziom finansowania kabazytakselu: refundacja 100% w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Szczegółowe informacje dotyczące sposobu refundacji leczenia kabazytakselem jako chemioterapii niestandardowej, pochodzące z załącznika do Zarządzenia Prezesa NFZ zestawiono w tabeli (*Tabela 86*) w załączniku.

Należy zauważyć, że w dniu 25 czerwca 2012 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał rekomendację nr 28/2012 w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: „*Podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel*”, uznając „*za zasadne usunięcie, z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej*”. W uzasadnieniu Prezes informuje: „*niewielkie wydłużenie wskaźników przeżycia wobec wysokiego ryzyka działań niepożądanych (powikłania o znacznym nasileniu i stanowiące zagrożenie życia) oraz wysoki koszt terapii uzasadniają usunięcie przedmiotowej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej*”, a także, że nie ma podstaw do finansowania ze środków publicznych przedmiotowej technologii, podkreślając niski profil bezpieczeństwa terapii kabazytakselem oraz brak udokumentowania korzystnego wpływu leku na wskaźniki jakości życia chorych. Dodatkowo podano, że opublikowane rekomendacje finansowe poszczególnych krajów są negatywne z powodu braku efektywności kosztowej przedmiotowej terapii (28/RP/AOTM 2012).

Mitoksantron (Mitoxantrone®)

Mitoksantron (Mitoxantrone) dopuszczony został do obrotu na terenie Polski na podstawie pozwolenia nr 1071. Wskazania do jego stosowania przedstawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego z dnia 27 czerwca 2002 roku obejmują leczenie:

- miejscowo zaawansowanego oraz rozsianego raka piersi;
- ostrej białaczki szpikowej u dorosłych;

- chłoniaków nieziarniczych;
- raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne.

Na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 34/2012/DGL z dnia 15 czerwca 2012 r. **zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii** mitoksantron może być refundowany w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, sprowadzonych z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia pacjentów.

Aktualny sposób i poziom finansowania mitoksantronu: refundacja 100% w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, sprowadzonych z zagranicy w trybie importu docelowego dla ratowania życia pacjentów.

Szczegółowe dane dotyczące refundacji mitoksantronu jako substancji z importu docelowego, pochodzące z załącznika do Zarządzenia Prezesa NFZ zestawiono w tabeli (*Tabela 87*) w załączniku.

1.10 Dobór punktów końcowych celem porównawczej oceny octanu abirateronu

Rak prostaty, zwłaszcza w stadiach zaawansowanych, w znaczny sposób ogranicza jakość życia chorych oraz skraca ich przeżycie. Z tego względu jako główne punkty końcowe należy przyjąć jakość życia, przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby.

Dodatkowo analizie poddać należy odpowiedź na stosowane leczenie według stężeń PSA, który uznawany jest za najlepszy marker obecności raka gruczołu krokowego. Ponadto, należy zauważyć, że wzrost stężenia PSA u chorych po kastracji jest wyznacznikiem zwiększenia ilości komórek nabłonkowych gruczołu krokowego i przemawia za progresją choroby nowotworowej. Wysokie odsetki odpowiedzi stwierdzanej w oparciu o stężenie PSA wiążą się z lepszym przeżyciem chorych (*EUA 2012*).

Należy również ocenić odpowiedź na leczenie według kryteriów radiologicznych, zarówno w obrębie układu kostnego (powiększenie istniejących lub stwierdzenie nowych zmian w badaniach obrazowych), jak również w obrębie tkankach miękkich przy użyciu kryteriów RECIST (z ang. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (*EAU 2012, Krzakowski 2011*).

Zmiany kostne są szczególnie istotne jako źródło dolegliwości bólowych, występujących u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową (*Krzakowski 2011*). Z tego względu ważnym punktem końcowym wydaje się ocena wpływu leczenia na jakość życia chorych, w szczególności za sprawą zmniejszenia dolegliwości bólowych.

W analizie ekonomicznej zastosować należy jednostkę wyników zdrowotnych lata życia skorygowane o jakość (QALY, z ang. *quality adjusted life years*), które są rekomendowaną przez Agencję Oceny Technologii Medycznych miarą efektu, zwłaszcza w przypadku chorób przewlekłych o istotnym wpływie na jakość życia chorego (*AOTM 2010*).

1.11 Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych dotyczące stosowania produktu Zytiga®

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących preparatu Zytiga® (wykorzystywano również nazwę międzynarodową leku – abirateron) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *All Wales Medicines Strategy Group;*
- *Haute Autorité de Santé;*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;*
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;*
- *Danish Medicines Agency;*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence;*
- *Scottish Medicines Consortium.*

Dane na temat refundacji ocenianego leku odnaleziono w sześciu spośród przeszukanych baz agencji oceny technologii medycznych.

Agencja *All Wales Medicines Strategy Group* rekomendują stosowanie octanu abirateronu w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu chorych na opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (*AWMSG 2012*).

Australijska agencja wydała pozytywną rekomendację dla octanu abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem we wskazaniu: oporny na leczenie rak gruczołu krokowego po niepowodzeniu leczenia docetakselem (*PBAC 2012*).

Na stronach *Danish Medicines Agency* nie odnaleziono rekomendacji dotyczących preparatu Zytiga® w warunkach duńskich (*DMA 2012*).

Zdaniem brytyjskiej *National Institute for Health and Clinical Excellence*, abirateron w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, w sytuacji progresji choroby po jednej linii chemioterapii zawierającej docetaxel oraz pod warunkiem dostarczenia abirateronu przez producenta zgodnie z warunkami określonymi w *patient access scheme*, które są poufnymi uzgodnieniami (*NICE 2012*).

Francuska agencja *Haute Autorité de Santé* również rekomenduje zastosowanie octanu abirateronu u pacjentów z przerzutującym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, jeżeli doszło do

progresji lub nieskuteczności wcześniejszej chemioterapii docetakselem. W warunkach francuskich lek objęty jest 100% stopą refundacji (*HAS 2012*).

W bazach *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* nie odnaleziono informacji na temat octanu abirateronu.

Scottish Medicines Consortium nie rekomenduje stosowania octanu abirateronu w ramach NHS Scotland u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, u których wystąpiła progresja po lub w trakcie chemioterapii zawierającej docetaksel. W trakcie rozpatrywania jest kolejny wniosek złożony przez producenta abirateronu, rekomendacje spodziewane są w sierpniu 2012 roku. (*SMC 2012*)

Data ostatniego wyszukiwania: 31 maja 2012 r.

1.12 Zakres analiz

1.12.1 Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania octanu abirateronu u dorosłych mężczyzn w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami, z progresją choroby po lub w trakcie leczenia docetakselem, która zostanie przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012), oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań obserwacyjnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci płci męskiej z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją po lub w trakcie chemioterapii zawierającej docetaksel;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – octan abirateronu w postaci doustnej w skojarzeniu z kortykosteroidami (prednizon/prednizolon);
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – najlepsza opieka medyczna (BSC) i kortykosteroidy, docetaksel, kabazytaksel, mitoksantron – celem wykonania porównania pośredniego z kabazytakselem;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – jakość życia, przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, odpowiedź PSA, odpowiedź obiektywna, czas do wystąpienia zdarzeń związanych z układem kostnym, czas do progresji PSA, odpowiedź kliniczna – paliacja objawów bólowych, bezpieczeństwo.

W przypadku braku możliwości bezpośredniego porównania interwencji w ramach prób z randomizacją, konieczne będzie wykonanie porównania pośredniego. W tym celu przegląd systematyczny powinien również objąć badania RCT umożliwiające zamknięcie sieci metaanalizy.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.12.2 Analiza ekonomiczna

Porównawczą ocenę abirateronu z podstawowym komparatorem – wyłącznym leczeniem objawowym (BSC) – należy przeprowadzić techniką analizy kosztów-użyteczności (ang. *Cost-Utility Analysis*, CUA), gdzie miarę wyniku zdrowotnego stanowią lata życia skorygowane o jakość (*QALY*). Zaleca się rozważanie jako dodatkowej miary efektu zyskanych lata życia (LYG).

Wybór rodzaju analizy ekonomicznej leku Zytiga® w porównaniu z innymi schematami aktywnego leczenia II linii mCRPC – chemioterapii kabazytakselem lub ponownego zastosowania docetakselu, powinien być uzależniony od wniosków z przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej. W przypadku dowodów na istotne różnice w zakresie przeżycia całkowitego między porównywanymi strategiami zaleca się przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W innych przypadkach należy rozważyć wykonanie, w miarę możliwości, analizy minimalizacji kosztów lub kosztów-konsekwencji.

W analizie ekonomicznej możliwe jest wykorzystanie istniejących modeli farmakoekonomicznych z adaptacją do polskich warunków bądź skonstruowanie modelu *de novo*.

Biorąc pod uwagę proponowane finansowanie produktu Zytiga® w ramach programu lekowego, analizę należy przeprowadzić z perspektywy płatnika publicznego za usługi zdrowotne w Polsce (Narodowy Fundusz Zdrowia), uwzględniając koszty bezpośrednie związane z rozważanym problemem zdrowotnym. Celem wypełnienia minimalnych wymagań określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*MZ 2012*), w ramach oddzielnego wariantu należy rozważyć perspektywę wspólną podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na przewlekły i postępujący charakter opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, w analizie podstawowej należy przyjąć dożywotni horyzont czasowy, zalecany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty ujawniają się w ciągu całego życia chorego (*AOTM 2010*).

W celu zidentyfikowania innych modeli dotyczących tego samego problemu należy wykonać przegląd systematyczny badań ekonomicznych w rozważanym wskazaniu opornego na kastrację RGK z przerzutami.

Użyteczności stanów zdrowia właściwych dla modelu przebiegu mCRPC należy określić w oparciu o przeprowadzony przegląd systematyczny użyteczności.

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012).

1.12.3 Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności refundacji preparatu Zytiga® w ramach programu lekowego, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) istniejący, zgodnie z którym dostępność abirateronu jest ograniczona do indywidualnych zgód płatnika w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej; 2) nowy, odzwierciedlający hipotetyczną sytuację realizacji programu lekowego z udziałem leku Zytiga®.

W pierwszej kolejności należy określić roczną liczebność populacji docelowej chorych kwalifikujących się do programu, opierając się na polskich danych epidemiologicznych i, w razie potrzeby, opinii polskich ekspertów klinicznych.

Scenariusz istniejący należy określić w oparciu o aktualne udziały poszczególnych metod leczenia II linii mCRPC w Polsce, zgodnie z danymi zebranymi od polskich ekspertów klinicznych w ramach przeprowadzonej ankiety. Prognozy zakresu przejęcia udziałów dotychczasowych metod leczenia przez abirateron w przypadku realizacji scenariusza nowego (finansowanie abirateronu poprzez program lekowy) powinny opierać się na danych epidemiologicznych i/lub oszacowaniach polskich ekspertów.

Analiza wpływu na system powinna uwzględniać niepewność oszacowania głównych parametrów, od których zależeć będą spodziewane wydatki płatnika. W tym celu zaleca się wykonanie wariantów skrajnych: minimalnego i maksymalnego, w oparciu o zakres prognozowanej liczebności chorych objętych programem leczenia z zastosowaniem abirateronu. Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych (AOTM 2010) w analizie należy przyjąć co najmniej dwuletni horyzont czasowy. Zaleca się uwzględnienie w analizie, poza kosztami substancji czynnych, także inne składowe kosztów – koszty podania leków, monitorowania i diagnostyki oraz leczenia działań niepożądanych, przyjmując perspektywę płatnika publicznego (NFZ).

W analizie należy uwzględnić także wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne.

Analiza kliniczna

Rozdział

II

2.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.

2.2 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego (MZ 2012), oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej dla każdego z badań, obok przedstawienia ich w poszczególnych rozdziałach, zbiorczo przedstawiono w załącznikach.

2.2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostało przez dwie niezależnie pracujące osoby w oparciu o szczegółowy protokół (Ł.K., K.P.). W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza na drodze konsensusu (M.K.).

2.2.1.1 Źródła danych pierwotnych

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

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

Przeszukiwano także piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeprowadzono wyszukiwanie materiałów konferencyjnych następujących towarzystw naukowych (data ostatniego dostępu – 3 kwietnia 2012):

- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* – z lat 2010-2011;
- *American Urological Association (AUA)* – z lat 2010-2011;
- *European Society of Urology (EAU)* – z lat 2010-2011;
- *American Society for Radiation Oncology (ASTRO)* – z lat 2010-2011;
- *European Society of Medical Oncology (ESMO)* – z roku 2010.



2.2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane. Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W przypadku wyszukiwania pierwotnych danych klinicznych dla abirateronu opracowana strategia objęła zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa); natomiast w odniesieniu do wyszukiwania badań dla komparatorów celem wykonania porównania pośredniego, zastosowano filtr na badania z randomizacją.

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

Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	abiraterone[all]
2	zytiga[tw]
3	CB-7598[tw]
4	CB7598[tw]
5	cabazitaxel[all]
6	jevtana[tw]
7	docetaxel[all]
8	taxotere[tw]
9	RP-56976[tw]
10	RP56976[tw]
11	NSC-628503[tw]
12	NSC628503[tw]
13	mitoxantrone[all]
14	onkotrone[tw]
15	novantron[tw]
16	ralenova[tw]
17	novantrone[tw]
18	mitroxone[tw]
19	pralifan[tw]
20	mitozantrone[tw]
21	NSC-301739D[tw]
22	NSC301739D[tw]
23	CL-232325[tw]
24	CL232325[tw]
25	NSC-301739[tw]
26	NSC301739[tw]
27	NSC-279836[tw]
28	NSC279836[tw]

Nr	Kwerendy
29	NSC-287836[tw]
30	NSC287836[tw]
31	NSC-299195[tw]
32	NSC299195[tw]
33	1-32/OR
34	randomized controlled trial[PT]
35	random allocation[MH]
36	random*[TIAB]
37	controlled[TIAB]
38	34-37/OR
39	prostate cancer[all]
40	33 AND 38 AND 39
41	1-4/OR
42	Clinical Trial[pt]
43	Validation Studies[pt]
44	Comparative Study[pt]
45	Evaluation Studies[pt]
46	Cohort Studies[mh]
47	Case-Control Studies[mh]
48	cohort[tiab]
49	case-control[tiab]
50	prospective[tiab]
51	observational[tiab]
52	pragmatic trial[tw]
53	pragmatic trials[tw]
54	practical clinical trial[tw]
55	comparative effectiveness[all]
56	evidence based practice[mh]
57	product surveillance, postmarketing[mh]

Nr	Kwerendy
58	registries[mh]
59	registry[tw]
60	registries[tw]
61	42-60/OR
62	39 AND 41 AND 61
63	40 OR 62

Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	abiraterone
2	zytiga
3	'cb 7598'
4	cb7598
5	cabazitaxel
6	jevtana
7	docetaxel
8	taxotere
9	'rp 56976'
10	rp56976
11	'nsc 628503'
12	nsc628503
13	mitoxantrone
14	onkotrone
15	novantron
16	ralenova
17	novantrone
18	mitroxone
19	pralifan
20	mitozantrone

Nr	Kwerendy*
21	'nsc 301739d'
22	nsc301739d
23	'cl 232325'
24	cl232325
25	'nsc 301739'
26	nsc301739
27	'nsc 279836'
28	nsc279836
29	'nsc 287836'
30	nsc287836
31	'nsc 299195'
32	nsc299195
33	1-32/OR
34	[randomized controlled trial]/lim
35	random*:ab,ti
36	controlled:ab,ti
37	randomization:de
38	34-37/OR
39	'prostate cancer'/exp
40	33 AND 38 AND 39
41	1-4/OR
42	'clinical trial'/exp
43	'validation study'/exp
44	'comparative study'/exp
45	'evaluation'/exp
46	'cohort analysis'/exp
47	'case control study'/exp
48	cohort:ab,ti
49	'case-control':ab,ti

Nr	Kwerendy*
50	prospective:ab,ti
51	observational:ab,ti
52	'pragmatic trial':ab,ti
53	'pragmatic trials':ab,ti
54	'practical clinical trial':ab,ti
55	'comparative effectiveness'/exp
56	'evidence based practice':de
57	'postmarketing surveillance':de
58	registries:de
59	registry:ab,ti
60	42-59/OR
61	39 AND 41 AND 60
62	40 OR 61

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	(abiraterone) in Clinical Trials
2	(zytiga) in Clinical Trials
3	(CB-7598) in Clinical Trials
4	(CB7598) in Clinical Trials
5	(cabazitaxel) in Clinical Trials
6	(jevtana) in Clinical Trials
7	docetaxel in Clinical Trials
8	(taxotere) in Clinical Trials
9	(RP-56976) in Clinical Trials
10	(RP56976) in Clinical Trials
11	(NSC628503) in Clinical Trials
12	(NSC-628503) in Clinical Trials

Nr	Kwerendy
13	(mitoxantrone) in Clinical Trials
14	(onkotrone) in Clinical Trials
15	(novantron) in Clinical Trials
16	(ralenova) in Clinical Trials
17	(novantrone) in Clinical Trials
18	(mitroxone) in Clinical Trials
19	(pralifan) in Clinical Trials
20	(mitozantrone) in Clinical Trials
21	(NSC-301739D) in Clinical Trials
22	(NSC301739D) in Clinical Trials
23	(CL-232325) in Clinical Trials
24	(CL232325) in Clinical Trials
25	(NSC-301739) in Clinical Trials
26	(NSC301739) in Clinical Trials
27	(NSC-279836) in Clinical Trials
28	(NSC279836) in Clinical Trials
29	(NSC-287836) in Clinical Trials
30	(NSC287836) in Clinical Trials
31	(NSC-299195) in Clinical Trials
32	(NSC299195) in Clinical Trials
33	1-32/OR
34	(prostate cancer) in Clinical Trials
35	33 AND 34

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 4 stycznia 2012 r. Aktualizacja do: 14 maja 2012 r.

2.2.1.3 Kryteria włączania i wykluczania badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji uwzględniając schemat PICO:

Populacja – dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel;

Interwencja – abirateron w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem;

Komparatory – placebo w połączeniu z kortykosteroidami/leczenie objawowe, kabazytaksel, docetaksel, mitoksantron – celem wykonania porównania pośredniego z kabazytaksem;

Punkty końcowe – przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, czas do progresji PSA, czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, odpowiedź PSA, obiektywna (radiologiczna), objawowa (paliacja bólu), jakość życia, bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano przede wszystkim poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, porównujące abirateron ze standardową terapią/placebo. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano badania obserwacyjne (z grupą kontrolną lub bez), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego.

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także abstrakty, które opisują dodatkowe wyniki z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących abirateron z innymi schematami leczenia aktywnego – docetaksel, kabazytaksel – zdecydowano się wykonać porównanie pośrednie metodą metaanalizy sieciowej tworząc sieć zależności uwzględniających także kortykosteroidy i skojarzenie mitoksantronu i kortykosteroidów (komparatory w przypadku badań „head-to-head” w przypadku abirateronu i kabazytakselu). Celem wyszukania danych do porównania pośredniego poszukiwano zatem badań RCT porównujących bezpośrednio w dowolnych układach między sobą abirateron, kabazytaksel, docetaksel, mitoksantron z kortykosteroidami i kortykosteroidy w docelowej populacji chorych.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

2.2.1.4 Źródła danych wtórnych

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

- *Cochrane Library*,
 - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
 - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
 - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
 - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
 - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
 - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE* przez *Pubmed*.

2.2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

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

Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	abiraterone[all]
2	zytiga[tw]
3	CB-7598[tw]
4	CB7598[tw]
5	1-4/OR
6	meta-analysis[ptyp]
7	systematic[sb]
8	6 OR 7
9	5 AND 8

Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	zytiga
2	abiraterone
3	'cb 7598'
4	cb7598
5	1-4/OR
6	[meta analysis]/lim
7	[systematic review]/lim
8	6 OR 7
9	5 AND 8

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane i CRD.

Nr	Kwerendy
1	(abiraterone) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments
2	(zytiga) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments
3	(CB-7598) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments
4	(CB7598) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 4 stycznia 2012 r. Aktualizacja do: 14 maja 2012 r.

2.2.1.6 Aktualizacja wyszukiwania

Celem aktualizacji wyszukiwania po zakończeniu opisu głównej części raportu za pomocą przedstawionych powyżej kwerend wykonano ponowne wyszukiwanie w bazach informacji medycznych poszukując nowych publikacji (pierwotnych i wtórnych), które mogły pojawić się w okresie od przeprowadzenia poprzedniego wyszukiwania. Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem po aktualizacji: do 14 maja 2012 r.

2.2.2 Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (URPL), EMA (EPAR) i FDA. Szczegółową porównawczą analizę bezpie-

czeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne, oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.2.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy za pomocą jednolitego formularza obejmującego informację na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (K.P., P.K.) W przypadku wystąpienia wątpliwości rozwiązywano je na drodze konsensusu z udziałem trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

2.2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości rozwiązywano z udziałem trzeciej osoby na drodze konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono obecność i poprawność randomizacji, zaślepienia i maskowania próby oraz opisu utraty pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Wiarygodność badań bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (*NICE 2012a*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

2.2.5 Analiza statystyczna

W przypadku analizy cech dychotomicznych, stosując metodę Mantela-Haenszela, obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki ocenianych badań, uczestniczącej w nich populacji, interwencji i definicji punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Gdy tylko to było możliwe, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano testem Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ($p < 0,1$) wykonywano obliczenia metodą efektów

zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Dodatkowo przyczyny heterogeniczności oceniano wizualnie na wykresach L'Abbé'go przedstawiających zależności prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie eksperymentalnej w porównaniu do grupy kontrolnej. W przypadku stwierdzenia znacząco różnego prawdopodobieństwa zdarzeń w grupie kontrolnej oceniano, czy wartość ryzyka względnego jest stała. Systematyczny błąd publikacji oceniano na wykresach kominowych (gdy analizowano więcej niż 3 badania) oraz testem Kendall'a. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.7.8 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

W przypadku nie wystąpienia ocenianych zdarzeń w jednej z grup, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane'a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, stanowiąc o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Gdy było to możliwe wykonywano wiarygodne porównanie bezpośrednie, na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie wykorzystując metaanalizę sieciową (MTC).

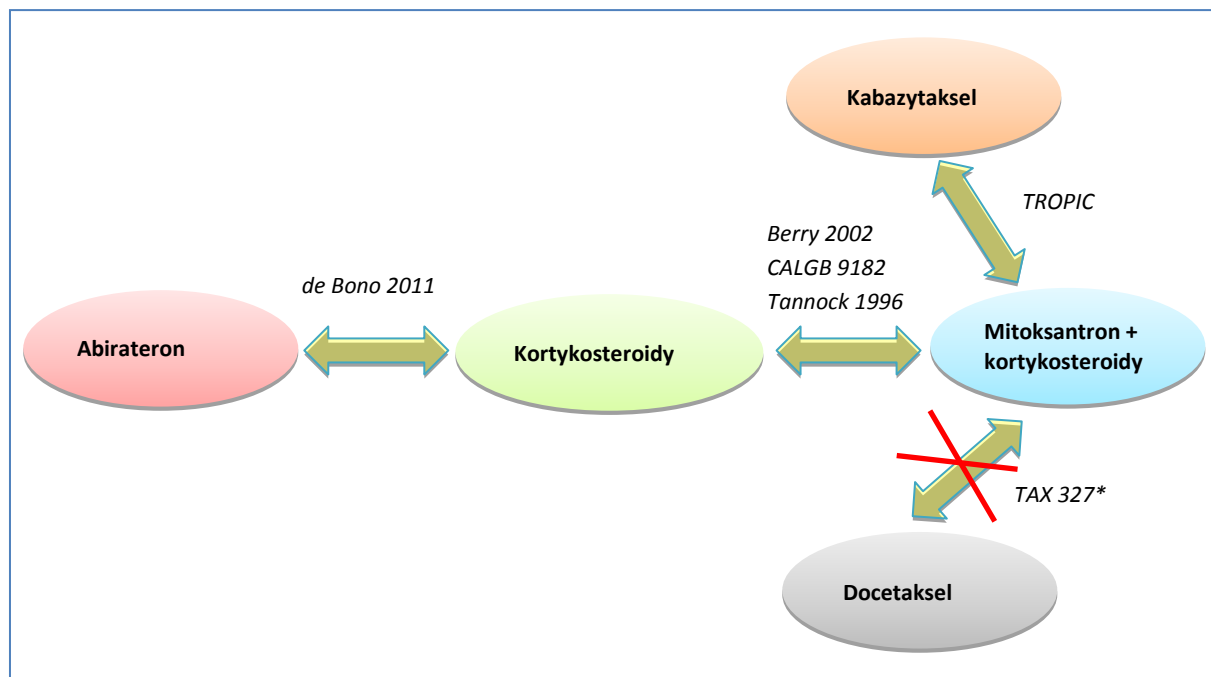
Metaanaliza sieciowa (model *mixed treatment comparison*, MTC) jest uogólnieniem standardowej metaanalizy porównującej dwa elementy (np. interwencję oraz kontrolę), która dodatkowo uwzględnia dane pochodzące z porównań pośrednich, często bardzo rozbudowanych (stąd nazwa, metaanaliza sieciowa). Model ten można wykorzystać do analizy pośredniej, zamiast standardowego porównania pośredniego przez wspólny komparator (metoda Buchera); tworząc rozbudowane zależności pomiędzy dwoma analizowanymi lekami (często zawierające więcej niż jedno wspólne ogniwo, jak w klasycznym porównaniu pośrednim) (Lu 2004, Hawkins 2009). W piśmiennictwie wskazywane są następujące zalety tej metody (Wells 2009):

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

- metodę MTC można stosować do badań z więcej niż dwoma grupami leczenia (badania o wielu ramionach).

Na schematach poniżej przedstawiono schemat zależności pomiędzy poszczególnymi interwencjami, użytymi w porównaniu pośrednim wykorzystanym w niniejszym raporcie w ocenie głównego punktu końcowego – przeżycia całkowitego (OS).

Wykres 2. Schemat zależności pomiędzy lekami biologicznymi wykorzystanymi w niniejszej analizie (OS – przeżycie całkowite).



* badanie TAX327 nie spełniało kryteriów włączenia (odnośnie populacji docelowej) więc ostatecznie nie zostało wykorzystane w porównaniu pośrednim.

W przeprowadzonym w niniejszym raporcie porównaniu pośrednim do obliczeń wykorzystano model bayesowski MTC (wariant *fixed*), zakładający rozkład normalny logarytmu hazardu zgonu (z nieinformacyjnym rozkładem *a priori*). Dane wejściowe wprowadzano w postaci hazardów względnych (średniej i SE dla wartości zlogarytmowanych HR) obliczonych przez autorów badań wykorzystywanych w analizie. Wartości błędu standardowego dla logarytmu hazardu względnego wyznaczano w oparciu o publikowane 95% przedziały ufności wokół HR, wykorzystując wzór:

gdzie I stanowią odpowiednio górną i dolną granicę 95% przedziału ufności wokół HR.

Wspomniany model zaimplementowano w programie WinBUGS, wersja 1.4.3 (*Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, UK, Spiegelhalter 2001*). Parametry modelu szacowano metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC), w iteracyjnym procesie obejmującym 150 000 powtórzeń (z czego pierwsze 50000 odrzucano z końcowej analizy jako niepewne).

2.3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku przeglądu systematycznego badań wtórnych (wyszukiwanie do 4 stycznia 2012) uzyskano ogółem 19 trafień. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 3 aktualne przeglądy systematyczne dotyczące abirateronu u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC): *Beltran 2011*, *Pagliarulo 2010* i *Sonpavde 2011*. W poniższych tabelach przedstawiono podsumowanie włączonych przeglądów systematycznych, w przypadku gdy opisywały także wyniki badań prowadzonych w innej populacji, bądź analizowały skuteczność i bezpieczeństwo innych leków – przedstawiano jedynie opis dotyczący badań z udziałem abirateronu w populacji chorych z CRPC. W tabelach prezentujących opis włączonych przeglądów systematycznych nie przedstawiono wyników pochodzących z doniesień konferencyjnych (chyba, że w niniejszym raporcie włączone były badania, których dotyczyły te abstrakty), a także aktualnie trwających badań (opis takich badań, zidentyfikowanych na podstawie własnego przeglądu przedstawiono w rozdziale „Badania w toku”).

Dodatkowo w wyniku przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono przegląd systematyczny *Connock 2011*. Jest to publikacja przedstawiająca informacje na temat efektywności abirateronu w leczeniu raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, przygotowana na zlecenie firmy Janssen. Przedstawione wyniki pochodzą z badań *de Bono 2011*, *Danila 2010*, *Reid 2010* i *Efstathiou 2012*, które włączono do niniejszego raportu, oraz z doniesienia konferencyjnego *Logothetis 2008*, które nie prezentowało danych dla badania uwzględnionego w niniejszym raporcie (ponadto był to abstrakt z 2008 roku, a w wyszukiwaniu doniesień konferencyjnych nie uwzględniano abstraktów starszych niż data publikacji pełnotekstowej włączonych badań). Przedstawione wyniki dla pojedynczych badań były zgodne z wynikami zaprezentowanymi w niniejszym raporcie. Ponadto autorzy przeglądu wykonali porównanie abirateronu z najlepszą opieką medyczną (BSC, z ang. *best supportive care*, w skład której mogły wchodzić prednizolon, radioterapia, bisfosfoniary, środki przeciwbólowe, terapia izotopowa) i mitoksantronem (w monoterapii lub skojarzeniu z prednizonem). Porównanie przeprowadzono dla populacji ogólnej uwzględnionej w badaniu *de Bono 2011* oraz wykonano analizę w podgrupie chorych z jedną wcześniejszą chemioterapią, czyli u chorych którzy wcześniej otrzymywali tylko docetaksel (stanowiącej populację docelową dla abirateronu w Anglii i Walii). Z uwagi na to, że dane dotyczące analizy w tej podgrupie zostały zaczerpnięte w publikacji, ostatecznie przegląd nie został szczegółowo opisany w niniejszym raporcie.

W poniższych tabelach przedstawiono szczegółowy opis włączonych przeglądów systematycznych.

Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Beltran 2011.

Źródło	Beltran 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Przegląd leków nowej generacji w leczeniu mCRPC.
Przeszukane bazy danych	Bazy danych PubMed, ClinicalTrials.gov, przegląd czasopism i abstraktów doniesień konferencyjnych
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: Pierwotne, prospektywne badania kliniczne i istotne dane przedkliniczne. Populacja: Chorzy z CRPC. Interwencja: Leki przeciwnowotworowe w mCRPC.
Zakres wyszukiwania	Nie sprecyzowano.
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie wg PSA, ocena bezpieczeństwa.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Badania RCT prowadzone w populacji z mCRPC po docetakselu (populacja oceniana w niniejszym raporcie): - kabazytaksel vs mitoksantron + prednizon: <i>de Bono 2010</i> , - abirateron + prednizon vs pbo + prednizon: doniesienie konferencyjne badania COU-AA-301*. Badania obserwacyjne opisujące efektywność abirateronu: <i>Attard 2009, Danila 2010, Ryan 2010</i> . Pozostałe badania dotyczyły 1 linii leczenia pacjentów z mCRPC lub prowadzone były w populacji chorych z CRPC z przerzutami do kości albo oceniały interwencję nieuwzględnioną w niniejszym raporcie, autorzy przeglądu włączali również aktualnie trwające badania.
Wyniki	Poniżej przedstawiono wyniki badań dotyczących abirateronu. <u>Wyniki badania RCT de Bono 2011</u> (abirateron vs placebo): OS = 14,8 vs 10,9 mies., $p < 0,0001$; PFS = 5,6 vs 3,6 mies., $p < 0,0001$; odpowiedź wg PSA: 38% vs 10%, $p < 0,0001$; AEs 3-4. stopnia: ogółem 3,8% vs 0,8%, hipokaliemia 1,3% vs 0,3%; Toksyczność leczenia była niewielka i głównie związana z nadmiarem mineralokortykoidów: zatrzymanie wody w organizmie (30,5%), hipokaliemia (17,1%). <u>Wyniki badań obserwacyjnych:</u> odpowiedź PSA w zakresie 51-85%.
Wnioski	Abirateron podawany z prednizolem istotnie zwiększa przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji oraz odpowiedź na leczenie wg PSA u pacjentów z mCRPC leczonych wcześniej docetaksalem. Lek jest stosunkowo bezpieczny – częstość działań niepożądanych 3-4. stopnia jest niewielka.

* badanie opublikowane w wersji pełnotekstowej jako *de Bono 2011*.

Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Pagliarulo 2010.

Źródło	Pagliarulo 2010
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Rola supresji androgenowej w leczeniu PC.
Przeszukane bazy da-	Pubmed i Web of Science, abstrakty z konferencji ASCO, AUA, ASRO, EAU.

nnych	
Język	Język angielski.
Rodzaj badań	Typ: Badania RCT i badania populacyjne (z ang. <i>population-based studies</i>). Populacja: Chorzy z CRPC. Interwencja: Leki przeciwnowotworowe w mCRPC.
Zakres wyszukiwania	Od stycznia 2000 do lipca 2011.
Punkty końcowe	Przeżycie całkowite.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Badania oceniające abirateron uwzględnione w przeglądzie: <i>Danila 2010, Reid 2010, de Bono 2011</i> (COU-AA-301), badanie w toku COU-AA-302 (brak dostępnych wyników w momencie powstawania przeglądu).
Wyniki	Wyniki badania <i>de Bono 2011</i> : HR dla przeżycia całkowitego 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77); $p < 0,001$.
Wnioski	Abirateron istotnie zmniejsza ryzyko zgonu.

Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Sonpavde 2011.

Źródło	Sonpavde 2011
Metodyka	Przegląd systematyczny badań klinicznych.
Cel	Abirateron w leczeniu mCRPC.
Przeszukane bazy danych	Baza danych Medline, abstrakty z konferencji ASCO, ESMO.
Język	Nie sprecyzowano.
Rodzaj badań	Typ: Badania kliniczne, badania przedkliniczne oraz badania w toku. Populacja: Chorzy z mCRPC. Interwencja: Abirateron.
Zakres wyszukiwania	Do listopada 2010.
Punkty końcowe	Odpowiedź na leczenie wg PSA, wg kryteriów RECIST.
Ocena wiarygodności	Nie przedstawiono.
Badania włączone	Włączano różne badania oceniające abirateron: <i>Barrie 1994</i> – badanie na myszach; <i>O'Donnell 2004</i> – badanie I fazy, ocena 1 dawki u pacjentów z mPC po/bez kastracji, bez wcześniejszej chemioterapii; <i>Attard 2008, Ryan 2010</i> – badania I fazy u pacjentów mCRPC bez wcześniejszej chemioterapii; <i>Attard 2009</i> – badanie II fazy u pacjentów mCRPC bez wcześniejszej chemioterapii; <i>Reid 2010, Danila 2010</i> – badania II fazy u pacjentów mCRPC po docetakselu; doniesienie konferencyjne <i>de Bono 2010a</i> opisujące badanie fazy III COU-AA-301*, w momencie powstawania przeglądu wyniki innego badania dotyczącego abirateronu (COU-AA-302) nie były dostępne.
Wyniki	Poniżej przedstawiono wyniki badań prowadzonych w populacji chorych z CRPC po leczeniu docetaksalem.

Wyniki badania Reid 2010

Odpowiedź PSA $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 90\%$ odnotowano odpowiednio u 32 (69%), 24 (51%) i 7 (15%) chorych. 30 pacjentów miało wyjściowo mierzalną chorobę, a 8 (27%) z nich uzyskało PR wg kryteriów RECIST. Mediana TTPP wyniosła 169 dni (około 24 tyg.), a 12 pacjentów (25,5%) pozostało w badaniu przynajmniej 48 tygodni. 5 chorych kontynuowało przedłużone leczenie abirateronem (+ 913, + 886, + 795, + 726, + 698 dni). U 11 (41%) z 27 chorych wykazano redukcję CTC z ≥ 5 do < 5 , a u 18 (67%) redukcja CTC była $\geq 30\%$. Hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i zatrzymanie wody w organizmie raportowano odpowiednio u 26 (55%), 8 (17%) i 7 (15%) pacjentów, działania te były leczone eplerenonem z/bez małych dawek GKS.

Wyniki badania Danila 2010

W 12. tygodniu $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA była odnotowana u 36% pacjentów, 26% vs 45% u pacjentów wcześniej nieleczonych vs leczonych ketokonazolem (ogółem 47% chorych stosowało wcześniej ketokonazol). Poprawa statusu sprawności wg ECOG odnotowana była u 16 (28%) pacjentów. Mediana TTPP wyniosła 169 dni, 198 vs 99 dni u pacjentów wcześniej nieleczonych vs leczonych ketokonazolem (różnica nieistotna). Wyjściowo 29 (69%) chorych miało liczbę CTC $\geq 5/7,5$ ml krwi, spośród nich u 10 (34%) liczba CTC zmniejszyła się $< 5/7,5$ ml. Częstość występowania hipokaliemii, nadciśnienia tętniczego i zatrzymywania wody w organizmie wyniosła odpowiednio 5%, $< 5\%$ i $< 10\%$.

Wyniki badania COU-AA-301*, abirateron + prednizon vs placebo + prednizon

W czasie planowanej analizy wstępnej (*interim*) z względu na znaczącą poprawę OS postanowiono znieść zaślepienie w badaniu i pacjentom z grupy placebo zaproponowano leczenie abirateronem. Mediana OS: 14,8 vs 10,9 miesięcy, HR = 0,646; $p < 0,0001$; TTPP: 10,2 vs 6,6 miesięcy, $p < 0,0001$; odpowiedź wg PSA: 29,1% vs 5,5%, $p < 0,0001$; PFS w ocenie radiologicznej: 5,6 vs 3,6 miesięcy, $p < 0,0001$.

AEs obserwowane częściej w grupie abirateronu: zatrzymanie wody w organizmie (30,5% vs 22,3%), hipokaliemia (17,1% vs 8,4%), nadciśnienie tętnicze (9,7% vs 7,9%), nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych (10,4% vs 8,1%), zaburzenia serca (13,3% vs 10,4%). Ciężkie AEs 3-4. stopnia obserwowano rzadko w obu grupach: zatrzymanie wody w organizmie (2,3% vs 1,0%), hipokaliemia (3,8% vs 0,8%), nadciśnienie tętnicze (1,3% vs 0,3%), zaburzenia serca (4,1% vs 2,3%), nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych (3,5% vs 3,0%). Najczęstszymi AEs związanymi z sercem były tachykardia i migotanie przedsionków. Częstość AEs związanych z sercem 5. stopnia (zgonu) była taka sama w obu grupach: 1,3% (po $n = 5$).

Abirateron podawany z prednizonem istotnie wydłuża przeżycie całkowitego chorych z mCRPC po docetakselu w porównaniu ze stosowaniem samego prednizonu.

Wnioski

* badanie opublikowane w wersji pełnotekstowej jako *de Bono 2011*.

We wszystkich przeglądach systematycznych włączono badanie III fazy z randomizacją oceniające leczenie abirateronem podawanym w skojarzeniu z prednizonem u chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację *de Bono 2011* (COU-AA-301), przy czym w niektórych przeglądach badanie to nie było jeszcze opublikowane w postaci pełnego tekstu (opisywano wyniki prezentowane w doniesieniu konferencyjnym *de Bono 2010a*). Ponadto w przeglądzie *Beltran 2011* włączono badania bez grupy kontrolnej opisujące terapię abirateronem: *Attard 2009*, *Danila 2010*, *Ryan 2010*. W przeglądzie *Pagliariulo 2010* przedstawiono wyniki dwóch badań bez grupy kontrolnej: *Danila 2010* i *Reid 2010*, a w *Sonpavde 2011* dodatkowo *O'Donnell 2004*, *Attard 2008*, *Ryan 2010* i *Attard 2009*. W niniejszym raporcie, oprócz badania RCT *de Bono 2011*, włączono 2 badania bez grupy kontrolnej: *Danila 2010* oraz *Efstathiou 2012*. W raporcie nie uwzględniono badań *O'Donnell 2004*, *Attard 2008*, *Ryan 2010* i *Attard 2009*, ponieważ prowadzone były w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego, którzy nie byli wcześniej leczeni chemioterapią, oraz badania *Reid 2010*, w którym chorzy otrzymywali abirateron w monoterapii (a zgodnie z zaleceniami *ChPL Zytiga® 2012* jest wskazany w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem).

Wyniki prezentowane przez autorów przeglądów systematycznych były zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie. W badaniu *de Bono 2011* wykazano, że abirateron w porównaniu do placebo (oba podawane w skojarzeniu z prednizonem) istotnie wydłużyło przeżycie całkowite chorych (mediana OS odpowiednio 14,8 vs 10,9 miesięcy, $p < 0,001$ lub $p < 0,0001$ – w zależności od przeglądu) oraz przeżycie wolne od progresji choroby (mediana PFS odpowiednio 5,6 vs 3,6 miesięcy, $p < 0,0001$). U chorych leczonych tym lekiem ryzyko zgonu było istotnie mniejsze niż u chorych z grupy kontrolnej, HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77), $p < 0,001$. W badaniach obserwacyjnych odpowiedź wg PSA występowała z częstością 51-85%. Abirateron charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa. Toksyczność leczenia była niewielka i głównie związana z nadmiarem mineralokortykoidów – abirateron istotnie zwiększał ryzyko zatrzymania wody w organizmie i wystąpienia hipokaliemii. Ciężkie działania niepożądane 3-4. stopnia występowały rzadko.

2.4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania przedstawionej powyżej w wybranych bazach danych, uzyskano łącznie 1251 trafień (Pubmed 307, Embase 811, Cochrane 133), w tym wystąpiło 330 duplikatów.

Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia. Ze względu na brak prób klinicznych z randomizacją porównujących bezpośrednio abirateron z kabazytakselem lub docetakselem, poszukiwano badań umożliwiających wykonanie porównania sieciowego, uwzględniającego mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami (komparator w badaniu RCT dla kabazytakselu) lub wyłącznie kortykosteroidy (komparator w badaniu RCT dla abirateronu). W analizie tytułów i streszczeń z uwagi na komparator wykluczano jedynie te publikacje, w których poszukiwany lek występował we wszystkich wyodrębnionych ramionach próby. Na tym poziomie analizy nie selekcjonowano badań ze względu na charakterystykę wcześniejszego leczenia (zastosowanie docetakselu w poprzedniej linii leczenia).

Przegląd tytułów i streszczeń pozwolił na wykluczenie z dalszej oceny 865 publikacji. Powodem wykluczenia 6 pozycji był nieprawidłowy język publikacji (inny niż polski, angielski, niemiecki i francuski), a 141 prac było abstraktami z doniesień konferencyjnych. Wykluczono 568 prac będących opracowaniami wtórnymi lub artykułami poglądowymi. Wśród niewłączonych publikacji, 99 opisywało badania o nieprawidłowej metodyce, w 21 nie oceniano poszukiwanej interwencji, 3 prowadzono w populacji innej niż poszukiwana, a w 27 komparator był nieprawidłowy.

Pozostałe 56 artykułów zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. Odnaleziono jedno badanie RCT porównujące abirateron z placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem) *de Bono 2011*, nie odnaleziono natomiast żadnych badań bezpośrednio porównujących oceniany lek z docetakselem, kabazytakselem i mitoksantronem. Ponieważ jednocześnie odnaleziono badania RCT bezpośrednio porównujące kabazytaksel w skojarzeniu z prednizonem vs mitoksantron z prednizonem (*TROPIC – de Bono 2010*) i oraz badania RCT porównujące mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami (prednizon: *Berry 2002* i *Tannock 1996* lub hydrokortyzon: *CALGB 9182 – Kantoff 1999*) z samymi kortykosteroidami, zdecydowano się tworząc sieć zależności pomiędzy tymi komparatorami, wykonać porównanie pośrednie. Odnaleziono badania dla bezpośredniego porównania w przypadku mitoksantronu nie dotyczyły populacji z progresją po lub w trakcie chemioterapii (docetakselem), celem zamknięcia jednak sieci porównania pośredniego zostały włączone do raportu (patrz dalej porównanie pośrednie). Nie odnaleziono badań z randomizacją oceniających efektywność docetakselu w docelowej populacji chorych, przez co nie było możliwe wykonanie porównania pośredniego z tą interwen-

cją. Jedyna próba kliniczna RCT dotycząca docetakselu (*TAX327 – Tannock 2004* i *Berthold 2008*) obejmowała pierwszą linię chemioterapii, a zatem nie dotyczyła oceny skuteczności docetakselu u chorych wykazujących progresję po lub w trakcie terapii tym chemioterapeutycznym i została wykluczona z niniejszej analizy.

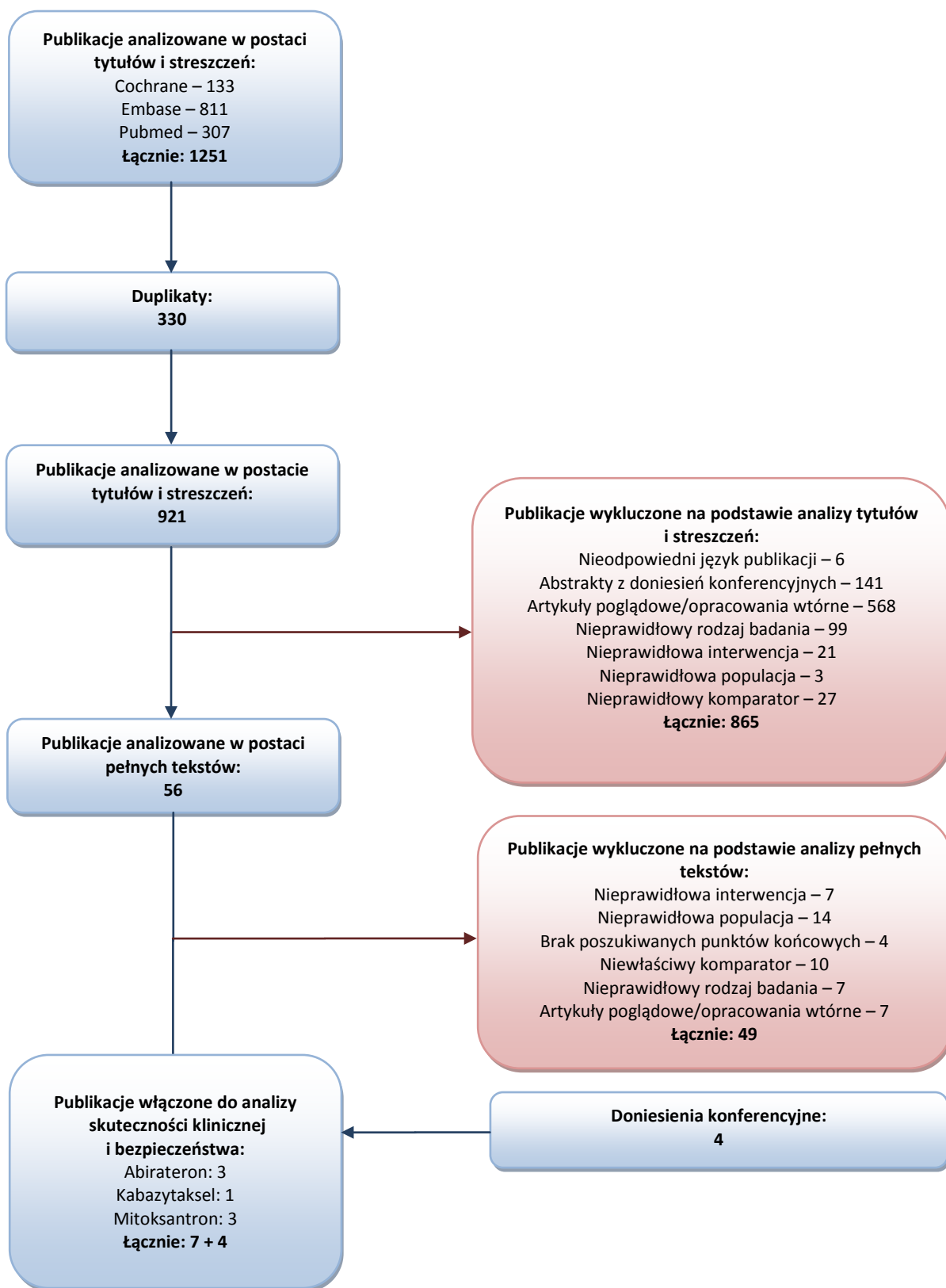
W celu szczegółowej oceny abirateronu uwzględniono także 2 badania bez grupy kontrolnej: *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*. Pozostałe publikacje (49) analizowane w postaci pełnych tekstów wykluczono z uwagi na: nieodpowiednią interwencję (7), nieprawidłową populację (14), rodzaj badania (7), brak poszukiwanych punktów końcowych (4), niewłaściwy komparator (10) oraz charakter poglądowy (7).

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie konferencji w celu odnalezienia aktualizacji wyników włączonych badań z randomizacją oceniających abirateron lub kabazytaksel – wyszukiwanie zostało ograniczone do roku 2010, a więc najstarszej daty pełnotekstowej publikacji dotyczącej jednego z tych dwóch leków. W wyniku przeglądu włączono 3 doniesienia konferencyjne dotyczące badania *de Bono 2011 – Logothetis 2011, Saad 2011* i *Scher 2011* oraz 1 dotyczące badania *TROPIC – Oudard 2011*.

Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,97.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została zamieszczona w załączniku, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy.

Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.



Po zakończeniu opisu głównej części raportu w bazach informacji medycznych przeprowadzono ponowne wyszukiwanie badań pierwotnych dotyczące okresu od głównego wyszukiwania do daty 14 maja 2012 r. Uzyskano 133 nowe rekordy, z czego do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 3 pozycje, a pozostałe abstrakty wykluczono z uwagi na nieodpowiednią interwencję (2), nieprawidłową populację (3), rodzaj badania (14), niewłaściwy komparator (6), język publikacji (1) lub jako opracowania wtórne (35), abstrakty doniesień konferencyjnych (51), czy duplikaty (18). Dwie z analizowanych w postaci pełnotekstowej publikacji (*Attard 2012* i *Danila 2011*) zostały wykluczone z uwagi na brak poszukiwanych punktów końcowych, natomiast publikacja *Efstathiou 2012* była duplikatem rekordu *Efstathiou 2011* zidentyfikowanego w wyszukiwaniu głównym, który miał charakter pracy przyjętej do druku (z ang. *ahead of print*). Ponieważ rekord *Efstathiou 2012* posiada dokładniejszy opis bibliograficzny, przyjęto że w niniejszym raporcie cytacja dla opisywanego badania będzie pochodzić z aktualizacji wyszukiwania.

2.5 Abirateron vs placebo – badania RCT

2.5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy efektywności klinicznej abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (CRPC, z ang. *castration-resistant prostate cancer*), z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel, odnaleziono jedno badanie kliniczne z randomizacją *de Bono 2011*. W niniejszym opracowaniu wykorzystano również z danych zawartych w suplemencie i protokole tego badania. Ponadto uwzględniono także 2 doniesienia konferencyjne przedstawiające wyniki dla dodatkowych punktów końcowych włączonej próby klinicznej: *Logothetis 2011* i *Saad 2011*, oraz jedno doniesienie, w którym zamieszczono uaktualnione wyniki z dłuższego okresu obserwacji: *Scher 2011*.

Odnaleziona próba kliniczna była badaniem klinicznym III fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, której głównym celem było porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania abirateronu z placebo (obydwa w skojarzeniu z prednizonem) u chorych z zaawansowanym CRPC, po niepowodzeniu nie więcej niż dwóch schematów chemioterapii, w tym jednego z udziałem docetakselu.

Głównym punktem końcowym badania *de Bono 2011* była ocena przeżycia całkowitego – czasu od randomizacji do zgonu (OS, z ang. *overall survival*) w populacji ITT. Analizę wstępną (*interim*) wykonano po wystąpieniu 534 zgonów (67% spośród 797 oczekiwanych zdarzeń) zgodnie z kryteriami O’Brien-Fleminga, ze względu na korzystny efekt kliniczny abirateronu odślepieno badanie, umożliwiając przechodzenie chorych z grupy placebo na abirateron (*crossover*). Dodatkowymi punktami końcowymi było przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression free survival*) w ocenie radiologicznej, odpowiedź na podstawie oceny stężenia swoistego antygenu gruczołu krokowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*), czas do wystąpienia progresji PSA, odpowiedź na leczenie w ocenie radiologicznej, lub w klinicznej ocenie natężenia bólu oraz bezpieczeństwo.

Badanie miało na celu wykazanie wyższości (ocena *superiority*) abirateronu podawanego wraz z prednizonem nad stosowaniem samego prednizonu.

Badanie *de Bono 2011* prowadzono w 147 ośrodkach z 13 krajów. Obserwacja chorych trwała do momentu wystąpienia zgonu, utraty chorego z badania (z ang. *lost to follow-up*) lub do 60 miesięcy po wycofaniu jego zgody na udział w próbie. Mediana okresu obserwacji wyniosła 12,8 miesiąca

(w doniesieniu *Scher 2011* przedstawiono dane z dłuższego okresu obserwacji o medianie równej 20,2 miesiący).

Charakterystykę metodyki badania *de Bono 2011* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności abirateronu w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem); pacjenci z przerzutowym CRPC po niepowodzeniu chemioterapii; badanie *de Bono 2011*.

RCT	Założenia metodyczne	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punktacja Jadad	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
Tak	ocena wyższości abirateronu nad prednizonem†	Tak, podwójne [^]	mediana 12,8 miesiąca*	Placebo	5 (R2; B2; W1)	IIA	147	Cougar Biotechnology, Inc

† ocena wyższości abirateronu podawanego z prednizonem nad prednizonem (+ placebo);

[^] utrzymywano do momentu wystąpienia progresji choroby; z uwagi na dużą efektywność abirateronu po przeprowadzeniu analizy wstępnej zdecydowano się znieść zaślepienie i zaoferować lek chorym z grupy kontrolnej;

* w doniesieniu konferencyjnym *Scher 2011* przedstawiono dane z dłuższego okresu obserwacji o medianie równej 20,2 miesiący.

W próbie *de Bono 2011* zastosowano proces randomizacji blokowej za pomocą interaktywnego systemu internetowego (IWRS, z ang. *interactive web-based response system*), w wyniku którego chorych przydzielano do grupy z abirateronem lub placebo w stosunku 2:1. W procesie randomizacji wykorzystano stratyfikację chorych ze względu na liczbę wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs 2), rodzaj progresji choroby (progresja tylko w ocenie PSA vs radiologiczna – bez względu na stężenie PSA), wyjściowy status sprawności chorych wg ECOG (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 lub 1 vs 2), jak również największy wynik oceny stopnia nasilenia bólu wg skali BPI-SF (z ang. *The Brief Pain Inventory-Short Form*) (0-3 vs 4-10). Terapię rozpoczynano nie później niż po upływie 72 godzin (3 dni kalendarzowe) od momentu zakończenia przydziału chorych do poszczególnych grup.

Odnalezione badanie było prowadzone z podwójnym zaślepieniem (placebo dopasowane do abirateronu pod względem koloru i kształtu). Zgodnie z protokołem, zaślepienie utrzymywano do momentu wystąpienia progresji choroby, jednakże z powodu dużej skuteczności abirateronu, wykazanej w analizie wstępnej, podjęto decyzję o jego zniesieniu i zaproponowaniu leku chorym z grupy kontrolnej. Ponadto w ¾ ośrodków uczestniczących w opisywanej próbie klinicznej wprowadzono także zaślepienie wyników wszystkich pomiarów i danych wprowadzanych do bazy danych. Opisywana próba kliniczna odznaczała się bardzo dobrą jakością – uzyskała ocenę 5 punktów w skali Jadad. Szczegółowy opis oceny jakości tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Wynik oceny jakości badania porównującego abirateron z placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem) według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
tak	randomizacja blokowa (interaktywny system internetowy); czynniki stratyfikacji: liczba wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs 2), rodzaj progresji choroby (progresja tylko w ocenie PSA vs radiologiczna – bez względu na stężenie PSA), wyjściowy status sprawności chorych wg ECOG (0/1 vs 2), największy wynik oceny stopnia nasilenia bólu wg skali BPI-SF (0-3 vs 4-10)	podwójne	placebo dopasowane do abirateronu pod względem koloru i kształtu w celu utrzymania zaślepienia	tak

W załączniku publikacji *de Bono 2011* nie przedstawiono precyzyjnych informacji na temat przepływu chorych. W trakcie skryningu przeprowadzonego 14 dni przed rozpoczęciem randomizacji wytypowano 1542 pacjentów, spośród nich 1195 (77%) chorych przydzielono do grupy z abirateronem lub placebo (klasyczna populacja ITT). Zaplanowanego leczenia w obrębie tych grup nie rozpoczęło odpowiednio 6 (< 1%) i 4 (< 1%) chorych (nie zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa). Do momentu analizy wstępnej (*interin*) odnotowano 552 zgony, a 19% chorych z grupy abirateronu i 23% z grupy kontrolnej zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych. W tabeli poniżej przedstawiono zbiorczo dostępne dane o utracie chorych.

Tabela 18. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania *de Bono 2011* porównującego abirateron z placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem).

Przebieg chorych w badaniu <i>de Bono 2011</i>	Abirateron	Kontrola
<u>Populacja ITT</u>	<u>797</u>	<u>398</u>
Populacja oceniana w analizie bezpieczeństwa	791	394
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	150 (19%)	91 (23%)
Zgony (do momentu analizy wstępnej)	333 (42%)	219 (55%)

Badanie było finansowane przez firmę Cougar Biotechnology, Inc.

2.5.2 Charakterystyka włączonej populacji

2.5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do próby *de Bono 2011* włączano dorosłych mężczyzn z przerzutowym, histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, opornym na chemiczną lub chirurgiczną kastrację (CRPC, z ang. *castration-resistant prostate cancer*) – w trakcie hormonoterapii – stężenie testostero-

nu powinno wynosić ≤ 50 ng/dl ($\leq 2,0$ nmol/l), z udokumentowaną progresją choroby po otrzymaniu 1 lub 2 linii chemioterapii (w tym ≥ 1 musiała zawierać docetaksel), określoną jako progresja PSA według kryteriów PCWG (*Prostate Cancer Work Group*) – wzrastające stężenie PSA względem wartości referencyjnych w dwóch kolejnych pomiarach, lub progresja radiologiczna zmian w tkankach miękkich lub kośćcu – bez lub z równoczesną progresją PSA. Autorzy badania podali także informację, że pacjenci którzy w obu wymaganych schematach chemioterapii otrzymywali docetaksel, byli klasyfikowani jako przypadki niepowodzenia po jednej linii z tym lekiem. Chorzy musieli charakteryzować się dobrym statusem sprawności, według oceny ECOG ≤ 2 . Ponadto wymagano, aby stężenie hemoglobiny wynosiło ≥ 9 g/dl (niezależnie od przetoczeń krwi), liczba płytek krwi nie mogła być mniejsza niż 100 000/ μ l, a osoczowe stężenie albuminy i kreatyniny musiało wynosić odpowiednio ≥ 3 g/dl i $< 1,5 \times$ GGN (lub klirens ≥ 60 ml/min.). W stosunku do stężenia potasu ustalono dolną granicę wynoszącą 3,5 mmol/l.

Do badania nie kwalifikowano chorych, którzy z powodu raka gruczołu krokowego byli leczeni keto-konazolem, abirateronem lub innymi inhibitorami enzymu CYP17, jak również jakimkolwiek lekiem eksperymentalnym celowanym przeciw receptorom androgenowym w celu leczenia przerzutowego raka gruczołu krokowego (mPC, z ang. *metastatic prostate cancer*). Wykluczano również pacjentów włączonych do innych badań klinicznych leków lub urządzeń medycznych lub uczestniczących w nich w trakcie 30 dni przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia abirateronem. W badaniu *de Bono 2011* nie brali udziału pacjenci poddani zabiegowi chirurgicznemu w okolicy gruczołu krokowego w okresie 30 dni poprzedzających rozpoczęcie leczenia. W przypadku zabiegu wykonanego wcześniej wymagano ustąpienia wszelkich działań niepożądanych (AE, z ang. *adverse events*) z nim związanych. Na 30 dni przed rozpoczęciem terapii abirateronem chorzy nie mogli być poddani chemio- lub immunoterapii, a w okresie 14 dni – radioterapii paliatywnej. Ponadto nie włączano chorych z ciężkimi powikłaniami związanymi ze stosowaną chemio- lub radioterapią, ocenionym jako AE ≥ 1 . stopnia według kryteriów NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Dopuszczano występowanie łysienia i neuropatii obwodowej 2. stopnia.

Autorzy próby *de Bono 2011* przedstawili również szereg kryteriów wykluczenia dotyczących współistniejących lub obecnych w wywiadzie jednostek chorobowych. W badaniu nie uczestniczyli chorzy ze stwierdzonymi przerzutami do mózgu lub obecnością jakiegokolwiek innego nowotworu o 30% prawdopodobieństwie nawrotu, z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak. Nie włączano także pacjentów z jakąkolwiek niezłśliwą ciężką lub niekontrolowaną chorobą (w tym zakażeniem) lub niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (zdefiniowanym jako ciśnienie skurczowe ≥ 1600 mmHg lub rozkurczowe ≥ 95 mmHg). Ponadto wykluczano chorych z aktywnym albo objawowym

wirusowym zakażeniem wątroby, przewlekłą chorobą wątroby lub zaburzeniami funkcji tego narządu, lub stężeniem bilirubiny $\geq 1,5 \times$ GGN (nie dotyczy pacjentów z chorobą Gilberta). Czynnikiem eliminującym z udziału w próbie była również podwyższona aktywność transaminaz AlAT lub AspAT wynosząca $\geq 2,5 \times$ GGN, przy czym w przypadku chorych z potwierdzonym przerzutem nowotworu w wątrobie aktywność mogła wynosić nie więcej niż $5 \times$ GGN. W dalszej kolejności nie kwalifikowano osób z klinicznie istotną chorobą serca – zawałem serca lub zakrzepicą tętniczą w trakcie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, ciężką lub niestabilną dławicą piersiową, niewydolnością serca III lub IV klasy według NYHA (z ang. *New York Heart Association*) lub frakcją wyrzutową $< 50\%$. Nie włączano także chorych z wywiadem w kierunku zaburzeń funkcji przysadki lub nadnerczy, jak również tych, u których występowały zaburzenia układu pokarmowego lub rozległe zabiegi chirurgicznych tego układu, które mogły wpłynąć na wchłanianie abirateronu.

Pośród pozostałych kryteriów uniemożliwiających udział w opisywanej próbie wymieniono jakiegokolwiek zdarzenia, które w opinii badacza narażałyby zdrowie i życie pacjenta, wpływałyby na uzyskane wyniki lub w istotny sposób wpływały na uczestnictwo chorego w badaniu. Dodatkowo nie włączano chorych, których partnerki nie wykazywały gotowości do stosowania powszechnie uznanych środków antykoncepcyjnych w trakcie badania i w czasie 13 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

2.5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu *de Bono 2011* uczestniczyło ogółem 1195 chorych, 797 w grupie z abirateronem i 398 w grupie kontrolnej. Autorzy tej próby nie odnotowali istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych między porównanymi grupami.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki wyjściowe pacjentów włączonych do badania *de Bono 2011*.

Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania z randomizacją; populacja chorych po niepowodzeniu chemioterapii; badanie de Bono 2011.

Grupa	Liczba chorych (ITT)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn ≥ 75 lat, n (%)	Stopień złośliwości nowotworu wg Gleason ⁶ , n (%)	Mediana stężenia PSA (zakres) ⁴ [ng/ml]	Mediana (zakres) wyniku oceny bólu wg skali BPI-SF ^{1/5} (zakres)	Stopień sprawności wg ECOG ² , n (%)	Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, n (%) ³	Umiejscowienie przerzutów, n (%)
Abirateron†	797	69 (42-95)	220 (28%)	≤ 7: 341/697 (48,9%) ≥ 8: 356/697 (51,1%)	128,8 (0,4-9253,0)	3,0 (0-10)	0/1: 715 (90%) 2: 82 (10%)	1: 558 (70%) 2: 239 (30%)	B: 709 (89%) N: 361 (45%) L: 90 (11%)
Kontrola^	398	69 (39-90)	111 (28%)	≤ 7: 161/350 (46,0%) ≥ 8: 189/350 (54,0%)	137,7 (0,6-10114,0)	3,0 (0-10)	0/1: 353 (89%) 2: 45 (11%)	1: 275 (69%) 2: 123 (31%)	B: 357 (90%) N: 164 (41%) L: 30 (8%)
Łącznie	1195	69 (39-95)	331 (28%)*	≤ 7: 502/1047 (47,9%)* ≥ 8: 545/1047 (52,1%)*	bd.	bd.	0/1: 1068 (89%)* 2: 127 (11%)*	1: 833 (70%)* 2: 362 (30%)*	B: 1066 (89%)* N: 525 (44%)* L: 120 (10%)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† abirateron + prednizon;

^ placebo + prednizon;

¹ ocena bólu w skali od 0 do 10 punktów; wynik 0-3 i 4-10 punktów oznacza odpowiednio brak lub obecność istotnego klinicznego bólu;

² 0 – bezobjawowy, pełna aktywność; 1 – objawowy, zredukowana aktywność, zdolność do wykonywania lekkiej pracy; 2 – objawowy, konieczność pozostania w łóżku < 50% czasu w ciągu dnia;

³ pacjentów, u których w obu wymaganych schematach chemioterapii stosowano docetaksel, klasyfikowano jako przypadki niepowodzenia po jednej terapii z udziałem tego leku;

⁴ wyjściowy pomiar stężenia PSA wykonano u 788 (99%) i 393 (99%) chorych odpowiednio w grupie abirateronu i placebo;

⁵ wyjściową ocenę objawów bólowych wykonano u 792 (99%) i 394 (99%) chorych odpowiednio w grupie abirateronu i placebo;

⁶ dane dotyczą oceny złośliwości przeprowadzonej w momencie rozpoznania choroby;

B kości (z ang. *bone*);

N węzły chłonne (z ang. *node*);

L wątroba (z ang. *liver*);

bd. brak danych.

Mediana wieku chorych w obu grupach wyniosła 69 lat (zakres 39-95 lat dla całej populacji), a prawie co trzeci (28%) chory był w wieku powyżej 75 lat.

Pełną sprawność lub obecność objawów choroby powodujących niewielkie ograniczenie aktywności przy zachowaniu zdolności do wykonywania lekkiej pracy (odpowiednio 0 lub 1 według skali ECOG) obserwowano u 90% pacjentów, natomiast pozostałe 10% chorych charakteryzowało się większym ograniczeniem sprawności, ECOG = 2 (widoczne objawy choroby, konieczność pozostania w łóżku przez < 50% czasu w ciągu dnia, zdolność do wykonywania wszystkich osobistych czynności, ale niezdolność do pracy). Mediana wyniku oceny bólu według skali BPI-SF w obu grupach wyniosła 3,0 punkty, co oznacza że co najmniej 50% pacjentów nie odczuwało istotnie klinicznego bólu.

Najczęstszym miejscem przerzutów nowotworu były kości (u 89% pacjentów), przerzuty występowały także w węzłach chłonnych i wątrobie, odpowiednio u 44% i 10% chorych. U prawie wszystkich włączonych do badania chorych (99%) wykonano wyjściowy pomiar stężenia PSA, natomiast mediany (i zakresy) stężenia tego parametru wynosiły 128,8 (0,4-9253,0) i 137,7 (0,6-10114,0) ng/ml odpowiednio w grupach z abirateronem i placebo. Dwa schematy chemioterapii otrzymało 30% uczestników.

U około połowy chorych (52,1%) włączonych do próby *de Bono 2011* rozpoznano złośliwego raka gruczołu krokowego, co odpowiadało ≥ 8 punktom w skali Gleason.

2.5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji, badania z randomizacją

Ocenianą interwencję stanowił abirateron podawany doustnie w postaci tabletek w całkowitej dziennej dawce wynoszącej 1000 mg (4 tabletki po 250 mg każda). W badaniu zastosowano kontrolę w postaci placebo, podawanego w formie tabletek dopasowanych do abirateronu. Wymagano aby obydwa preparaty były przyjmowane na co najmniej 1 godzinę przed lub 2 godziny po którymkolwiek posiłku spożytym w ciągu dnia, ale nie później niż do godziny 22:00. Dodatkowo wszyscy chorzy otrzymywali w skojarzeniu doustny prednizon w dawce 5 mg 2 × dziennie. Autorzy próby *de Bono 2011* podali informację, że w przypadku pominięcia dawki kontynuowano podawanie leku zgodnie z zaplanowanym schematem podawania. W razie niedostępności prednizonu stosowano prednizolon.

Obie interwencje stosowano w 28-dniowych cyklach terapeutycznych. Prednizon (lub prednizolon) nie musiał być przyjmowany w tym samym momencie co abirateron lub placebo.

W badaniu kryterium całkowitego przerwania leczenia było wystąpienie progresji choroby, stwierdzanej w momencie równoczesnego spełnienia 3 kryteriów (z ang. *criteria for discontinuation*): zmian

radiograficznych, biochemicznych (progresja stężenia PSA) oraz oceny stanu klinicznego (progresja stopnia nasilenia bólu, rozwój zdarzeń związanych z układem kostnym, konieczność zwiększenia dawki prednizonu lub prednizolonu lub zmiana na silniej działający GKS, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej). Po zniesieniu zaślepienia (tzn. po wykonaniu wstępnej analizy efektywności) dodatkowym kryterium przerwania leczenia było: nieprzestrzeganie schematu dawkowania, stwierdzenie utrzymujących się działań niepożądanych (z ang. *sustained adverse events*), rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej, stosowanie niedozwolonych leków lub wycofanie zgody na dalszy udział w badaniu.

Szczegóły dotyczące schematów leczenia w badaniu *de Bono 2011* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie *de Bono 2011* – opis interwencji.

Interwencja	Kontrola	Leczenie dodatkowe
<p>Abirateron: abirateron 1000 mg/dzień (4 tabletki po 250 mg każda), doustnie co 28 dni (1 cykl leczenia) + prednizon 5 mg 2 × dziennie[^]</p>	<p>Placebo: 4 tabletki placebo dopasowane do abirateronu, doustnie co 28 dni (1 cykl leczenia) + prednizon 5 mg 2 × dziennie[^]</p>	<p>Dozwolone: agoniści LHRH, tradycyjne multiwitaminy, suplementy selenu i soi, dodatkowe glukokortykoidy, bifosfoniany, transfuzja krwi, środki stymulujące hematopoezę</p> <p>Dozwolone w określonych przypadkach[#]: radioterapia paliatywna, bisfosfoniany, dodatkowe glikokortykosteroidy</p> <p>Zabronione: leki eksperymentalne, inna terapia przeciwnowotworowa (w tym leki cytotoksyczne i hormonalne, z wyjątkiem agoniści LHRH), immunoterapia</p> <p>Ograniczone[§]: inhibitory 5-α-reduktazy, chemioterapia, immunoterapia, ketokonazol, dietylostilbestrol, PC-SPES, radiofarmaceutyki, np. strontu (⁸⁹Sr) lub samaru (¹⁵³Sm), aldakton, spironol</p>

[^] w przypadku braku prednizonu stosowano prednizolon;

[#] u pacjentów z progresją choroby, ale niespełniających wszystkich 3 kryteriów przerwania leczenia;

[§] leki zabronione według protokołu mogły być stosowane według decyzji badacza na podstawie oceny bezpieczeństwa życia pacjenta.

W ramach dodatkowego leczenia wszyscy chorzy mogli przyjmować leki z grupy agonistów LHRH (z ang. *luteinizing hormone-releasing hormone*) w celu utrzymania stężenia testosteronu < 50 ng/dl, a u pacjentów niepoddanych orchidektomii ich stosowanie było obowiązkowe i rejestrowane jako terapia skojarzona. W uzasadnionych klinicznie przypadkach (zagrożenia życia) dopuszczano przyjmowanie w dawkach uderzeniowych (z ang. *stress dose*) glikokortykosteroidów innych niż stosowane w badaniu. Dodatkowo dozwolone było kontynuowanie leczenia bisfosfonianami (u chorych, którzy wcześniej otrzymywali leki z tej grupy). Chorzy mogli być poddawani przetoczeniom krwi, jak również stosować środki pobudzające hematopoezę. Przyjmowanie tradycyjnych multiwitamin oraz suplementów selenu i soi również nie było zabronione. Wszystkie powyższe preparaty stanowiły dozwolone leczenie wspomagające (z ang. *premissible supportive care*). Wymieniono także szereg leków, któ-

re były dozwolone jedynie u chorych z udokumentowaną progresją choroby, którzy nie spełniali wszystkich 3 kryteriów zakończenia leczenia (progresja radiologiczna, biochemiczna – według PSA i stwierdzona na podstawie oceny stanu klinicznego). Mogli oni otrzymywać radioterapię paliatywną (naświetlanie nie więcej niż 1 miejsca) lub bisfosfoniany – zastosowanie nowego lub zmiana na inny lek z tej grupy była dozwolona jedynie w momencie odnotowania nowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SRE, z ang. *skeletal related event*) lub progresji choroby obecnej w kościach. Ponadto można było zwiększać dawkę stosowanych glikokortykosteroidów lub przyjmować inne leki z tej grupy o silniejszym działaniu (tj. deksametazon).

Chorzy mieli zabronione stosowanie innych leków eksperymentalnych, chemioterapii (w tym leków cytotoksycznych i hormonalnych, z wyjątkiem agonistów LHRH) oraz immunoterapii. Jednakże niektóre z tych preparatów mogły być podane w ściśle określonych, ograniczonych przypadkach, na podstawie decyzji badacza podjętej w oparciu o ocenę bezpieczeństwa życia pacjenta. Ich zastosowanie wiązało się z koniecznością zakończenia leczenia abirateronem (chorzy byli dalej obserwowani pod kątem oceny bezpieczeństwa i analizy przeżycia). W tej grupie leków wyróżniono inhibitory 5- α -reduktazy, chemioterapię i immunoterapię, jak również ketokonazol, dietylostilbestrol, PC-SPES oraz inne preparaty powszechnie uznawane za wykazujące działanie endokryne w leczeniu raka gruczołu krokowego. Dodatkowo dozwolone było przyjmowanie niektórych radioterapeutyków, takich jak izotop 89 strontu lub izotop 153 samaru oraz aldakton i spironol.

W celu kontroli działań niepożądanych wprowadzano modyfikację dawkowania leków określoną w protokole. Zastosowano metodę dwustopniowej redukcji liczby podawanych tabletek abirateronu. W pierwszej kolejności zredukowano zaplanowaną liczbę 4 tabletek do 3, a w przypadku dalszej kontroli działań niepożądanych z 3 do 2 tabletek. Natomiast zwiększenie dawki leku do wartości wyjściowej mogło nastąpić dopiero po ustąpieniu działań niepożądanych.

W badaniu oceniano także *compliance* pacjentów – przestrzeganie zaplanowanego schematu dawkowania leków, na podstawie liczby nieprzyjętych tabletek w stosunku do liczby przepisanej zgodnie z protokołem każdemu choremu.

2.5.4 Skuteczność kliniczna

Porównawczą ocenę skuteczności klinicznej abirateronu z prednizonem/prednizolonem w porównaniu do placebo z prednizonem/prednizolonem, przeprowadzono w oparciu o jedną próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – *de Bono 2011*. Dodatkowe wyniki odnaleziono w 3 doniesieniach konferencyjnych: *Logothetis 2011*, *Saad 2011* i *Scher 2011*.

Głównym punktem końcowym opisywanej próby była analiza przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*), zdefiniowanego jako czas od momentu randomizacji chorego do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Oceniano także częstość występowania odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej według określonych kryteriów jako odpowiedź radiologiczna (obiektywna), według stężenia PSA (biochemiczna) lub oceny objawów bólowych (w ramach której analizowano paliację objawów bólowych i wpływ bólu na codzienną aktywność chorego). Ponadto analizowano przeżycie wolne od progresji choroby w ocenie radiologicznej (PFS, z ang. *progression-free survival*) i czas do progresji PSA (TTPP, z ang. *time to PSA progression*) lub pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE, z ang. *time to skeletal-related event*). Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Logothetis 2011* przedstawiono dane dotyczące czasu do wystąpienia paliacji objawów bólowych (TPR, z ang. *time to palliation of pain intensity*) i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność chorego (TPF, z ang. *time to palliation of pain interference*), jak również czasu do progresji objawów bólowych.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z klasycznym podejściem ITT (wszyscy chorzy poddani randomizacji). W ramach oceny głównego punktu końcowego autorzy badania zaplanowali przeprowadzenie dwóch analiz – głównej w momencie odnotowania 797 zgonów i wstępnej (*interim*), zaplanowanej po wystąpieniu 67% oczekiwanych przypadków zgonów. Na podstawie wyników analizy wstępnej, zgodnie z kryterium O'Brien-Fleminga ($p = 0,0124$), podjęto decyzję o zakończeniu badania, a chorym z grupy kontrolnej umożliwiono terapię abirateronem.

W publikacji *de Bono 2011* przedstawiono dane na temat skuteczności klinicznej abirateronu z zaślepienego okresu leczenia – do momentu odnotowania 552 zgonów (69% z 797 oczekiwanych zdarzeń), dla których ostatecznie przeprowadzono analizę wstępną. Uaktualnione wyniki tej analizy po wystąpieniu 775 zgonów (przed rozpoczęciem podawania abirateronu chorym z grupy kontrolnej) zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym *Scher 2011*.

Wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załącznikach.

2.5.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Głównym punktem końcowym badania *de Bono 2011* była analiza przeżycia całkowitego (OS). W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące tego punktu końcowego uzyskane w wyniku przeprowadzenia analizy wstępnej (w momencie odnotowania 552 zgonów), jak również dodatkowej analizy po uwzględnieniu czynników stratyfikacyjnych. Przedstawiono także uaktualnione wyniki analizy przeżycia z dłuższego okresu obserwacji – po stwierdzeniu 775 zgonów (przed rozpoczęciem po-

dawania abirateronu chorym z grupy kontrolnej), zamieszczone w doniesieniu konferencyjnym *Scher 2011*.

Tabela 21. Przeżycie całkowite; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Okres obserwacji	Abirateron			Placebo			Różnica median OS	HR (95% CI)
	N	Liczba zgonów	Mediana OS	N	Liczba zgonów	Mediana OS		
Analiza wstępna[#]								
mediana 12,8 mies.	797	333	14,8 mies.	398	219	10,9 mies.	3,9 mies.*	0,65 (0,54; 0,77); p < 0,001
Analiza skorygowana o czynniki stratyfikacyjne[§]								
mediana 12,8 mies.	797	333	14,8 mies.	398	219	10,9 mies.	3,9 mies.*	0,66 (0,55; 0,78); p < 0,001
Uaktualnione dane z doniesienia konferencyjnego <i>Scher 2011</i>[^]								
mediana 20,2 mies.	797	bd.	15,8 mies.	398	bd.	11,2 mies.	4,6 mies.	0,74 (0,638; 0,859)^{&}; p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[#] analizę przeprowadzono w momencie odnotowania 552 zgonów (69% spośród 797 oczekiwanych zdarzeń); wyniki dotyczą danych uzyskanych w trakcie zaślepienia okresu leczenia;

[§] dodatkowa analiza wieloczynnikowa uwzględniająca czynniki stratyfikacyjne zastosowane w procesie randomizacji: status sprawności wg skali ECOG, obecność bólu, liczba wcześniejszych schematów chemioterapii i rodzaj progresji choroby (tylko PSA vs radiologiczna);

[^] analiza przeżycia przeprowadzona w momencie odnotowania łącznie w obu grupach 775 zgonów (przed rozpoczęciem podawania abirateronu chorym w grupie kontrolnej);

[&] dane z ChPL Zytiga® 2012.

W trakcie okresu obserwacji o medianie wynoszącej 12,8 miesiąca abirateron zmniejszył ryzyko zgonu o 35% w porównaniu z placebo (obie interwencje podawane w skojarzeniu z prednizonem), HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77), i był to istotny statystycznie wynik, p < 0,001. Mediana przeżycia całkowitego w grupie abirateronu była o około 4 miesiące wyższa w porównaniu do placebo, odpowiednio 14,8 vs 10,9 miesiąca.

Wynik powyższej analizy potwierdzono w dodatkowych obliczeniach po uwzględnieniu liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs 2), rodzaju progresji choroby (tylko PSA vs radiologiczna), wyjściowego statusu sprawności ocenianego według skali ECOG (0 lub 1 vs 2) oraz obecności bólu (tak vs nie), HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,78), p < 0,001.

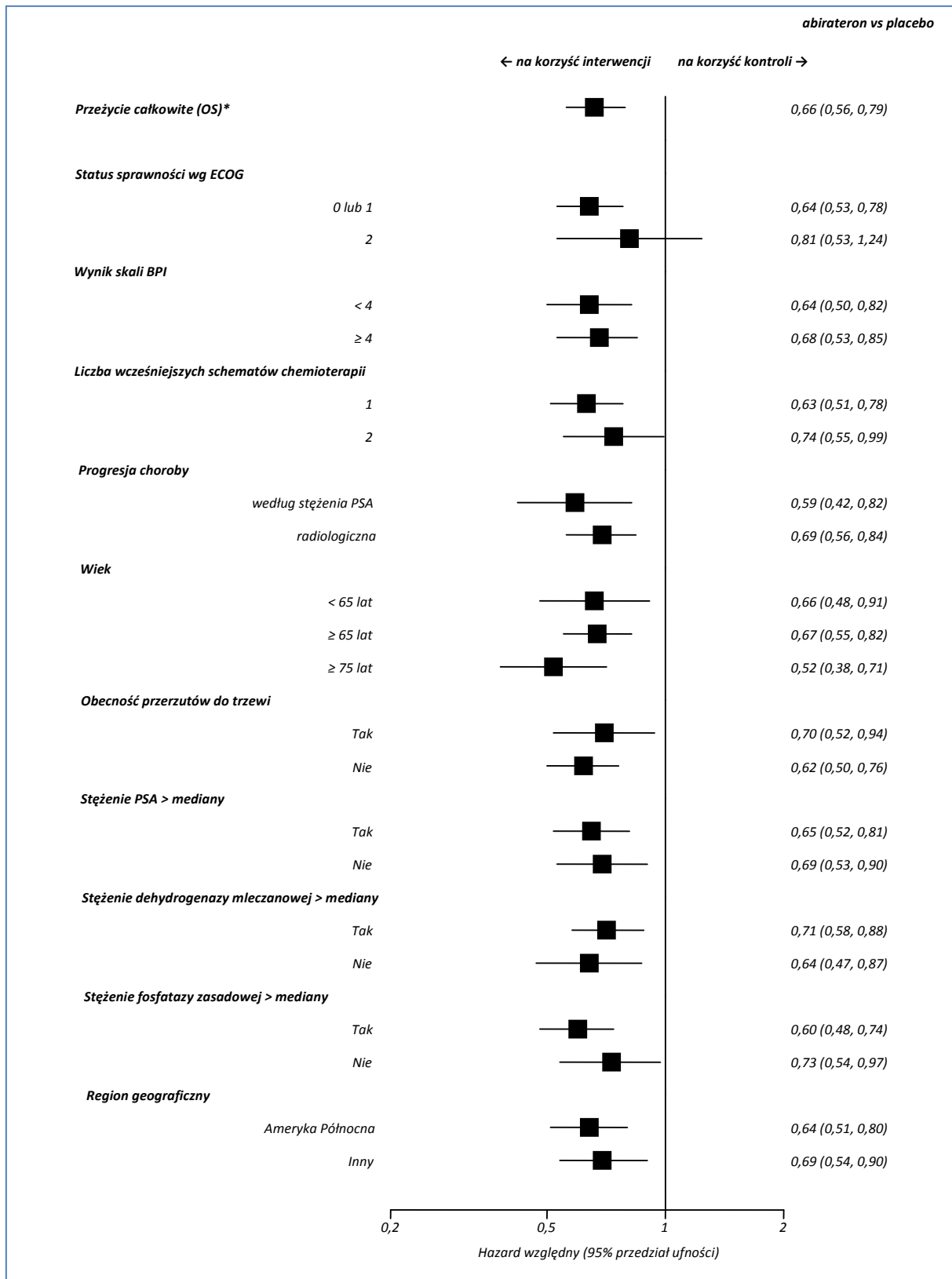
Znamiennie większa skuteczność abirateronu w porównaniu z placebo utrzymywała się w dłuższym okresie obserwacji o medianie równej 20,2 miesiąca, HR = 0,74 (95% CI: 0,638; 0,859), p < 0,0001. W analizowanym punkcie czasowym między analizowanymi grupami (abirateron vs placebo) odno-

towano zwiększenie różnicy median OS z 3,9 do 4,6 miesięcy (odpowiednio mediana OS równa 15,8 vs 12,2 miesiąca).

2.5.4.1.1 Przeżycie całkowite w zależności od wybranych czynników

Autorzy badania *de Bono 2011* w celu potwierdzenia skuteczności klinicznej abirateronu przeprowadzili dodatkową analizę głównego punktu końcowego w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych. W obliczeniach wykorzystano model proporcjonalnego hazardu Coxa, bez uwzględnienia czynników dopasowania. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 4. Ryzyko wystąpienia zgonu w określonych podgrupach chorych; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.



* analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

Oszacowane ryzyko zgonu u chorych leczonych abirateronem jest istotnie mniejsze w porównaniu z grupą placebo, HR = 66 (95% CI: 0,56; 0,79). Istotnie statystycznie różnice obserwowano również

w większości wyróżnionych podgrup pacjentów (ryzyko zgonu było mniejsze w grupie abirateronu o 26-48% w zależności od podgrupy w porównaniu z placebo), z wyjątkiem chorych charakteryzujących się wyjściowo statusem sprawności ocenionym na 2 według skali ECOG, ale była to stosunkowo mało liczna podgrupa – 10% chorych włączonych.

2.5.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) oceniano w oparciu o kryteria radiologiczne, uwzględniając progresję radiologiczną zmian w tkankach miękkich według kryteriów RECIST (węzły chłonne wyjściowo ≥ 2 cm były traktowane jako zmiany docelowe) lub w obrazie scyntygraficznym kośćca wykazującym ≥ 2 nowe zmiany patologiczne niezwiązane z gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu (z ang. *tumor flare*) (wg *Therasse 2000*). Dane na temat PFS zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Okres obserwacji	Abirateron		Placebo		Różnica median PFS	HR (95% CI)
	N	Mediana PFS	N	Mediana PFS		
12,8 mies.	797	5,6 mies.	398	3,6 mies.	2,0 mies.*	0,67 (0,59; 0,78); p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby w porównaniu do grupy prednizonu z placebo. Mediana PFS wyniosła odpowiednio 5,6 i 3,6 miesiąca. Ryzyko progresji choroby wśród leczonych abirateronem było o 33% w porównaniu do kontroli: HR = 0,67 (95% CI: 0,59; 0,78). Wynik był istotny statystycznie, $p < 0,001$.

2.5.4.3 Czas do progresji PSA (TTPP)

Progresję stężenia PSA oceniano według kryteriów PSWAG (*Prostate Specific Antigen Working Group*) (wg *Bublely 1999* i *Scher 2008*). U chorych bez zmniejszenia wyjściowego stężenia PSA, progresję zdefiniowano jako wzrost PSA o 25% względem wartości wyjściowych i bezwzględny wzrost wynoszący ≥ 5 ng/ml, potwierdzony w kolejnym pomiarze. Natomiast u chorych z redukcją stężenia PSA, ale niespełniających kryteriów uzyskania odpowiedzi PSA ($\leq 50\%$) oraz u chorych, którzy wykazywali taką odpowiedź, progresję PSA rozumiano jako potwierdzone zwiększenie stężenia względem nadiru odpowiednio o 25% lub 50%, oraz w obu przypadkach o co najmniej 5 ng/ml. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące czasu do momentu wystąpienia progresji stężenia PSA (TTPP, z ang. *time to PSA progression*).

Tabela 23. Czas do progresji PSA; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Okres obserwacji	Abirateron		Placebo		Różnica median TTPP*	HR (95% CI)
	N	Mediana TTPP	N	Mediana TTPP		
12,8 mies.	797	10,2 mies.	398	6,6 mies.	3,6 mies.	0,58 (0,46; 0,73); p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Mediana TTPP w grupie z abirateronem wynosiła 10,2 miesiąca i była znamienne większa (o 3,6 miesiąca) w porównaniu do grupy kontrolnej – 6,6 miesiąca. Ryzyko wystąpienia progresji PSA dla powyższego porównania było o 42% mniejsze w grupie abirateronu, HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,73). Wynik był istotny statystycznie, p < 0,001.

2.5.4.4 Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE)

Zdarzenia związane z układem kostnym obejmowały wszelkie złamania patologiczne, wystąpienie ucisku rdzenia kręgowego, paliatywną radioterapię/zabiegi operacyjne kośćca. Tabela zamieszczona poniżej zawiera przedstawione w badaniu *de Bono 2011* i doniesieniu konferencyjnym *Logothetis 2011* wyniki dotyczące czasu do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym (TSRE, z ang. *time to first skeletal-related event*).

Tabela 24. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Okres obserwacji	Abirateron		Placebo		Różnica TSRE*	Istotność statystyczna
	N	TSRE [^]	N	TSRE [^]		
12,8 mies.	797	9,9 mies. (301 dni [†])	398	4,9 mies. (150 dni [†])	5 mies. (151 dni)	p = 0,0006[†]

[^] wartość pierwszego kwartyla;

[†] dane z doniesienia *Logothetis 2011*.

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z grupą kontrolną (placebo + prednizon) wydłużało czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym o 5 miesięcy, wartości odpowiednio 9,9 vs 4,9 miesiąca. Różnice odnotowane między grupami były istotne statystycznie, p = 0,0006.

2.5.4.5 Odpowiedź w ocenie PSA

Odpowiedź PSA (odpowiedź biochemiczna) zdefiniowana została jako redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych o co najmniej 50%, potwierdzona w dodatkowym pomiarze wykonanym

po upływie ≥ 4 tygodni. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których wystąpiła powyższa odpowiedź.

Tabela 25. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź PSA; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Odpowiedź PSA	Okres obserwacji	Abirateron		Placebo		RB (95% CI)
		n/N [^]	%	n/N [^]	%	
Ogólnie [†]	12,8 mies.	299*/788	38,0%	40*/393	10,1%	3,73 (2,76; 5,08)*; NNT = 4 (4; 5)*; p < 0,001
Potwierdzona w kolejnym pomiarze [‡]	12,8 mies.	229*/788	29,1%	22*/393	5,5%	5,19 (3,44; 7,91)*; NNT = 5 (4; 6)*; p < 0,001

[^] odpowiedź obliczano dla N chorych, dla których wykonano wyjściowy pomiar stężenia PSA;

[†] $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowej;

[‡] $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowej, potwierdzona w kolejnym pomiarze wykonanym po ≥ 4 tygodniach;

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odpowiedź biochemiczną stwierdzano znamiennie częściej w grupie z abirateronem niż w grupie, w której chorym podawano placebo, odpowiednio u 29,1% vs 5,5% chorych, $p < 0,001$. Stosowanie abirateronu w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z ponad 5-krotnym zwiększeniem prawdopodobieństwa wystąpienia odpowiedzi PSA, RB = 5,19 (95% CI: 3,44; 7,91). Współczynnik NNT = 5 (95% CI: 4; 6), oznacza że lecząc 5 chorych abirateronem w okresie o medianie 12,8 miesiąca, zamiast podawać im placebo, należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku odpowiedzi PSA na leczenie.

2.5.4.6 Odpowiedź obiektywna

W próbie *de Bono 2011* u chorych z wyjściowo mierzalną chorobą oceniano odpowiedź radiologiczną (obiektywną) na podstawie zmian w badaniach obrazowych, zgodnie z kryteriami RECIST (wg *Therasse 2000*). Informacje o liczbie chorych z wyjściowo mierzalną chorobą przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Saad 2011*. W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące częstości występowania odpowiedzi radiologicznej.

Tabela 26. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Okres obserwacji	Abirateron		Placebo		RB (95% CI)
	n/N	%	n/N	%	
12,8 mies.	55/392 [†]	14,0% [†]	5/181 [†]	2,8% [†]	5,1 (2,1; 12,5)[†]; NNT = 9 (7; 15)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dane z doniesienia konferencyjnego Saad 2011.

W trakcie okresu obserwacji o medianie 12,8 miesiąca odsetek chorych z wyjściowo mierzalną chorobą, którzy uzyskali odpowiedź radiologiczną w grupie abirateronu wynosił 14% i był 5-krotnie większy niż odsetek odnotowany w grupie kontrolnej (2,8%), RB = 5,1 (95% CI: 2,1; 12,5). Wynik był istotny statystycznie, $p < 0,001$. Należy stosować abirateron w skojarzeniu z prednizonem zamiast prednizonu u 9 chorych, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek odpowiedzi obiektywnej, NNT = 9 (95% CI: 7; 15).

2.5.4.7 Odpowiedź w ocenie objawów bólowych

Objawy bólowe u chorych z rakiem gruczołu krokowego oceniano w skali od 0 do 10 punktów z wykorzystaniem kwestionariusza BPI-SF (*Brief pain inventory-short form*), gdzie wynik ≥ 4 punkty wskazuje na obecność istotnego klinicznie bólu (wg Daut 1983, Harris 2007). Kwestionariusz ten zawiera dwa elementy, oceniające stopień nasilenia bólu (P-INT, z ang. *pain intensity*) i jego wpływ na codzienną aktywność chorego (P-INF, z ang. *pain interference*) (szczegółowy opis kwestionariusza zamieszczono w załączniku). Jako punkty końcowe wyróżniono paliację objawów bólowych, zdefiniowaną jako zmniejszenie $\geq 30\%$ stopnia nasilenia najgorszego bólu mierzonego w okresie ostatnich 24 godzin, w dwóch kolejnych pomiarach wykonanych w odstępie 4 tygodni, bez zwiększenia dawki stosowanych środków przeciwbólowych. W próbie *de Bono 2011* taką ocenę przeprowadzono u chorych z wyjściowym wynikiem skali BPI-SF ≥ 4 punkty i co najmniej jednym wynikiem w okresie obserwacji. Ponadto analizowano również wpływ bólu na codzienną aktywność chorych. Szczegółowe dane dotyczące liczby chorych, u których wystąpiły powyższe kategorie odpowiedzi na leczenie według objawów bólowych zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym *Logothetis 2011*. Autorzy tej publikacji przedstawili także dane dotyczące czasu do wystąpienia paliacji objawów bólowych (TPR, z ang. *time to palliation of pain intensity*) i czasu paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność chorego (TPF, z ang. *time to palliation of pain interference*). Dane te zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27. Liczba i odsetek chorych uzyskujących określoną odpowiedź według oceny objawów bólowych; abirateron vs placebo; badanie *de Bono 2011*.

Okres obserwacji	Abirateron			Placebo			Różnica median; p	RB (95% CI)
	n/N†	%	Mediana (95% CI)†	n/N†	%	Mediana (95% CI)†		
Paliacja objawów bólowych								
12,8 mies.	155/349	44,4%	TPR: 169 (113; 302) dni	44/163	27,0%	TPR: 312 (165; 450) dni	-143 dni*; p = 0,001†	1,65 (1,26; 2,19)*; NNT = 6 (4; 12)*; p = 0,0002†

Okres obserwacji	Abirateron			Placebo			Różnica median; p	RB (95% CI)
	n/N†	%	Mediana (95% CI)†	n/N†	%	Mediana (95% CI)†		
Paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność								
12,8 mies.	132/223	59,2%	TPF: 31 (28; 58) dni	38/100	38,0%	TPF: 113 (82; 135) dni	-82 dni*; p = 0,0009†	1,56 (1,20; 2,07)*; NNT = 5 (4; 11)*; p = 0,0004†

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dane z doniesienia konferencyjnego *Logothetis 2011*;

TPR czas do wystąpienia paliacji objawów bólowych (z ang. *time to palliation of pain intensity*);

TPF czas do zmniejszenia wpływu bólu na codzienną aktywność (z ang. *time to palliation of pain interference*).

Odsetek chorych, u których wystąpiła paliacja objawów bólowych, jak i odsetek z paliacją wpływu bólu na codzienną aktywność, był znamienne większy w grupie abirateronu niż w grupie kontrolnej, odpowiednio 44,4% vs 27,0% i 59,2% vs 38,0%. Korzyści względne wystąpienia powyższych odpowiedzi wyniosły odpowiednio RB = 1,65 (95% CI: 1,26; 2,19), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), p = 0,0002 i RB = 1,56 (95% CI: 1,20; 2,07), NNT = 5 (95% CI: 4; 11), p = 0,0004. Odnotowane różnice utrzymywały się w trakcie obserwacji. Ponadto mediana czasu do wystąpienia paliacji objawów bólowych (TPR) u chorych otrzymujących abirateron względem placebo była istotnie krótsza o 143 dni, odpowiednio 169 (95% CI: 113; 302) vs 312 (95% CI: 165; 450), p = 0,001. Lek skracał o 82 dni także czas do zmniejszenia wpływu bólu na codzienną aktywność, mediana TPF odpowiednio 31 (95% CI: 28; 58) vs 113 (95% CI: 82; 135) dni. Wynik był znamieny statystycznie, p = 0,0009.

2.5.4.8 Czas do progresji objawów bólowych

Progresję objawów bólowych rozumiano jako pogorszenie wyniku skali BPI-SF uzyskiwanego w ocenie nasilenia bólu (P-INT) lub zwiększenie jego wpływu na codzienną aktywność chorego (P-INF). W doniesieniu konferencyjnym *Logothetis 2011* przedstawiono wyniki z badania *de Bono 2011* dotyczące czasu do nasilenia bólu (TPPI, z ang. *time to progression of pain intensity*) oraz zwiększenia wpływu bólu na codzienną aktywność chorego (TPPF, z ang. *time to progression of pain interference*). Dane dotyczące wspomnianych punktów końcowych zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Czas do progresji objawów bólowych; badanie de Bono 2011.

Okres obserwacji	Abirateron		Placebo		Różnica*	Istotność statystyczna
	N†	25 percentyl (95% CI)†	N†	25 percentyl (95% CI)†		
Czas do progresji nasilenia bólu (TPPI)						
12,8 mies.	349	225 (171; 315) dni	163	142 (91; 253) dni	83 dni	p = 0,0056†
Czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność (TPPF)						
12,8 mies.	223	282 (225; 392) dni	100	139 (85; 197) dni	143 dni	p = 0,0019†

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† dane z doniesienia konferencyjnego *Logothetis 2011*.

Czas do progresji nasilenia bólu (TPPI) był dłuższy w grupie abirateronu niż placebo, wyniósł odpowiednio 225 (95% CI: 171; 315) dni i 142 (95% CI: 91; 253) dni. Różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie, $p = 0,0056$. Również czas do zwiększenia wpływu bólu na codzienną aktywność chorych (TPPF) był istotnie dłuższy ($p = 0,0019$) u pacjentów z grupy abirateronu niż placebo, odpowiednio 282 (95% CI: 225; 392) dni i 139 (95% CI: 85; 197) dni.

2.5.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa abirateronu w leczeniu chorych z rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację wykonano na podstawie wyników badania *de Bono 2011*. Ponadto korzystano z dodatkowych danych zamieszczonych w doniesieniu konferencyjnym *Saad 2011*.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę abirateronu lub placebo. Obejmowała ona obserwację częstości zgonów, działań niepożądanych (AEs, z ang. *adverse events*), jak również parametrów klinicznych oraz parametrów życiowych. Dodatkowo oceniano również stopień nasilenia poszczególnych działań z wykorzystaniem kryteriów NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*).

Obserwację chorych kontynuowano do momentu wystąpienia zgonu, utraty chorego z badania (z ang. *lost to follow-up*) lub do 5 lat po wycofaniu jego zgody na udział w próbie. Ocena bezpieczeństwa i przestrzegania zaplanowanego schematu dawkowania (z ang. *compliance*) była przeprowadzana przez niezależny zespół badaczy począwszy od 15. dnia pierwszego cyklu, a następnie w trakcie 1. dnia każdego kolejnego cyklu terapeutycznego, w momencie przerwania leczenia (bez względu na przyczynę) lub na końcu badania (z ang. *end-of-study visit*).

Działania niepożądane związane z leczeniem (TEAEs, z ang. *treatment-emergent adverse events*) zdefiniowano jako działania występujące lub nasilające się w trakcie lub po otrzymaniu pierwszej dawki,

ale nie później niż po upływie 30 dni od momentu przyjęcia ostatniej dawki abirateronu lub placebo oraz jako te, które w ocenie badacza były związane z leczeniem bez względu na datę ich odnotowania (z ang. *treatment-related*).

2.5.5.1 Zgony w okresie 30 dni po ostatniej dawce leku

Poniższa tabela zawiera dane na temat liczby zgonów odnotowanych w trakcie zaślepionego okresu leczenia – do momentu przeprowadzenia wstępnej analizy skuteczności, jak również w okresie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leków podawanych w próbie *de Bono 2011*. Istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 29. Liczba i odsetek zgonów w okresie 30 dni po ostatniej dawce leków; abirateron vs placebo; badanie *de Bono 2011*.

Abirateron			Placebo			RR (95% CI)
N	n	%	N	n	%	
Zgony w okresie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leków						
791	87*	11%	394	51*	13%	0,85 (0,62; 1,18); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w ryzyku zgonów odnotowanych w okresie 30 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leków. Zgony te spowodowane były głównie progresją choroby.

2.5.5.2 Zgony w wyniku działań niepożądanych

Autorzy opisywanego badania przedstawili dane na temat liczby zgonów, w ocenie badaczy, spowodowanych działaniami niepożądanymi. Dane dostępne na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Liczba i odsetek zgonów w wyniku działań niepożądanych; abirateron vs placebo; badanie *de Bono 2011*.

Abirateron			Placebo			RR (95% CI)
N	n	%	N	n	%	
791	95*	12%	394	59*	15%	0,80 (0,60; 1,09); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w grupie z abirateronem w porównaniu z placebo pod względem częstości występowania działań niepożądanych skutkujących zgonem, odpowiednio 12% vs 15%.

2.5.5.3 Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W badaniu *de Bono 2011* podano informacje na temat liczby pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych. W poniższej tabeli przedstawiono dane dostępne na ten temat.

Tabela 31. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; abirateron vs placebo; badanie *de Bono 2011*.

Abirateron			Placebo			RR (95% CI)
N	n	%	N	n	%	
791	150*	19%	394	91*	23%	0,82 (0,65; 1,04)*; p = 0,09

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 19% i 23% odpowiednio w grupie z abirateronem lub placebo, obserwowane różnice nie były istotne statystycznie, p = 0,09.

2.5.5.4 Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów

Blokowanie syntezy androgenów poprzez wybiórczą inhibicję aktywności enzymu mikrosomalnego CYP17 skutkuje także zwiększonym wytwarzaniem mineralokortykosteroidów w nadnerczach. Efekt ten jest zmniejszany poprzez dołączenie glikokortykosteroidów, hamujących wytwarzanie przez przysadkę ACTH (hormonu adrenokortykotropowego). W badaniu *de Bono 2011* obserwowano działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów, w obrębie których wyróżniono hipokaliemię (stężenie jonów K^+ < 3,6 mmol/l), nadciśnienie tętnicze i zatrzymanie wody w organizmie wraz z obrzękiem. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę i odsetek chorych, u których odnotowano tego typu działania, w zależności od stopnia ich nasilenia (3. i 4. stopień). Różnice istotnie statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 32. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów; abirateron vs placebo; badanie *de Bono 2011*.

Działanie niepożądane	Abirateron			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Ogółem							
AEs związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem	791	435*	55%	394	169*	43%	1,28 (1,13; 1,46) NNT = 9 (6; 17)*; p < 0,001
Zatrzymanie wody w organizmie i obrzęk	791	241	31%	394	88	22%	1,36 (1,11; 1,69) NNH = 13 (8; 36)*; p = 0,04

Działanie niepożądane	Abirateron			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
Nadciśnienie tętnicze		77	10%		31	8%	1,24 (0,83; 1,84); NS*
Hipokaliemia [§]		135	17%		33	8%	2,04 (1,43; 2,93) NNH = 12 (9; 22)*; p < 0,001
3. stopnia							
Zatrzymanie wody w organizmie i obrzęki		16	2%		4	1%	1,99 (0,71; 5,66); NS*
Nadciśnienie tętnicze	791	10	1%	394	1	0,3%*	4,98 (0,83; 30,15); NS*
Hipokaliemia [§]		27	3%		3	1%	4,48 (1,46; 13,86) NNH = 38 (24; 107)*
4. stopnia							
Zatrzymanie wody w organizmie i obrzęki		2	0,3%*		0	0%	2,49 (0,22; 27,7); NS*
Nadciśnienie tętnicze	791	0	0%	394	0	0%	0,50 (0,03; 8,62); NS*
Hipokaliemia [§]		3	0,4%*		0	0%	3,49 (0,33; 37,26); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] stężenie jonów K⁺ < 3,6 mmol/l;

NS nieistotne statystycznie.

Stosowanie abirateronu w porównaniu z placebo wiązało się z istotnie większą częstością występowania większości działań niepożądanych związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem, z wyjątkiem nadciśnienia tętniczego. Ryzyko wystąpienia zatrzymania wody w organizmie i obrzęków lub hipokaliemii obliczone dla powyższego porównania wyniosło odpowiednio 1,36 (95% CI: 1,11; 1,69), p = 0,04 i 2,04 (95% CI: 1,43; 13,86), p < 0,001. Podawanie 13 chorym abirateronu równoległe z prednizonem zamiast placebo z prednizonem spowoduje wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zatrzymania wody w organizmie: NNH = 13 (95% CI: 8; 36), natomiast stosując taki sam schemat leczenia u 12 pacjentów zamiast kontroli ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku hipokaliemii: NNH = 12 (95% CI: 9; 22).

Odsetek chorych raportujących działania niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów w większości przypadków był zbliżony w porównywanych grupach. Jedyne istotne statystycznie różnice między grupą z abirateronem a placebo odnotowano pod względem częstości występowania hipokaliemii 3. stopnia, RR = 4,48 (95% CI: 1,46; 13,86). Lecząc 38 chorych abirateronem w skojarzeniu z prednizonem zamiast stosowania samego prednizonu należy spodziewać się wystąpienia jednego dodatkowego przypadku hipokaliemii 3. stopnia: NNH = 38 (95% CI: 24; 107).

2.5.5.5 Działania niepożądane związane z zaburzeniami pracy serca

Chorzy włączeni do badania *de Bono 2011* raportowali wystąpienie działań niepożądanych związanych z zaburzeniami pracy serca. Wszystkie działania tego typu uznano za związane z terapią abirateronem. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania powyższego punktu końcowego.

Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zaburzeniami pracy serca; abirateron vs placebo; badanie *de Bono 2011*.

Działanie niepożądane	Abirateron			Placebo			RR (95% CI)
	N	n	%	N	n	%	
AEs związane z zaburzeniami pracy serca ogółem		106	13%		42	11%	1,26 (0,90; 1,76)*; p = 0,14
AEs związane z zaburzeniami pracy serca 3. stopnia		26	3%		7	2%	1,85 (0,83; 4,14); NS*
AEs związane z zaburzeniami pracy serca 4. stopnia		7	1%		2	0,5%*	1,74 (0,41; 7,36); NS*
	791			394			
Tachykardia		24*	3%		8*	2%	1,94 (0,69; 3,24)*; p = 0,22
Migotanie przedsionków		16*	2%		4*	1%	1,99 (0,71; 5,66)*; p = 0,29
Zgony z powodu działań niepożądanych związanych z sercem		9*	1,1%		5*	1,3%	0,90 (0,32; 2,54); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Do opisywanych działań niepożądanych zaliczono chorobę niedokrwienną serca, częstoskurcz komorowy lub wielokomorowy, niewydolność serca i objawy lub wyniki testów laboratoryjnych prawdopodobnie związane z arytmia. Częstość występowania działań niepożądanych związanych z zaburzeniami pracy serca była porównywalna w grupie z abirateronem i placebo, 13% vs 11%, p = 0,14. Ponadto większość z nich miało łagodne lub umiarkowane nasilenie (odpowiednio 1. lub 2. stopień). Najczęściej obserwowano tachykardię (3% w grupie abirateronu i 2% w grupie kontrolnej) oraz migotanie przedsionków (odpowiednio 2% i 1%), jednak ich częstość również nie różniła się znamienne pomiędzy grupami, odpowiednio p = 0,22 i p = 0,29.

W badaniu *de Bono 2011* odsetek zgonów z powodu działań niepożądanych związanych z sercem (z ang. *fatal cardiac events*) był niewielki i wynosił około 1% niezależnie od stosowanej terapii. Ryzyko wystąpienia zgonu z tego powodu w grupie z abirateronem w porównaniu z placebo nie osiągnęło progu istotności statystycznej.

2.5.5.6 *Poszczególne działania niepożądane*

W badaniu *de Bono 2011* przedstawiono informacje o częstości występowania szeregu działań niepożądanych. Dodatkowe dane na ten temat zamieszczono w doniesieniu konferencyjnym *Saad 2011*.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych raportujących wystąpienie poszczególnych działań niepożądanych. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Działanie niepożądane	Abirateron, N = 791						Placebo, N = 394						RR (95% CI)*		
	Ogółem		3. stopnia		4. stopnia		Ogółem		3. stopnia		4. stopnia		Ogółem	3. stopnia	4. stopnia
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
Zmęczenie	346	44%	64	8%	2	0,3%*	169	43%	36	9%	3	1%	1,02 (0,89; 1,17); NS	0,89 (0,60; 1,31); NS	0,33 (0,07; 1,66); NS
Ból pleców	233	30%	44	6%	3	0,4%*	129	33%	37	9%	1	0,3%*	0,90 (0,75; 1,08); NS	0,59 (0,39; 0,90); NNT = 27 (14; 136)	1,49 (0,22; 10,42); NS
Nudności	233	30%	12	2%	1	0,1%*	124	32%	10	3%	0	0%	0,94 (0,78; 1,12); NS	0,60 (0,27; 1,34); NS	1,50 (0,12; 18,17); NS
Zaparcia	206	26%	8	1%	0	0%	120	31%	4	1%	0	0%	0,86 (0,71; 1,04); NS	1,0 (0,32; 3,10); NS	NS
Ból kości	194	25%	42	5%	2	0,3%*	110	28%	25	6%	4	1%	0,88 (0,72; 1,08); NS	0,84 (0,52; 1,35); NS	0,25 (0,05; 1,16); NS
Zapalenie stawów	215	27%	33	4%	0	0%	89	23%	16	4%	0	0%	1,20 (0,97; 1,50); NS	1,03 (0,58; 1,83); NS	NS
Biegunka	139	18%	5	1%	0	0%	53	14%	5	1%	0	0%	1,31 (0,98; 1,75); NS	0,50 (0,16; 1,60); NS	NS
Wymioty	168	21%	13	2%	1	0,1%*	97	25%	11	3%	0	0%	0,86 (0,69; 1,08); NS	0,59 (0,27; 1,28); NS	1,50 (0,12; 18,17); NS
Ból brzucha	95	12%	16	2%	0	0%	44	11%	6	2%	0	0%	1,08 (0,77; 1,51); NS	1,33 (0,54; 3,27); NS	NS

Działanie niepożądane	Abirateron, N = 791						Placebo, N = 394						RR (95% CI)*		
	Ogółem		3. stopnia		4. stopnia		Ogółem		3. stopnia		4. stopnia		Ogółem	3. stopnia	4. stopnia
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
Zakażenie dróg moczowych	91	12%	17	2%	0	0%	28	7%	2	0,5%*	0	0%	1,62 (1,09; 2,43); NNH = 23 (14; 123); p = 0,02	4,23 (1,10; 16,43); NNH = 61 (34; 603)	NS
Hematuria	65	8%	11	1%	0	0%	31	8%	9	2%	0	0%	1,04 (0,70; 1,57); NS	0,61 (0,26; 1,42); NS	NS
Duszności	102	13%	8	1%	0	0%	46	12%	7	2%	0	0%	1,10 (0,80; 1,53); NS	0,57 (0,22; 1,50); NS	NS
Astenia	104	13%	18	2%	0	0%	52	13%	7	2%	1	0,3%*	1,00 (0,73; 1,36); NS	1,28 (0,55; 2,97); NS	0,17 (0,01; 2,02); NS
Gorączka	71	9%	3	0,4%*	0	0%	35	9%	5	1%	0	0%	1,01 (0,69; 1,49); NS	0,30 (0,08; 1,13); NS	NS
Ból	13	2%	5	1%	0	0%	19	5%	6	2%	1	0,3%*	0,34 (0,17; 0,67); NNT = 32 (18; 88)	0,42 (0,14; 1,27); NS	0,16 (0,01; 2,02); NS
Ból w kończynach	134	17%	18	2%	1	0,1%*	79	20%	20	5%	0	0%	0,84 (0,66; 1,09); NS	0,45 (0,24; 0,83); NNT = 36 (18; 159)	1,50 (0,12; 18,17); NS
Ucisk rdzenia kręgowego 3. i 4. stopnia†	bd.	bd.	24*/791 (3%)			bd.	bd.	20%*/394 (5%)			bd.	0,60 (0,34; 1,06); NS			
Niedokrwistość	178	23%	51	6%	8	1%	104	26%	23	6%	6	2%	0,85 (0,69; 1,05); NS	1,10 (0,69; 1,78); NS	0,66 (0,24; 1,82); NS

Działanie niepożądane	Abirateron, N = 791						Placebo, N = 394						RR (95% CI)*		
	Ogółem		3. stopnia		4. stopnia		Ogółem		3. stopnia		4. stopnia		Ogółem	3. stopnia	4. stopnia
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)			
Trombocytopenia	28	4%	8	1%	3	0,4%*	13	3%	1	0,3%*	1	0,3%*	1,07 (0,60; 2,03); NS	3,98 (0,65; 24,51); NS	1,49 (0,22; 10,42); NS
Neutropenia	7	1%	1	0,1%*	0	0%	1	0,3%*	1	0,3%*	0	0%	3,49 (0,56; 21,70); NS	0,50 (0,05; 4,77); NS	NS
Leukopenia 3. i 4. stopnia†	bd.	bd.	166*/791 (21%)			bd.	bd.	91*/394 (23%)			bd.	0,91 (0,73; 1,14); NS			
Zaburzenia czyn- ności wątroby	82	10%	25	3%	2	0,3%*	32	8%	10	3%	2	0,5%*	1,28 (0,87; 1,89); NS	1,25 (0,61; 2,53); NS	0,50 (0,09; 2,82); NS
Zwiększenie aktywności AspAT 3. i 4. stopnia	bd.	bd.	11*/791 (1,4%)			bd.	bd.	6*/394 (1,6%)			bd.	0,91 (0,35; 2,37); NS			
Zwiększenie aktywności AlAT 3. i 4. stopnia	bd.	bd.	8*/791 (1,0%)			bd.	bd.	4*/394 (1,1%)			bd.	1,00 (0,32; 3,10); NS			
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	bd.	bd.	bd.	bd.	2*	0,3%	bd.	bd.	bd.	bd.	2*	0,5%	bd.	bd.	0,50 (0,09; 2,82); NS
Zwiększona aktywność fosfa- tazy alkalicznej 3. i 4. stopnia†	bd.	bd.	142*/791 (18%)			bd.	bd.	51*/394 (13%)			bd.	1,39 (1,04; 1,87); NNH = 20 (11; 177)			

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
† dane z doniesienia konferencyjnego Saad 2011;
NS nieistotne statystycznie.

Najczęstszym działaniem niepożądanym, występującym u ponad 40% chorych w obu analizowanych grupach, było zmęczenie. Innymi częstymi działaniami, zgłaszanymi przez 25% do 33% pacjentów były ból pleców lub kości, nudności, zaparcia oraz zapalenie stawów. Porównywalnie często u chorych z grupy abirateronu i grupy placebo występowały wymioty, odpowiednio 21% i 25%. Co piąty chory w grupie abirateronu i placebo (17-20%) raportował obecność bólu w ramieniu lub dolnych kończynach. Pozostałe działania niepożądane (z wyjątkiem hematologicznych i związanych z czynnością wątroby) występowały u około 13% chorych w obu analizowanych grupach. Między porównywanymi grupami nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania większości działań niepożądanych, z wyjątkiem zakażenia dróg moczowych i bólu. Ryzyko wystąpienia wspomnianego zakażenia było ponad 50% większe w grupie abirateronu w porównaniu z kontrolą, RR = 1,62 (95% CI: 1,09; 2,43), $p < 0,02$. Lecząc 23 (95% CI: 14; 123) chorych abirateronem zamiast placebo należy oczekiwać jednego dodatkowego przypadku zakażenia dróg moczowych. Z kolei ryzyko wystąpienia bólu było znamienne mniejsze u chorych otrzymujących abirateron: RR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,67). Stosując abirateron zamiast placebo u 32 pacjentów unikniemy wystąpienia jednego dodatkowego przypadku bólu, NNH = 32 (95% CI: 18; 88).

U chorych obserwowano zaburzenia hematologiczne, takie jak niedokrwistość, trombocytopenia i neutropenia. Niedokrwistość stwierdzano u około co czwartego chorego w grupie z abirateronem lub placebo (odpowiednio 23% vs 26%), natomiast częstość występowania pozostałych zaburzeń (trombocytopenia, neutropenia) była znacznie niższa i dla obu grup wynosiła odpowiednio około 4% i 1% lub mniej. W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano przypadków gorączki neutropenicznej, a różnice pomiędzy grupami w ryzyku wystąpienia wszystkich powyższych zaburzeń hematologicznych nie były znamienne statystycznie.

Również częstość występowania zaburzeń czynności wątroby nie różniła się znamienne w porównywanych grupach abirateronu i placebo, wynosząc odpowiednio 10% vs 8%.

Ogółem działania niepożądane 3. i 4. stopnia ciężkości wystąpiły u 55% chorych z grupy abirateronu i 58% chorych z grupy placebo. Poszczególne AEs 3. i 4. stopnia, w większości przypadków, raportowano u $\leq 3\%$ chorych (wszystkie AEs 4. stopnia występowały z częstością $\leq 1\%$). Jedynie leukopenię lub zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej 3. lub 4. stopnia odnotowano u 21% vs 23% i 18% vs 13% chorych odpowiednio z grup abirateronu vs placebo. Były to najczęstsze działania niepożądane tych stopni nasilenia, przy czym ryzyko zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej było znamienne większe w grupie abirateronu niż w grupie kontrolnej, RR = 1,39 (95% CI: 1,04; 1,87). Stosując abirateron zamiast placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem) u 20 chorych należy spodziewać się wystą-

pienia jednego dodatkowego przypadku zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej 3. i 4. stopnia ciężkości, NNH = 20 (95% CI: 11; 177). U chorych obserwowano także zaburzenia czynności wątroby, przy czym częstość ich występowania była taka sama lub zbliżona w grupie abirateronu i placebo (zaburzenia 3. stopnia wystąpiły u 3% chorych w obu grupach, a 4. stopnia – odpowiednio u 0,3% vs 0,5%). Innymi odnotowanymi działaniami niepożądanymi, związanymi z tym narządem, były podwyższone aktywności enzymów AlAT i AspAT. W ocenie ryzyka wystąpienia tych działań 3. i 4. stopnia ciężkości również nie odnotowano istotnych różnic między porównywanymi grupami interwencji. Z kolei zmęczenie, bóle różnego rodzaju, zapalenie stawów i niedokrwistość 3. stopnia obserwowano u 4-8% pacjentów. Narażenie na wystąpienie działań niepożądanych 4. stopnia było porównywalne w grupie abirateronu i placebo. Natomiast w ocenie działań 3. stopnia nasilenia, istotne statystycznie różnice odnotowano w ryzyku wystąpienia bólu w kończynach oraz plecach, które były mniejsze o około połowę u chorych leczonych abirateronem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, odpowiednio RR = 0,45 (95% CI: 0,24; 0,83), NNT = 27 (95% CI: 14; 136) i RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,90), NNT = 36 (95% CI: 18; 159). Z kolei ryzyko wystąpienia zakażenia dróg moczowych 3. stopnia było ponad 4-krotnie większe w grupie abirateronu niż placebo, RR = 4,23 (95% CI: 1,10; 16,43). Podając 61 pacjentom abirateronu zamiast placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem) ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku zakażenia dróg moczowych 3. stopnia, NNH = 61 (95% CI: 23; 603). Pozostałe działania niepożądane 3. stopnia występowały z podobną częstością w grupie abirateronu i kontrolnej.

2.5.5.7 Redukcja dawki leków

W celu kontroli działań niepożądanych dozwolona była dwustopniowa redukcja dawki abirateronu (lub placebo w grupie kontrolnej). Najpierw zmniejszono wyjściową liczbę podawanych tabletek z 4 do 3, a następnie w przypadku konieczności dalszej kontroli AEs – z 3 do 2. Ponadto autorzy próby *de Bono 2011* podali informację, że w momencie ustąpienia AEs dozwolone było zwiększenie dawki. Natomiast nie przedstawiono szczegółowych informacji dotyczących modyfikacji dawkowania prednizonu (lub prednizolonu). Wiadomo jedynie, że dawki leku nie modyfikowano w momencie redukcji dawki abirateronu.

2.5.5.7.1 Redukcja dawki abirateronu/placebo

Poniższa tabela zawiera dane w postaci liczby i odsetka chorych, u których zmniejszono dawkę abirateronu (lub placebo w grupie kontrolnej) ogółem i w zależności od określonych przyczyn, jak również dane dotyczące chorych, u których po zastosowaniu powyższej modyfikacji leczenia, ponownie roz-

poczęto wyjściowe dawkowanie przypisanych interwencji. Istotnie statystycznie różnice wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których zastosowano redukcję dawki abirateronu lub placebo; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Abirateron			Placebo			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
Ogółem¹						
791	28	3,5%	394	5	1,3%	2,79 (1,12; 6,96) NNH = 45 (25; 294)
Redukcja dawki z powodu SAEs lub hospitalizacji						
791	2	0,3%	394	0	0%	2,49 (0,22; 27,72); NS
Redukcja dawki z powodu AEs lub toksyczności						
791	13	1,6%	394	1	0,3%	6,48 (1,09; 38,61) NNH = 72 (39; 811)
Wznowienie wyjściowego dawkowania²						
791	13	1,6%	394	3	0,8%	2,16 (0,67; 7,04); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ dane dotyczą chorych, u których zastosowano jedną lub dwie redukcje dawki leku;

² dane dotyczą pacjentów ze zmniejszoną dawką, a następnie powracających do wyjściowego dawkowania;

NS nieistotnie statystycznie.

Ogółem mediana czasu leczenia wyniosła 32,14 tygodni (zakres, 0,7-80,7) w grupie abirateronu i 15,50 tygodni (zakres, 0,6-82,3) w grupie kontrolnej. Mediany liczby rozpoczętych cykli leczenia wyniosły odpowiednio 8,0 (zakres, 1-21) i 4,0 (zakres, 1-21). W grupie abirateronu u 96,5% chorych nie była konieczna żadna redukcja dawki leku, a w grupie kontrolnej u 98,7% (z tym, że w tej grupie zredukowano dawkę placebo).

Ogółem dawkę podawanej interwencji zmniejszono istotnie częściej w grupie z abirateronem niż placebo, odpowiednio u 3,5% vs 1,3% chorych. Ryzyko względne konieczności redukcji dawki abirateronu/placebo (w zależności od grupy) wynosi 2,79 (95% CI: 1,12; 6,96). Podając 45 chorym abirateron w 28-dniowych cyklach terapeutycznych w skojarzeniu z prednizonem zamiast monoterapii prednizonem, ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku redukcji dawki abirateronu, NNH = 45 (95% CI: 25; 294).

W próbie *de Bono 2011* dawkowanie abirateronu zmniejszono istotnie częściej niż dawkowanie placebo także z powodu występujących działań niepożądanych lub toksyczności, odpowiednio u 1,6% vs 0,3% pacjentów. Prawdopodobieństwo, że w wyniku wystąpienia działań niepożądanych lub toksyczności konieczna będzie redukcja dawki abirateronu w porównaniu z kontrolą wynosi 6,48 (95% CI:

1,09; 38,61). Stosowanie terapii tym lekiem zamiast placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem) u 72 chorych, może skutkować koniecznością zastosowania opisywanej modyfikacji leczenia z powodu działań niepożądanych lub toksyczności u jednego chorego więcej, NNH = 72 (95% CI: 39; 811). W grupie z abirateronem odnotowano 2 przypadki poważnych działań niepożądanych lub hospitalizacji, w wyniku których zastosowano redukcję dawki leku, natomiast w grupie kontrolnej nie odnotowano żadnego takiego przypadku. U 13 chorych w grupie abirateronu i 3 pacjentów z grupy kontrolnej powrócono do wyjściowego schematu dawkowania interwencji. Porównywane grupy nie różniły się istotnie pod względem konieczności redukcji dawki abirateronu/placebo ze względu na wystąpienie powyższych punktów końcowych.

2.5.5.8 Redukcja dawki prednizonu

Autorzy opisywanego badania odnotowali również przypadki chorych, u których konieczne było zmniejszenie dawki prednizonu. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wszelkich modyfikacji leczenia. Istotne statystycznie różnice zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których zastosowano redukcję dawki prednizonu; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Abirateron			Placebo			RR (95% CI)*
N	n	%	N	n	%	
Ogółem¹						
791	26	3,3%	394	4	1,0%	3,11 (1,14; 8,53); NNH = 47 (27; 292)
Redukcja dawki z powodu SAEs						
791	1	0,1%	394	0	0%	1,50 (0,12; 18,17); NS
Redukcja dawki z powodu AEs lub toksyczności						
791	13	1,6%	394	1	0,3%	6,48 (1,09; 38,61); NNH = 72 (39; 811)
Inne						
791	11	1,4%	394	2	0,5%	2,74 (0,69; 10,99); NS
Wznowienie wyjściowego dawkowania²						
791	1	0,1%	394	1	0,3%	0,50 (0,05; 4,77); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ dane dotyczą chorych, u których zastosowano jedną lub dwie redukcje dawki leku;

² dane dotyczą pacjentów ze zmniejszoną dawką, a następnie powracających do wyjściowego dawkowania;

NS nieistotnie statystycznie.

W grupie abirateronu u 96,7% chorych nie była konieczna redukcja dawki prednizonu, a w grupie placebo u 99,0% chorych.

Ryzyko konieczności zmniejszenia dawki prednizonu było ponad 3-krotnie większe u chorych otrzymujących abirateron w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo i prednizon, RR = 3,11 (95% CI: 1,14; 8,53), a wynik był istotny statystycznie. Znamienne różnice w porównaniu powyższych schematów leczenia odnotowano również w przypadku porównania częstości redukcji dawki prednizonu z powodu działań niepożądanych lub toksyczności, RR = 6,48 (95% CI: 1,09; 38,61). Stosując dwulekową terapię w postaci abirateronu i prednizonu zamiast prednizonu z placebo u 47 chorych ryzykujemy konieczność redukcji dawki prednizonu u jednego dodatkowego chorego, NNH = 47 (95% CI: 27; 292). Takie samo narażenie na konieczność zmniejszenia dawki prednizonu z powodu występujących działań niepożądanych lub toksyczności uzyskamy lecząc abirateronem i prednizonem zamiast prednizonem i placebo 72 pacjentów, NNH = 72 (95% CI: 39; 811).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ocenie prawdopodobieństwa konieczności modyfikacji dawki prednizonu z powodu poważnych działań niepożądanych lub innych przyczyn, jak również w odsetku chorych wznowiających wyjściowe dawkowanie tego leku.

2.6 Abirateron – badania bez grupy kontrolnej

2.6.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania bez grupy kontrolnej spełniające kryteria włączenia, które uwzględniono w ocenie efektywności klinicznej abirateronu w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem docetakselu: *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*. Korzystano także z danych przedstawionych w załączniku do badania *Efstathiou 2012*.

Próba *Danila 2010* była badaniem II fazy, której głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii abirateronem podawanego w skojarzeniu z prednizonem u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC, z ang. *castrate-resistant prostate cancer*) i niepowodzeniem nie więcej niż 2 schematów chemioterapii (w tym jeden musiał zawierać docetaksel). Natomiast w badaniu *Efstathiou 2012* analizowano zależność między szlakami sygnalizacyjnymi testosteronu w komórkach nowotworowych naciekających szpik kostny i stężeniem tego hormonu w próbkach krwi i szpiku z wynikami efektywności klinicznej abirateronu podawanego (równolegle z prednizonem) chorym z CRPC z przerzutami do szpiku kostnego, u których wystąpiła progresja choroby po otrzymaniu do 2 rodzajów chemioterapii z udziałem leków z grupy taksanów. Badanie to zostało włączone z uwagi na fakt, iż pomimo braku sprecyzowanych wymagań dotyczących rodzaju wcześniejszej chemioterapii, większość włączonych pacjentów (79%) w ramach takiego leczenia otrzymywało docetaksel. Należy podkreślić, że w obu opisywanych badaniach nie sprecyzowano, czy progresja nowotworu wystąpiła w trakcie czy po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii. Ponadto wykorzystywano jedynie wyniki dotyczące punktów końcowych ocenianych w niniejszym raporcie.

Główną miarą skuteczności klinicznej leczenia w obu opisywanych próbach był odsetek chorych z $\geq 50\%$ redukcją stężenia PSA w trakcie leczenia (w *Danila 2010* dodatkowo w 12. tygodniu po jego zakończeniu), potwierdzoną w kolejnym pomiarze wykonanym po upływie co najmniej 4 tygodni. Ponadto analizowano także częstość występowania $\geq 30\%$ lub $\geq 90\%$ redukcji wartości tego parametru i częstość odpowiedzi obiektywnej. Pozostałymi punktami końcowymi badań *Efstathiou 2012* i *Danila 2010* była ocena czasu do wystąpienia progresji stężenia PSA i odsetka chorych z poprawą statusu sprawności w ocenie ECOG. W próbie *Efstathiou 2012* przeprowadzono również analizę przeżycia całkowitego.

Szczegóły dotyczące metodyki powyższych badań bez grupy kontrolnej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Metodyka badań obserwacyjnych oceniających leczenie abirateronem; badania *Efstathiou 2012* i *Danila 2010*.

Badanie	Rodzaj badania	Okres obserwacji	Ocena wg NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Danila 2010</i>	otwarte prospektywne bez grupy kontrolnej, fazy II	do 12 cykli leczenia abirateronem ¹ + ≥ 16 tygodni obserwacji	7/8	IVA	wieloośrodkowe (7)	Cougar Biotechnology, granty organizacji SPORE, Department of Defense Prostate Cancer Research Program i Prostate Cancer Foundation
<i>Efstathiou 2012</i>	otwarte prospektywne bez grupy kontrolnej	mediana okresu leczenia 233 dni; zakres: 28 do ≥ 945 dni ² ; 95% CI: 196; 400	6/8	IVA	jednoośrodkowe	Ortho Biotech Oncology Research & Development, Prostate Cancer Foundation Young Investigator Award, granty z US Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium oraz z National Cancer Institute, Janssen Global Services

¹ w zależności od decyzji badacza i sponsora dozwolone było dłuższe stosowanie leczenia;

² cenzorowano przypadki chorych, którzy po dacie odcięcia danych nadal otrzymywali abirateron.

Opisywane próby były prospektywnymi badaniami obserwacyjnymi o charakterze otwartym (bez zaślepienia stosowanych leków), w których nie wprowadzono grupy kontrolnej. W badaniach tych w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu zastosowano podejście *pre-test/posttest*, w ramach którego obserwowano zmiany poszczególnych punktów końcowych w czasie.

W obu badaniach ocenianą interwencją stanowił abirateron podawany w 28-dniowych cyklach i w skojarzeniu z prednizonem. W badaniu *Efstathiou 2012* mediana okresu leczenia wynosiła 233 dni (zakres: od 28 do ≥ 945 dni; 95% CI: 196; 400). Z kolei w próbie *Danila 2010* chorzy mogli otrzymać maksymalnie 12 cykli leczenia abirateronem (na podstawie decyzji badacza i sponsora dopuszczano dłuższe stosowanie leku). Po zakończeniu terapii w tym badaniu w celu oceny skuteczności klinicznej rozpoczynano co najmniej 16-tygodniowy okres obserwacji.

Badanie *Danila 2010* było próbą wieloośrodkową, przeprowadzoną w 7 ośrodkach (6 zlokalizowanych na terenie USA i 1 w Wielkiej Brytanii). Natomiast badanie *Efstathiou 2012* przeprowadzono w jednym ośrodku badawczym.

Autorzy próby *Efstathiou 2012* podali, że 86% chorych nie ukończyło pełnego okresu obserwacji, ponieważ z powodu klinicznej progresji choroby (53%), a około ¼ z powodu progresji radiologicznej lub PSA (23%), działania niepożądane były przyczyną przerwania terapii tylko u kilku procent chorych (4%), 7% zakończyło leczenie z innych przyczyn (szczegółowy opis przedstawia Tabela 44). W publikacji *Danila 2010* nie podano szczegółowych informacji o utracie chorych z badania.

Z uwagi na brak informacji o ciągłości procesu rekrutacji pacjentów, próba *Danila 2010* uzyskała 7 na 8 punktów w ocenie wiarygodności badań bez grupy kontrolnej według kryteriów NICE. W badaniu *Efstathiou 2012* również nie przedstawiono takich informacji. Ponadto była to próba jednośrodkowa, w związku z czym według powyższych kryteriów uzyskała wynik 6 na 8 punktów.

2.6.2 Charakterystyka włączonej populacji

2.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

Do badań *Danila 2010* i *Efstathiou 2012* włączano dorosłych chorych z potwierdzonym przerzutowym rakiem gruczołu krokowego postępującym pomimo kastracji (stężenie testosteronu ≤ 50 ng/ml [$\leq 2,0$ nmol/l] – podtrzymywane przez kastrację farmakologiczną lub chemiczną w próbie *Efstathiou 2012*) Ponadto do badania *Danila 2010* włączano pacjentów ze stężeniem PSA > 5 ng/ml.

Do obu badań kwalifikowano pacjentów z progresją choroby potwierdzoną według kryteriów PCW I lub II (wg *Bubley 1999* i *Scher 2008*), progresją przerzutów nowotworu w tkance kostnej lub miękkiej lub progresją PSA, występującą pomimo zastosowania nie więcej niż 2 schematów chemioterapii, przy czym wymagano aby jeden z nich był z udziałem docetakselu (*Danila 2010*) lub leku z grupy tak-sanów (*Efstathiou 2011*). W drugiej z wymienionych prób nie sprecyzowano, że chodzi o docetaksel, jednakże 79% z nich otrzymywało ten lek. Ponadto w żadnym z opisywanych badań nie określono dokładnie momentu wystąpienia progresji (w trakcie lub po zakończeniu chemioterapii).

Dodatkowym kryterium włączenia do prób *Danila 2010* i *Efstathiou 2012* był co najmniej 4-tygodniowy okres wymywania (*wash out*) po zakończeniu wcześniejszej terapii hormonalnej (z wyjątkiem analogów LHRH). W badaniu *Efstathiou 2011* takiego samego okresu wymywania wymagano również w przypadku leczenia ogólnoustrojowymi GKS, chemio- lub radioterapii. Z kolei zakończenie leczenia antyandrogenowego musiało nastąpić ≥ 6 tygodni przed rozpoczęciem próby *Danila 2010*.

Do obu badań obserwacyjnych kwalifikowano chorych charakteryzujących się stopniem sprawności ≤ 2 w ocenie ECOG (lub odpowiednio co najmniej 50% wynikiem w skali Karnowsky'ego w próbie *Dania 2010*).

Ponadto wymagano, aby chorzy mieli prawidłowe stężenie potasu (w *Danila 2010* również prawidłowe wartości parametrów hematologicznych), charakteryzowali się prawidłową czynnością wątroby i nerek, a w próbie *Efstathiou 2012* także szpiku kostnego.

Zarówno w badaniu *Danila 2010*, jak i w próbie *Efstathiou 2012* nie mogli brać udziału chorzy z przerzutami nowotworu do mózgu, a w *Danila 2010* dodatkowo pacjenci z uciskiem na rdzeń kręgowy.

Ponadto z badań tych wykluczano pacjentów z chorobą autoimmunologiczną wymagającą leczenia kortykosteroidami. Nie kwalifikowano także chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym oraz tych, u których w wywiadzie stwierdzono niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA. Do próby *Danila 2010* nie włączano również chorych ze zmniejszoną frakcją wyrzutową serca. Dodatkowym kryterium wykluczenia w obu badaniach było stwierdzenie jakiegokolwiek istotnej klinicznie choroby współistniejącej.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

2.6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące wyjściowych charakterystyk chorych włączonych do badań.

Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych; badania *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*.

Parametr	<i>Danila 2010</i>	<i>Efstathiou 2012</i>
Liczba chorych	58	57
Mediana wieku (zakres) [lata]	69,5 (44-86)	70 (48-87)
Mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]	189,6 (10,1-3846)	95,3 (3-2725)
Status sprawności wg ECOG, n (%)	0: 24 (41%) 1: 31 (53%) 2: 2 (3%) Nz: 1 (2%)	2 (0-2) [^]
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, n (%)	1: 47 (100%) > 1: 14 (24%) wszyscy chorzy po niepowodzeniu docetakselu	≥ 1: 48 (84%) ≥ 2: 34 (60%) docetaksel: 45 (79%) [#]
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	trzewia: 13 (22%) kości: 11 (19%) tkanka miękka: 8 (14%) kości i tkanka miękka: 26 (45%)	trzewia: 8 (14%) kości: 30 (53%) węzły chłonne: 20 (35%)
Wcześniejsza terapia hormonalna, n (%)	analogi LHRH: 57 (98%) orchidektomia: 3 (5%) antyandrogeny: 53 (91%) dietylostilbestrol: 8 (14%) ketokonazol: 27 (47%) sterydy: 21 (36%) sterydy inne niż deksametazon: 20 (34%)	ketokonazol [§] : 18 (33%) ketokonazol i estrogeny [§] : 36 (65%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

w kryteriach włączenia nie wymagano wcześniejszego leczenia docetakselom;

[^] mediana (zakres);

⁵ leki stosowane jako terapia ratunkowa (z ang. *salvage therapy*);

Nz nieznanymi; u jednego chorego przed rozpoczęciem badania nie przeprowadzono wyjściowej oceny statusu sprawności.

Analizowane badania (*Danila 2010*, *Efstathiou 2012*) były małymi próbami bez grupy kontrolnej i oceniały podobne liczbowo populacje, odpowiednio 58 i 57 chorych. Łącznie w 2 próbach obserwacyjnych abirateron podawano 162 pacjentom. Mediana wieku chorych uczestniczących w tych badaniach była zbliżona i wynosiła około 70 lat (zakres: 44-87).

Chorzy włączeni do opisywanych badań charakteryzowali się różnymi wartościami stężenia antygenu raka gruczołu krokowego (PSA), zarówno pod względem median, jak i zakresów. W badaniu *Efstathiou 2012* mediana stężenia PSA wynosiła 95,3 (zakres: 3-2725) ng/ml, podczas gdy w próbie *Danila 2010* wartość tego parametru kształtowała się na poziomie 189,6 (zakres: 10,1-3846) ng/ml.

Ponad połowa chorych (53-57%) w badaniu *Danila 2010* przed rozpoczęciem leczenia cechowała się dobrym statusem sprawności – 1 według skali ECOG. Większe ograniczenie sprawności, powodujące konieczność pozostania w łóżku nie dłużej niż połowę czasu w ciągu dnia (2 punkty w tej skali), obserwowano rzadko, u 3-9% chorych. Natomiast relatywnie duży odsetek pacjentów (34-41%) odznaczał się pełną sprawnością (ECOG = 0). Ponadto wiadomo, że u jednego chorego nie przeprowadzono wyjściowej oceny statusu sprawności. Natomiast w próbie *Efstathiou 2012* przynajmniej połowa chorych uzyskiwała wyjściowo 2 punkty w skali ECOG (mediana 2, zakres: 0-2).

W próbie *Danila 2010* najczęstszymi miejscami przerzutów były kości i tkanka miękka (u 45% chorych), natomiast w badaniu *Efstathiou 2012* były to wyłącznie kości (53%). Częstość występowania przerzutów w innych częściach ciała była różna, w zależności od badania. Drugim najczęstszym miejscem przerzutu w próbie *Danila 2010* były trzewia (22%), a trzecim – kości (19%), a w badaniu *Efstathiou 2012* były to odpowiednio węzły chłonne (35%) i trzewia (14%). Dodatkowo u 14% chorych w pierwszym z wymienionych badań odnotowano obecność nowotworu w tkankach miękkich.

Prawie wszyscy chorzy (98% i 91%) włączeni do próby *Danila 2010* otrzymywali w ramach wcześniejszej terapii hormonalnej leki z grupy analogów LHRH lub antyandrogeny. Dodatkowo byli oni leczeni innymi lekami hormonalnymi, takimi jak sterydy (36% pacjentów), ketokonazol (47%) czy dietylostilbestrol (14%). Ponadto u 5% pacjentów wykonano wcześniej orchidektomię. Natomiast w próbie *Efstathiou 2012* chorzy otrzymywali terapię hormonalną w ramach terapii ratunkowej (mającej na celu utrzymanie niskiego stężenia testosteronu); 65% otrzymywało ketokonazol w skojarzeniu z estrogenami, a u 33% ketokonazol podawany był w monoterapii.

Wszyscy pacjenci włączeni do próby *Danila 2010* byli w przeszłości leczeni docetakselem, a w próbie *Efstathiou 2012* tacy pacjenci stanowili 79% włączonej populacji. W pierwszym z wymienionych ba-

dań 76% chorych otrzymało jeden schemat chemioterapii, a 24% więcej. Z kolei w próbie *Efstathiou 2012* 84% włączonych pacjentów było po chemioterapii, w tym 60% leczono przynajmniej dwoma schematami chemioterapii.

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

W obu badaniach (*Danila 2010* i *Efstathiou 2012*) ocenianą interwencją stanowił abirateron podawany doustnie w dawce wynoszącej 1000 mg dziennie (4 tabletki po 250 mg każda) co 28 dni (1 cykl leczenia). Lek ten stosowany był w skojarzeniu z prednizonem w dawce 10 mg dziennie (2 tabletki po 5 mg każda). Ponadto w próbie *Danila 2010* zaznaczono, że abirateron podawano na czczo, natomiast w próbie *Efstathiou 2012* lek podawano co najmniej godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po jego spożyciu.

W badaniu *Danila 2010* chorzy mogli otrzymać do 12 cykli leczenia abirateronem, przy czym w określonych przypadkach leczenie mogło być dłużej stosowane (na podstawie decyzji badacza). W próbie *Efstathiou 2012* było ono stosowane do momentu progresji klinicznej, zdefiniowanej jako wystąpienie nowych lub nasilenie odnotowanych objawów związanych z chorobą (z ang. *disease-related symptoms*). Ogółem mediana czasu trwania leczenia w tym badaniu wyniosła 233 dni (7,6 miesięcy; zakres: 28-945+ dni; 95% CI: 196; 400 dni).

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowy opis interwencji stosowanej w badaniach obserwacyjnych włączonych do niniejszego raportu.

Tabela 39. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012* – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Dodatkowe leczenie
<i>Danila 2010</i>	<p>Abirateron: abirateron 1000 mg/dziennie (4 tabletki po 250 mg każda), doustnie co 28 dni (1 cykl leczenia) + prednizon 5 mg 2 × dziennie</p>	antagoniści receptora mineralokortykoidowego (eplerenon)
<i>Efstathiou 2012</i>	<p>Abirateron: abirateron 1000 mg/dziennie (4 tabletki po 250 mg każda), doustnie co 28 dni (1 cykl leczenia) + prednizon 5 mg 2 × dziennie</p>	bisfosfoniary (u chorych otrzymujących te leki > 4 tygodni przed rozpoczęciem badania)

W badaniu *Danila 2010* w celu kontroli działań niepożądanych stosowano dodatkowe leczenie w postaci antagonistów receptora mineralokortykoidowego takich jak eplerenon. Natomiast w pró-

bie *Efstathiou 2012* dozwolone było kontynuowanie terapii bisfosfonianami, ale pod warunkiem, że została ona rozpoczęta wcześniej niż 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania.

2.6.4 Skuteczność kliniczna

Analizę skuteczności stosowania abirateronu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (CRPC), po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem docetakselu przeprowadzono w oparciu o 2 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*.

Próba *Danila 2010* miała na celu ocenę skuteczności klinicznej abirateronu. Głównym celem badania *Efstathiou 2012* była analiza szlaków sygnalizacyjnych testosteronu w komórkach nowotworowych naciekających szpik kostny, jak również ocena stężenia tego hormonu w próbkach krwi i szpiku, a następnie korelacja uzyskanych wyników ze skutecznością kliniczną abirateronu. W badaniu tym ocena skuteczności terapii abirateronem była celem drugorzędym.

W obu włączonych badaniach oceniano odsetek chorych uzyskujących odpowiedź na leczenie według PSA, zdefiniowano jako co najmniej 50% redukcję stężenia PSA względem wartości wyjściowej, potwierdzoną w 2 pomiarach wykonanych w odstępie co najmniej 4 tygodni. Analizowano także częstość występowania co najmniej 30% lub $\geq 90\%$ redukcji wartości tego parametru. Analizę poszczególnych odpowiedzi według PSA przeprowadzano w trakcie leczenia, a w próbie *Danila 2010* także po 12 tygodniach od jego zakończenia. W badaniach oceniano również czas do wystąpienia progresji PSA, częstość występowania odpowiedzi radiologicznej, a także odsetka chorych wykazujących poprawę statusu sprawności w ocenie ECOG. Dodatkowo w próbie *Efstathiou 2012* analizowano przeżycie całkowite chorych (OS, z ang. *overall survival*).

Na podstawie danych przedstawionych przez autorów próby *Danila 2010* można stwierdzić, że wszyscy chorzy otrzymujący leczenie zostali uwzględnieni w ocenie skuteczności terapii abirateronem. W badaniu *Efstathiou 2012* taką analizę przeprowadzono z pominięciem jednego chorego spośród włączonej liczby pacjentów.

Wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załącznikach.

2.6.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Dane na temat przeżycia całkowitego (OS, z ang. *overall survival*) przedstawiono jedynie w próbie *Efstathiou 2012*. Zdefiniowano je jako czas od momentu rozpoczęcia leczenia do jego zakończenia

z jakiegokolwiek przyczyny. Mediana OS chorych otrzymujących abirateron w tym badaniu wynosiła 555 dni (18,2 miesiąca; zakres: 49-1037+ dni; 95% CI: 440; 965 dni).

2.6.4.2 Redukcja stężenia PSA w trakcie leczenia

W próbach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012* przedstawiono dane na temat odsetka chorych uzyskujących co najmniej 50% redukcję stężenia PSA w trakcie leczenia. W badaniu *Efstathiou 2012* oceniano także odsetek chorych z $\geq 30\%$ i $\geq 90\%$ redukcją stężenia PSA. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące pacjentów, u których wystąpiły powyższe kategorie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z określoną największą redukcją stężenia PSA; badania *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*.

Badanie	Zmniejszenie stężenia PSA względem wyjściowej wartości, n/N (%)		
	$\geq 30\%$	$\geq 50\%$	$\geq 90\%$
<i>Danila 2010</i>	bd.	25/58 (43%); (95% CI: 30%; 55%)	bd.
<i>Efstathiou 2012</i>	34/56 (59%)	28/56 (50%)	9/56 (16%)

Co najmniej 50% redukcja stężenia PSA w trakcie leczenia abirateronem wystąpiła u 43% (95% CI: 30%; 55%) i 50% chorych, odpowiednio w badaniach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*. Natomiast w drugiej z wymienionych prób $\geq 30\%$ lub $\geq 90\%$ redukcję wartości tego parametru odnotowano odpowiednio u 59% i 16% pacjentów. W próbie *Danila 2010* nie przedstawiono takich danych.

2.6.4.2.1 Redukcja stężenia PSA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia

Autorzy próby *Danila 2010* przedstawili dane dotyczące częstości występowania $\geq 50\%$ redukcji stężenia PSA w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia abirateronem, potwierdzonej w dodatkowym pomiarze po upływie co najmniej 4 tygodni. Dodatkowy pomiar stężenia tego parametru wykonano po upływie co najmniej 4 kolejnych tygodni. W poniższej tabeli przedstawiono liczbę i odsetek chorych, którzy uzyskali określoną procentową redukcję stężenia PSA.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali określoną odpowiedź wg PSA w 12. tygodniu obserwacji; badanie *Danila 2010*.

Badanie	Zmniejszenie stężenia PSA względem wartości wyjściowych					
	ogółem	$\geq 30\%$ potwierdzona [^]	$\geq 50\%$ ogółem	$\geq 50\%$ potwierdzona [^]	$\geq 90\%$ ogółem	$\geq 90\%$ potwierdzona [^]
<i>Danila 2010</i>	bd.	27*/58 (47%)	21/58 (36%); (95% CI: 24%; 48%)	21 /58 (36%)	bd.	9*/58 (16%)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dodatkowy pomiar stężenia PSA wykonany po upływie ≥ 4 tygodni.

Po 12 tygodniach od zakończenia terapii abirateronem co najmniej 50% redukcję stężenia PSA zaobserwowano u 36% chorych (95% CI: 24%; 48%), co zostało potwierdzone u wszystkich chorych po ≥ 4 tygodniach. Około połowa chorych (47%) uzyskała co najmniej 30% potwierdzoną redukcję, a 16% chorych co najmniej 90% potwierdzoną redukcję stężenia PSA.

2.6.4.3 Czas do progresji PSA

W obu włączonych badaniach przeprowadzono ocenę czasu do wystąpienia progresji stężenia PSA (TTPP, z ang. *time to PSA progression*).

W próbie *Danila 2010* u chorych, którzy w trakcie leczenia uzyskali $\geq 50\%$ redukcję stężenia PSA (odpowiedź wg PSA), progresję choroby zdefiniowano jako stężenie PSA > 5 ng/ml i $\geq 50\%$ zwiększenie stężenia tego parametru względem najniższej odnotowanej wartości. Natomiast w przypadku chorych nieuzyskujących takiej odpowiedzi, progresję określono jako co najmniej 25% zwiększenie stężenia PSA względem wartości wyjściowej. Chorzy włączeni do tego badania charakteryzowali się medianą TTPP wynoszącą 169 (95% CI: 86; 200) dni.

Natomiast w próbie *Efstathiou 2012* w trakcie pierwszych 200 dni leczenia obserwowano stopniowe zmniejszenie częstości występowania progresji PSA. Ponadto autorzy tego badania zaobserwowali dwa rodzaje odpowiedzi klinicznej na terapię abirateronem. U 14/56 (25%) chorych, zdefiniowanych jako opornych na leczenie (z ang. *resistant to treatment*), nie odnotowano zmniejszenia nasilenia objawów choroby i obiektywnej redukcji rozmiarów guza. Pozostałych 42/56 (75%) pacjentów uzyskało poprawę kliniczną i charakteryzowało się zarówno dłuższym okresem leczenia, jak i późniejszym wystąpieniem progresji stężenia PSA (z ang. *delayed progression*).

2.6.4.4 Odpowiedź radiologiczna

Częstość występowania odpowiedzi radiologicznej, określonej jako częściowa odpowiedź, stabilna choroba lub progresja choroby, oceniano w obu badaniach obserwacyjnych włączonych do oceny skuteczności klinicznej abirateronu. W próbie *Danila 2010* ocenę przeprowadzano zgodnie z kryteriami RECIST – w grupie chorych z wyjściowo mierzalną chorobą, stwierdzoną na podstawie radiologicznych zdjęć tkanek miękkich lub kości. Obrazowanie wykonywano także w trakcie okresu leczenia i obserwacji, w 3-miesięcznych odstępach czasu. Natomiast w próbie *Efstathiou 2012* było ono przeprowadzane w momencie wystąpienia progresji choroby lub na podstawie decyzji badacza. W poniższej tabeli zestawiono wszelkie dane dotyczące częstości występowania określonej odpowiedzi radiologicznej w próbach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych z określoną odpowiedzią radiologiczną; badania Danila 2010 i Efsthathiou 2012.

Badanie	Okres obserwacji	Grupa chorych	Stabilna choroba			Częściowa odpowiedź			Progresja choroby		
			N	n	%	N	n	%	N	n	%
Danila 2010 ¹	bd.	chorzy z obrazem tkanek miękkich	22	13 [^]	59%	22	4	18%	22	5	23%
		chorzy z obrazem kości	27	16	59%	27	0	0%	27	11	41%
Efsthathiou 2012 ²	6 mies.	chorzy z obrazem kości	36	26	72%*	36	bd.	bd.	36	7	19%*
		chorzy z przerzutami w wątrobie	2	1	50%*	2	1	50%*	2	0*	0%
		chorzy z przerzutami w węzłach chłonnych	10	2	20%*	10	5	50%*	10	3	30%*
		chorzy z przerzutami w płucach	3	bd.	bd.	3	1	33%*	3	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ dane dotyczą chorych z wykonanym wyjściowo obrazem odpowiednio tkanek miękkich lub kości, u których możliwa była ocena zmian stężenia PSA na podstawie pomiarów wykonanych w trakcie leczenia;

² dane dotyczą chorych ogółem lub z poszczególnymi przerzutami nowotworu, u których wykonano obrazowanie kości po 6 miesiącach leczenia;

[^] stabilna choroba utrzymująca się przez co najmniej 3 miesiące.

W badaniu *Efsthathiou 2012* stabilną chorobę obserwowano u 26 z 36 (72%) chorych z wykonanym obrazowaniem kości po 6 miesiącach leczenia. Chorobę stabilną stwierdzono u jednego i dwóch chorych z obecnymi przerzutami odpowiednio w wątrobie lub płucach. Natomiast w badaniu *Danila 2010* odsetek pacjentów z potwierdzoną na podstawie radiologicznych zdjęć tkanek miękkich oraz kości stabilną chorobą, utrzymującą się co najmniej 3 miesiące, wynosił 59%.

Częściowa odpowiedź na terapię abirateronem wystąpiła u 4 spośród 22 (18%) chorych z wykonanym radiologicznym zdjęciem kości w próbie *Danila 2010*. Taką odpowiedź zaobserwowano również po 6 miesiącach leczenia u jednego chorego z przerzutami nowotworu w wątrobie lub płucach, jak również u 5 pacjentów z przerzutami obecnymi w węzłach chłonnych (*Efsthathiou 2012*).

Z kolei progresję choroby w tkankach miękkich lub kościach stwierdzano odpowiednio u 23% i 41% chorych (*Danila 2010*). W badaniu *Efsthathiou 2012* u co piątego (19%) pacjenta z wykonanym obrazowaniem kości po 6 miesiącach leczenia obserwowano obecność co najmniej dwóch nowych zmian patologicznych. Dodatkowo autorzy tego badania odnotowali progresję choroby u 3 pacjentów ze stwierdzonymi przerzutami nowotworu w węzłach chłonnych.

W próbie *Efstathiou 2012* poprawę radiologiczną odnotowano u 3/36 (8%) chorych z wykonanym radiologicznym zdjęciem kości po 6 miesiącach leczenia abirateronem (dane nieprzedstawione w powyższej tabeli).

2.6.4.5 Zmiana statusu sprawności wg ECOG

Ocenę sprawności według skali ECOG przeprowadzono u chorych w obu próbach. Mniejszy wynik uzyskany w tej skali świadczy o lepszym statusie sprawności. W próbie *Efstathiou 2012* ocenę wykonano w podgrupie chorych z brakiem widocznego klinicznie wpływu stosowanej terapii na przebieg choroby (chorzy oporni na leczenie, z ang. *resistant to treatment*), jak również w podgrupie pacjentów odpowiadających na leczenie, którzy odznaczeni się dłuższym czasem do progresji choroby (z ang. *delayed progression*). W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące chorych wykazujących poprawę lub pogorszenie, jak również u których nie odnotowano żadnych zmian w ocenie sprawności w skali ECOG.

Tabela 43. Liczba chorych z określoną zmianą statusu sprawności wg ECOG; badania *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*.

Badanie	Ocena statusu sprawności według ECOG									
	Poprawa			Brak zmiany			Pogorszenie			
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	
<i>Danila 2010</i> [^]	16	57	28%	37	57	64%	4	57	4%	
<i>Efstathiou 2012</i>	chorzy z dłuższym czasem do wystąpienia progresji	25	38	66%	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	chorzy oporni na leczenie	0*	14	0%	12	14	86%	2	14	14%*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] u jednego chorego nie przeprowadzono wyjściowej oceny stanu sprawności.

W badaniu *Danila 2010* poprawę sprawności w ocenie ECOG odnotowano ogółem u 16 (28%) chorych, w tym u 14 wystąpiła poprawa oceny z 1 na 0. Dodatkowo jeden chory uzyskał zmianę z 2 na 1, a drugi – zmianę z 2 na 0. Natomiast u 2 chorych nastąpiło pogorszenie sprawności – zmiana punktacji ECOG z 0 na 1, oraz z 1 na 2. Pozostałych 37 chorych nie wykazywało żadnej zmiany statusu sprawności w ocenie ECOG.

Autorzy badania *Efstathiou 2012* podali jedynie informację, że poprawa sprawności nastąpiła u 25 spośród 38 (66%) wyjściowo objawowych pacjentów, charakteryzujących się dłuższym czasem do wystąpienia progresji choroby (z ang. *delayed progression*). Natomiast u 2 chorych opornych na le-

czenie (z ang. *resistant to treatment*) wystąpiło pogorszenie sprawności w ocenie ECOG. Pozostałych 12 pacjentów w tej podgrupie nie wykazało żadnych zmian analizowanego punktu końcowego.

2.6.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa stosowania abirateronu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, u których odnotowano progresję choroby pomimo stosowania chemioterapii z udziałem docetakselu, przeprowadzono na podstawie wszystkich włączonych badań obserwacyjnych: *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*.

W badaniach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012* w ocenie bezpieczeństwa stosowania abirateronu uwzględniono wszystkich chorych włączonych do tych badań. Ponadto w obu próbach wykonywano ją przed rozpoczęciem podawania leków, a następnie co 4 tygodnie, na początku każdego kolejnego cyklu leczenia. Analiza obejmowała ocenę częstości występowania i stopnia nasilenia działań niepożądanych z wykorzystaniem kryteriów NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), jak również badania lekarskie i ocenę wybranych parametrów laboratoryjnych.

2.6.5.1 Zgony

W obu włączonych badaniach nie przedstawiono informacji o zgonach z powodu działań niepożądanych.

2.6.5.2 Przedwczesne zakończenie leczenia

Poniższa tabela zawiera dane w postaci liczby i odsetka chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie abirateronem. Takie dane przedstawili autorzy próby *Efstathiou 2012*, wraz z przyczynami zakończenia leczenia.

Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie; badanie *Efstathiou 2012*.

Przedwczesne zakończenie leczenia	Mediana (zakres) okresu obserwacji [dni]	n	N	%*
Ogółem	233 (28-945)	49	57	86%
Z powodu działań niepożądanych	233 (28-945)	2	57	4%
Z powodu klinicznej progresji choroby	233 (28-945)	30	57	53%
Z powodu progresji radiologicznej lub PSA	233 (28-945)	13	57	23%
Z innych powodów	233 (28-945)	4	57	7%

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Do momentu odcięcia danych (maj 2009) leczenie abirateronem przerwało 47 spośród 57 (86%) chorych. Ogółem mediana czasu leczenia wyniosła 233 dni (zakres: 28-945).

Przyczyną zakończenia leczenia u 30 chorych była kliniczna progresja choroby, zdefiniowana jako wystąpienie nowych lub pogorszenie nasilenia odnotowanych objawów związanych z chorobą. Pośród nich, 6 pacjentów raportowało także progresję radiologiczną, a 15 – progresję stężenia PSA (oceniając według kryteriów PCWG II). Natomiast 13 chorych zakończyło leczenie z powodu progresji radiologicznej lub progresji stężenia PSA, bez stwierdzenia klinicznej progresji choroby.

U 2 chorych terapię abirateronem przerwano z powodu działań niepożądanych. U jednego chorego wystąpił niedokrwienny udar mózgu, a drugi zakończył leczenie z powodu niedrożności jelit rozwiniętej na tle zapalenia jelit. Działania te nie zostały uznane za związane z rakiem gruczołu krokowego lub stosowanym leczeniem przeciwnowotworowym.

Ponadto u 2 pacjentów lekarze podjęli decyzję o przerwaniu leczenia, a dodatkowych 2 chorych zakończyło przyjmowanie leku z powodu trudności finansowych.

2.6.5.3 Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów

U chorych otrzymujących abirateron w badaniach obserwacyjnych (*Danila 2010, Efsthathiou 2012*) odnotowano działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów, do których zaliczono hipokaliemię, nadciśnienie tętnicze i zatrzymanie wody w organizmie z obrzękiem. Wszystkie działania tego typu uznano za związane lub prawdopodobnie związane (*Efsthathiou 2012*) ze stosowanym leczeniem. Poniższa tabela zawiera dane dotyczące częstości występowania takich działań niepożądanych.

Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów; badania *Danila 2010* i *Efsthathiou 2012*.

Badanie	Ogółem		1. stopień		2. stopień		3. stopień		4. stopień	
	n*	(%)*	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Zatrzymanie wody w organizmie i obrzęk										
<i>Danila 2010</i> (N = 58)	5*	9%*	4	7%	1	2%	0	0%	0	0%
Nadciśnienie tętnicze										
<i>Danila 2010</i> (N = 58)	2*	4%*	1	2%*	1	2%*	0	0%	0	0%
<i>Efsthathiou 2012</i> (N = 57)	1	2%	bd.	bd.	bd.	bd.	1	2%*	bd.	bd.
Hipokaliemia										

Badanie	Ogółem		1. stopień		2. stopień		3. stopień		4. stopień	
	n*	(%)*	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Danila 2010</i> (N = 58)	3*	5%*	3	5%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Efstathiou 2012</i> (N = 57)	1	2%	bd.	bd.	bd.	bd.	1	2%*	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Danila 2010* zatrzymanie wody w organizmie wystąpiło u 9% chorych. Natomiast pozostałe działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów – nadciśnienie tętnicze i hipokaliemia, obserwowano z niższą częstością, odpowiednio u 4% i 5% chorych. Dodatkowo autorzy tej próby zaznaczyli, że nie odnotowano żadnego istotnego klinicznie nadciśnienia czy hipokaliemii i żaden chory nie wymagał leczenia eplerenonem w trakcie badania.

Z kolei w próbie *Efstathiou 2012* podano jedynie informację o odsetku chorych z opisywanymi działaniami niepożądanymi 3. stopnia ciężkości. Zarówno nadciśnienie, jak i hipokaliemię 3. stopnia stwierdzano u 2% chorych, podczas gdy w badaniu *Danila 2010* raportowano głównie AEs 1. lub 2. stopnia. Ponadto w żadnym z tych badań nie zaobserwowano działań niepożądanych 4. stopnia związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów.

2.6.5.4 Pozostałe działania niepożądane

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, które uznano jako związane (*Danila 2010*) lub prawdopodobnie związane z leczeniem (*Efstathiou 2012*).

Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; badania *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*.

Badanie	Działanie niepożądane	Ogółem		1. stopień		2. stopień		3. stopień		4. stopień	
		n*	(%)*	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<i>Danila 2010</i> (N = 58)	Nudności	8	14%	8	14%	0	0%	0	0%	0	0%
	Wymioty	7	12%	5	9%	2	3%	0	0%	0	0%
	Biegunka	5	9%	5	9%	0	0%	0	0%	0	0%
	Zaparcia	3	5%	3	5%	0	0%	0	0%	0	0%
	Zmęczenie	19	33%	9	16%	9	16%	1	2%	0	0%
	Duszność	6	9%	2	3%	4	7%	0	0%	0	0%
	Ucisk rdzenia kręgowego	2	3%	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
Zwiększona aktywność AspAT	6	10%	3	5%	3	5%	0	0%	0	0%	

Badanie	Działanie niepożądane	Ogółem		1. stopień		2. stopień		3. stopień		4. stopień	
		n*	(%)*	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	Zwiększona aktywność AIAT	3	5%	2	3%	1	2%	0	0%	0	0%
Efstathiou 2012 (N = 57)	Hiperglikemia [^]	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	3	5%*	bd.	bd.
	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	2	4%*	bd.	bd.

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] związana ze stosowaniem steroidów (z ang. *steroid-related*).

W badaniu *Danila 2010* u chorych obserwowano głównie działania niepożądane 1. lub 2. stopnia nasilenia. Najczęściej obserwowano zmęczenie – u 33% chorych. Drugim pod względem częstości występowania działaniem niepożądanym były nudności raportowane przez 14% pacjentów. Z podobną częstością obserwowano także wymioty (12%). Pozostałe działania odnotowane w tym badaniu występowały u 7-10% chorych i były to zwiększona aktywność enzymów AIAT i AspAT, ucisk rdzenia kręgowego, duszności, zaparcia i biegunka. Natomiast w próbie *Efstathiou 2012* nie podano danych o częstości występowania AEs 1. lub 2. stopnia. Autorzy tego badania zaznaczyli jedynie, że odnotowano 3 przypadki hiperglikemii 3. stopnia związanej ze stosowaniem steroidów, jak również 2 przypadki zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych 3. stopnia. Z kolei w próbie *Danila 2010* jedynym działaniem niepożądanym o 3. stopniu nasilenia było zmęczenie, które odnotowano u 2% pacjentów. W żadnym z opisywanych badań obserwacyjnych nie stwierdzono działań niepożądanych 4. stopnia.

2.7 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: obrzęk obwodowy, hipokaliemia, nadciśnienie i infekcje dróg moczowych.

Zytiga® może wywoływać nadciśnienie, hipokaliemię i zastój płynów w następstwie swojego mechanizmu działania. W badaniu fazy 3 oczekiwane działania niepożądane mineralokortykosteroidowe stwierdzano częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga® niż u pacjentów otrzymujących placebo odpowiednio: hipokaliemia 17% versus 8%, nadciśnienie 9% versus 7% i zastój płynów (obrzęk obwodowy) 25% versus 17%. U pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga®, stwierdzano hipokaliemię stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) (z ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) oraz nadciśnienie stopni 3. i 4. wg CTCAE (wersja 3.0) u odpowiednio 4% i 1% pacjentów. Reakcje mineralokortykosteroidowe zwykle można było skutecznie leczyć. Jednoczesne zastosowanie kortykosteroidów zmniejszyło częstość i nasilenie tych działań.

W badaniach klinicznych pacjentom z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którzy stosowali agonistę luliberyny (hormon uwalniający hormon luteinizujący, LHRH) lub byli wcześniej leczeni za pomocą orchidektomii, podawano produkt leczniczy Zytiga® w dawce 1000 mg na dobę w skojarzeniu z małą dawką prednizonu lub prednizolonu (10 mg na dobę). Pacjenci nie tolerowali lub mieli niepowodzenia dwóch wcześniej stosowanych schematów chemioterapii, z których jeden zawierał taksany.

Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych przedstawiono poniżej wg kategorii częstości występowania. Kategorie częstości zdefiniowano następująco: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$).

Tabela 47. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®.

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	bardzo często	infekcja dróg moczowych
Zaburzenia endokrynologiczne	niezbyt często	niewydolność nadnerczy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	bardzo często	hipokaliemia
	często	hipertriglicydemia

Klasyfikacja układów i narządów	Kategoria częstości	Działania niepożądane stwierdzone podczas badań klinicznych
Zaburzenia serca	często	niewydolność serca*, dusznica bolesna, niemierność, migotanie przedsionków, częstoskurcz
Zaburzenia naczyniowe	bardzo często	nadciśnienie tętnicze krwi
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alani- nowej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bardzo często	obrzęk obwodowy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegu	często	złamania**

* niewydolność serca obejmuje także: zastoinową niewydolność serca, dysfunkcję lewej komory i zmniejszenie frakcji wyrzutowej;

** złamania obejmują wszystkie złamania poza złamaniami patologicznymi.

Następujące działania niepożądane stopnia 3. wg CTCAE (wersja 3.0) wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Zytiga®: hipokaliemia u 3%; infekcje dróg moczowych u 2%; oraz następujące u 1% pacjentów: obrzęk obwodowy, zwiększenie aktywności AIAT, nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca i migotanie przedsionków. Hipertriglicerydemia stopnia 3. wg CTCAE (wersja 3.0) i dusznica bolesna wystąpiły u < 1% pacjentów. Obrzęk obwodowy, hipokaliemia, infekcje dróg moczowych i migotanie przedsionków stopnia 4. wg CTCAE (wersja 3.0) wystąpiły u < 1% pacjentów.

2.8 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa abirateronu na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania abirateronu w leczeniu chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (CRPC, z ang. *castration-resistant prostate cancer*), u których wystąpiła progresja choroby po chemioterapii z udziałem docetakselu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Zytiga® (substancja czynna: octan abirateronu).

Według danych zamieszczonych na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (u \geq 5% chorych w badaniach klinicznych) w terapii produktem Zytiga® są: opuchlizna stawów, uczucie dyskomfortu w mięśniach lub stawach, hipokaliemia, obrzęk, uderzenia gorąca (z ang. *hot flush*), nadciśnienie, zaburzenia rytmu serca, biegunka, niestrawność, zakażenie górnych dróg oddechowych, kaszel, zakażenie dróg moczowych, częste oddawanie moczu i nykturia. Dodatkowo u chorych otrzymujących zalecane dawki abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w badaniach klinicznych obserwowano objawy niewydolności kory nadnerczy następujące po przerwaniu codziennego podawania GKS lub występujące z powodu zakażenia albo sytuacji stresowych. Stwierdzano także zaburzenia elektrolitowe – najczęściej hipokaliemię i hipofosfatemię. Z kolei zwiększona aktywność enzymów ALAT i AspAT, urosepsa i niewydolność serca były najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia terapii abirateronem. Na stronach FDA odnaleziono również informację, że produkt Zytiga® powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności w leczeniu chorych, u których w wywiadzie stwierdzono choroby układu krążenia. Przed rozpoczęciem leczenia należy kontrolować nadciśnienie krwi i hipokaliemię, a w trakcie terapii zaleca się przeprowadzanie raz w miesiącu oceny stężenia potasu w osoczu i objawów zatrzymania wody w organizmie. Jednakże podkreślono, że profil bezpieczeństwa leku nie został określony u pacjentów z frakcją wyrzutową serca < 50% lub niewydolnością serca III lub IV klasy wg NYHA. Ponadto w terapii produktem Zytiga® zaleca się monitorowanie chorych pod kątem zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych i objawów niedoczynności kory nadnerczy. W przypadku odnotowania pierwszego z wymienionych działań niepożądanych należy zastosować modyfikację dawki leku albo tymczasowo

lub całkowicie zakończyć jego podawanie. Natomiast objawy niedoczynności tarczycy należy kontrolować poprzez zwiększenie dawki GKS przed, w trakcie, jak również po doświadczeniu przez chorego stresujących zdarzeń (*FDA 2011, FDA 2011a*).

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u 1/10 chorych) związanych ze stosowaniem produktu Zytiga® należą: zakażenie dróg moczowych, hipokaliemia, nadciśnienie tętnicze i obrzęki obwodowe (opuchlizna kończyn z powodu zatrzymania wody w organizmie). Ponadto podkreślono, że produktu nie należy stosować w leczeniu osób z uczuleniem (nadwrażliwością) na octan abirateronu lub jakiegokolwiek inny składnik leku. Leku nie stosuje się u kobiet, w tym również u tych które są lub mogą być w ciąży. W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 265 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii abirateronem. Do najczęstszych należały: nieprawidłowe wartości badań diagnostycznych (34,3% chorych), zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu iniekcji (26,8%) oraz zaburzenia serca (13,6%) (*EMA 2012, EudraVigilance 2012*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 3 lipca 2012 roku.

2.9 Badania w toku

W celu identyfikacji aktualnie trwających badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania abirateronu, u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego po niepowodzeniu terapii docetakselem, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych *clinicaltrials.gov*, jako słowa kluczowego używając „(abiraterone OR zytiga OR aa) AND prostate”. Wyszukiwanie przeprowadzono do 30 marca 2012 roku, uzyskując 66 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nie opisanych (tzn. takich przy których nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne), prób klinicznych z randomizacją, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo.

W wyniku analizy odnalezionych rekordów, w poniższej tabeli opisano 6 badań spełniających kryteria włączenia.

Tabela 48. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie *clinicaltrials.gov*, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania abirateronu.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT01487863	A Randomized, Open-label, Phase 2 Trial of Sipuleucel-T With Concurrent Versus Sequential Administration of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men With Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (mCRPC)	Metodyka: Prospektywne badanie fazy II, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym. Cel: Ocena efektywności terapii abirateronem w porównaniu do szczepionki sipuleucel-T u chorych z mCRPC.	Planowane rozpoczęcie: grudzień 2011. Planowane zakończenie: lipiec 2015. Liczba uczestników: 60. Sponsor: Dendreon. Trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01553188	A Phase II Study of AMG 386 and Abiraterone in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer	Metodyka: Prospektywne badanie fazy II, z randomizacją, z aktywną kontrolą, bez zaślepienia, w układzie równoległym. Cel: Ocena efektywności terapii AMG 386 w porównaniu z abirateronem z prednizonem u chorych z mCRPC.	Planowane rozpoczęcie: luty 2012. Planowane zakończenie: luty 2014. Liczba uczestników: 86. Sponsor: National Cancer Institute (NCI). Trwa rekrutacja pacjentów.
NCT00887198	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z kontrolą placebo, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym. Cel: Ocena efektywności terapii abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z prednizonem u chorych z mCRPC.	Planowane rozpoczęcie: kwiecień 2009. Planowane zakończenie: luty 2014. Liczba uczestników: 1000. Sponsor: Cougar Biotechnology, Inc. Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT00638690	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Abiraterone Acetate (CB7630) Plus Prednisone in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Docetaxel-Based Chemotherapy	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, z kontrolą placebo, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena efektywności terapii abirateronem w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z prednizonem u chorych z mCRPC po niepowodzeniu chemioterapii docetakselem.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: kwiecień 2008.</p> <p>Planowane zakończenie: grudzień 2012.</p> <p>Liczba uczestników: 1197.</p> <p>Sponsor: Cougar Biotechnology, Inc.</p> <p>Badanie w toku, nie rekrutuje pacjentów.</p>
NCT01485861	A Phase Ib/II Study of GDC-0068 Or GDC-0980 With Abiraterone Acetate Versus Abiraterone Acetate in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy II, z randomizacją, z kontrolą placebo, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena efektywności terapii abirateronem w skojarzeniu z prednizonem i GDC-0068 lub GDC-0980 w porównaniu do placebo podawanego z prednizonem u chorych z CRPC po leczeniu docetakselem.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: grudzień 2011.</p> <p>Planowane zakończenie: luty 2015.</p> <p>Liczba uczestników: 262.</p> <p>Sponsor: Genentech.</p> <p>Trwa rekrutacja pacjentów.</p>
NCT00268476	STAMPEDE: Systemic Therapy in Advanced or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy - Androgen Suppression-Based Therapy Alone or Combined With Zoledronic Acid, Docetaxel, Prednisolone, Celecoxib and/or Abiraterone in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Prostate Cancer	<p>Metodyka: Prospektywne badanie fazy II/III, z randomizacją, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym.</p> <p>Cel: Ocena różnych schematów terapii (w tym abirateronu) u chorych mCRPC.</p>	<p>Planowane rozpoczęcie: wrzesień 2005.</p> <p>Planowane zakończenie: wrzesień 2015.</p> <p>Liczba uczestników: 4000.</p> <p>Sponsor: Medical Research Council.</p> <p>Trwa rekrutacja pacjentów.</p>

2.10 Abirateron vs kabazytaksel – porównanie pośrednie

Ze względu na brak badań RCT „head-to-head” porównujących abirateron z kabazytaksem lub docetaksem podjęto próbę wykonania porównania pośredniego tych interwencji. Nie odnaleziono badań RCT dla docetakselu w ocenianej populacji chorych, co uniemożliwiło wykonanie porównania pośredniego tego leku z abirateronem.

W badaniu oceniającym efektywność abirateronu (*de Bono 2011*) kontrolę stanowiło placebo podawane wraz z kortykosteroidem (prednizon), który obecny był również w grupie interwencji. W związku z tym, poszukiwano badań porównujących kabazytaksel z kortykosteroidami, jednak w badaniu które odnaleziono (*TROPIC*) kontrolę stanowił mitoksantron podawany wraz z kortykosteroidami. W dalszej kolejności poszukiwano więc badań oceniających mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami, w porównaniu do samych kortykosteroidów – odnaleziono trzy takie badania: *Berry 2002*, *Tannock 1996* oraz *CALGB 9182*.

Odnalezione badania pozwoliły więc na porównanie pośrednie abirateronu z kabazytaksem w ramach porównania pośredniego przez wspólne komparatory – mitoksantron podawany wraz z kortykosteroidem, oraz same kortykosteroidy. Brak pojedynczego wspólnego komparatora zadecydował o metodzie wykorzystanej w porównaniu pośrednim – zamiast prostej analizy Buchera, uwzględniającej pojedynczy wspólny komparator, postanowiono przeprowadzić złożoną metaanalizę sieciową (MTC, z ang. *mixed treatment comparison*), która umożliwia ilościową ocenę różnic pomiędzy dowolnymi ramionami uwzględnionymi w analizie (szczegółowy opis metody przedstawiono w rozdziale podsumowującym metodykę zastosowaną w niniejszym raporcie). W analizie tej tworzona jest sieć zależności pomiędzy analizowanymi ramionami, przez co dane z każdego ramienia mają wpływ na ostateczny wynik porównania dowolnego z nich – dzięki temu możliwe było porównanie zarówno ramion zawierających abirateron oraz kabazytaksel, jak również każdego z tych ramion z kontrolą w postaci standardowej terapii, co pozwoliło na weryfikację w stosunku do wyników pojedynczych badań opisujących efektywność tych leków wobec kontroli. Danymi wyjściowymi w modelu są wartości hazardów względnych wraz z przedziałami ufności z włączonych badań klinicznych, natomiast wynikiem – hazard względny wraz z przedziałem wiarygodności (*Credible Interval*) uzyskany na podstawie analizy bayesowskiej.

2.10.1 Badania oraz poszczególne ramiona uwzględniane w porównaniu pośrednim

W porównaniu pośrednim po stronie abirateronu włączono tylko jedno badanie, *de Bono 2011*, podobnie po stronie kabazytakselu (*TROPIC*). Z kolei po stronie mitoksantronu podawanego wraz z kor-

tykosteroidami włączono trzy próby kliniczne: *Tannock 1996*, *CALGB 9182* oraz *Berry 2002*. Wszystkie te badania były próbami klinicznymi z randomizacją, jednak bardzo dobrą jakością charakteryzowało się jedynie badanie *de Bono 2011*, uzyskując 5 punktów w skali Jadad. Badanie *TROPIC*, oceniające kabazytaksel uzyskało ocenę 3 punktów, co świadczyło o dobrej jakości – obniżenie oceny spowodowane było brakiem zaślepienia w tym badaniu. Najniższą jakością charakteryzowały się badania oceniające mitoksantron – w żadnym nie zastosowano zaślepienia ani nie przedstawiono opisu randomizacji. Badania *Berry 2002* oraz *Tannock 1996* otrzymały po 1 punkcie, gdyż nie przedstawiono w nich również przepływu chorych w badaniu, natomiast próbę *CALGB 9182* oceniono na 2 punktu (po jednym za stwierdzenie że badanie było randomizowaną próbą kliniczną oraz za opis przepływu chorych w badaniu).

Kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych zastosowane w poszczególnych badaniach zestawiono w tabeli poniżej, celem porównania populacji uwzględnionej w każdym z nich.

Tabela 49. Zestawienie ważniejszych kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Badanie / Kryterium	de Bono 2011	TROPIC	Tannock 1996	CALGB 9182	Berry 2002
Rodzaj nowotworu	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację	Przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację
Wymogi odnośnie wcześniejszej terapii	Progresja choroby po ≤ 2 schematach chemioterapii, w tym ≥ 1 opartym na docetakselu	Progresja choroby po zakończeniu lub w trakcie leczenia docetakselom (≥ 1 linia terapii)	Progresja po terapii hormonalnej pomimo terapii standardowej (nie sprecyzowano liczby terapii, wcześniejsza chemioterapia wykluczała z udziału w badaniu)	Progresja po ≥ 1 terapii hormonalnej pomimo terapii standardowej (żaden chory nie otrzymywał wcześniejszej chemioterapii)	Progresja po ≥ 1 terapii hormonalnej (wcześniejsza chemioterapia wykluczała z udziału w badaniu)
Objawy kliniczne	Nie sprecyzowano	Nie sprecyzowano	Wymagano obecności objawów klinicznych choroby (w tym bólu)	Nie sprecyzowano	Wymagano by chorzy nie mieli objawów klinicznych choroby
Pozostałe kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0-2 • Aktywna terapia deprivacji androgenów • Określone wyniki badań hematologicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0-2 • Aktywna terapia deprivacji androgenów • Prawidłowa czynność wątroby, nerek i serca 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG ≤ 3 • Aktywna terapia deprivacji androgenów • Oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące • Możliwość samodzielnego wypełnienia skal oceniających ból i jakość życia • Określone wyniki badań hematologicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • Aktywna terapia deprivacji androgenów u chorych bez orchidektomii • Prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego • Określone wyniki badań hematologicznych 	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0-2 • Aktywna terapia deprivacji androgenów u chorych bez orchidektomii • Prawidłowa czynność wątroby i serca • Określone wyniki badań hematologicznych
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie ketokonazolem, abirateronem, innymi inhibitorami CYP17, lekami eksperymentalnymi przeciwko receptorom androgenowym, w celu leczenia raka gruczołu krokowego • Chemio- lub immunoterapia na 30 dni, lub radioterapia paliatywna na 14 dni przed rozpoczęciem leczenia • Miejskowy zabieg chirurgiczny 	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze leczenie mitoksantronem • Radioterapia ≥ 40% szpiku kostnego lub terapia przeciwnowotworowa (z wyjątkiem LHRH) w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania • Aktywna neuropatia obwodowa lub zapalenie jamy ustnej, ≥ 2 stopnia ciężkości • Inne poważne schorzenia 	<ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia lub kortykosteroidy stosowane w leczeniu raka, lub radioterapia w miesiącu poprzedzającym badanie, lub leczenie izotopem strontu (89Sr) w ciągu ostatnich 2 miesięcy • Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak) • Niekontrolowana niewydolność serca 	Brak	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsza immunoterapia, chemioterapia lub jednoczesna terapia egzogennymi kortykosteroidami • Inny nowotwór złośliwy w wywiadzie w ciągu ostatnich 5 lat • Przerzuty do mózgu

Badanie Kryterium	<i>de Bono 2011</i>	<i>TROPIC</i>	<i>Tannock 1996</i>	<i>CALGB 9182</i>	<i>Berry 2002</i>
	<p>gruczołu krokowego w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszy cykl leczenia abirateronem, lub objawy po wcześniejszym takim zabiegu</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie zatrucie organizmu związane ze stosowaną chemo- lub radioterapią 		<ul style="list-style-type: none"> • Aktywne zakażenie 		

We wszystkich badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim analizowano populację dorosłych mężczyzn, z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację. We wszystkich badaniach wymagano progresji po wcześniejszej terapii, jednak tylko w badaniu *de Bono 2011* oraz *TROPIC* wymagano progresji po chemioterapii opartej na docetakselu – w pozostałych trzech badaniach oceniających mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do samych kortykosteroidów, wymagano progresji po terapii hormonalnej, a w przypadku prób *Tannock 1996* oraz *Berry 2002* wcześniejsza chemioterapia wykluczała chorych z udziału w badaniu (w przypadku próby *CALGB 9182* nie wymagano braku wcześniejszej chemioterapii, jednak żaden z włączonych chorych nie otrzymywał takiego leczenia). W związku z tym, populacje przedstawione w tych badaniach nie były do końca zgodne – chorzy włączeni do badań oceniających abirateron oraz kabazytaksel byli w dalszych liniach leczenia (oprócz hormonoterapii, byli również leczeni chemioterapią). Wspomnianą progresję zdefiniowano w trzech analizowanych badaniach: *de Bono 2011*, *TROPIC* oraz *Berry 2002* (definicje oparto na ocenie stężenia PSA lub ocenie radiologicznej). W badaniach *CALGB 9182* oraz *Tannock 1996* zaznaczono jedynie, że chorzy musieli mieć progresję, nie definiując jej.

W badaniu *Tannock 1996* wymagano, by włączeni chorzy mieli kliniczne objawy choroby (w tym ból), natomiast w przypadku próby *Berry 2002* przeciwnie – włączeni chorzy nie mogli mieć objawów klinicznych. W pozostałych badaniach nie sprecyzowano kryterium dotyczącego objawów klinicznych choroby, jednak charakter leków dozwolonych w badaniach (oprócz badanych interwencji) sugeruje, że przynajmniej część pacjentów była objawowa.

W większości prób uwzględniono chorych z dobrym statusem sprawności według ECOG, wynoszącym 2 lub mniej punktów, jedynie w badaniu *Tannock 1996* włączono również chorych o gorszym stopniu sprawności (3 punkty według ECOG) – zaznaczyć jednak należy, że tylko 10% chorych było ocenionych na 3 punkty wg ECOG. W badaniu *CALGB 9182* status sprawności oceniano za pomocą autorskiej skali, jednak prawie 90% chorych miało dobry status sprawności w tej ocenie.

Biorąc pod uwagę najważniejsze kryteria włączenia można stwierdzić, że badania oceniające abirateron oraz kabazytaksel przeprowadzono w podobnych populacjach, natomiast próby dotyczące mitoksantronu odstawały pod względem populacji. Pomimo to, zostały one włączone do porównania pośredniego, gdyż stanowiły niezbędne ogniwo pośrednie łączące abirateron z kabazytakselem.

Wybrane charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do analizowanych badań zebrano w tabeli poniżej. Charakterystyki te zestawiono według ramion uwzględnianych w porównaniu pośrednim: abirateronu, kabazytakselu, a także mitoksantronu podawanych razem z kortykosteroidami i samych

kortykosteroidów. W przypadku dwóch ostatnich ramion, dane uśredniono (średnia ważona) z wszystkich badań prezentujących określone ramię leczenia.

Tabela 50. Zestawienie głównych charakterystyk wyjściowych chorych w poszczególnych ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.

Charakterystyka	Abirateron + kortykoste- roidy	Kabazytaksel + kortykosteroidy	Mitoksantron + kortykosteroidy ¹	Kortykosteroidy ¹
Liczba chorych	797	378	632	665
Mediana wieku [lata]	69	68	68	70
Mediana stężenia PSA [ng/ml]	128,8	143,9	135,8	134,5
Chorzy ze sprawnością ocenioną według ECOG na 0 lub 1 punktów	715 (90%)	350 (93%)	449 (88%) ²	466 (86%) ²
Chorzy ze sprawnością ocenioną według ECOG na 2 punkty	82 (10%)	bd.	22 (16%) ³	38 (26%) ³
Chorzy z obecnymi przerzutami do kości, n (%)	709 (89%)	303 (80%)	562 (89%)	595 (89%)
Chorzy z obecnymi przerzutami do trzewi, n (%)	bd.	94 (25%)	97 (21%) ⁴	3 (4%) ⁴

¹ przedstawione wartości dotyczą uśrednienia (średnia ważona) bądź sumy wszystkich ramion oceniających mitoksantron + kortykoste-
roidy lub kortykosteroidy ze wszystkich włączonych badań;

² w badaniu CALGB9182 nie przedstawiono punktacji ECOG, dlatego w obliczeniach pominięto te badania (obliczenia dla n = 513
w przypadku mitoksantronu + kortykosteroidów oraz n = 542 w przypadku kortykosteroidów);

³ w badaniach de Bono 2011, TROPIC oraz CALGB9182 nie przedstawiono odsetka chorych uzyskujących ocenę 2 wg ECOG, dlatego
pominięto je w obliczeniach (obliczenia dla n = 136 w przypadku mitoksantronu + kortykosteroidów oraz n = 144 w przypadku kortyko-
steroidów)

⁴ w badaniach de Bono 2011, Berry 2002 oraz CALGB9182 nie przedstawiono odsetka chorych z przerzutami do trzewi, dlatego pominię-
to je w obliczeniach (obliczenia dla n = 457 w przypadku mitoksantronu + kortykosteroidów oraz n = 81 w przypadku kortykostero-
idów).

W porównaniu do kabazytakselu, wobec którego oceniano skuteczność abirateronu, liczba chorych w ramieniu tego leku była ponad dwukrotnie większa – uwzględniono w nim 797 chorych, podczas gdy po stronie kabazytakselu 378. W przypadku pozostałych ramion liczebności były zbliżone (632 oraz 665 odpowiednio w grupach mitoksantronu w połączeniu z kortykosteroidami, oraz w grupie samych kortykosteroidów). Wiek ocenianych chorych był bardzo zbliżony pomiędzy poszczególnymi ramionami uwzględnionymi w porównaniu pośrednim i jego mediana wynosiła około 70 lat.

Chorzy włączeni do analizowanych ramion cechowali się podobnym wyjściowym stężeniem PSA, z wyjątkiem tych włączonych do ramienia kabazytakselu – mediana stężenia PSA w grupie abiratero-
nu oraz w grupach chorych otrzymujących mitoksantron wraz z kortykosteroidami oraz same korty-
kosteroidy wyniosła około 130-135 ng/ml, natomiast po stronie kabazytakselu mediana ta wyniosła

około 144 ng/ml. Większość pacjentów włączonych do poszczególnych ramion wykorzystanych w porównaniu pośrednim cechowała się dobrą sprawnością według skali ECOG (0 lub 1 punktów) – taki wynik uzyskało około 90% chorych. Nieco więcej chorych ze stanem sprawności ocenionym na 2 punkty według ECOG włączono do ramienia kortykosteroidów (26%) w porównaniu do pozostałych ramion (10%-16%).

Znaczna większość chorych uwzględnianych w ramach poszczególnych ramion wykorzystanych w porównaniu pośrednim charakteryzowała się obecnością przerzutów nowotworu do kości – sytuacja ta miała miejsce u około 90% chorych, jedynie w przypadku kabazytakselu odsetek ten był mniejszy, wynosił około 80%. Z kolei ramię kortykosteroidów odbiegało od pozostałych pod względem częstości występowania przerzutów do trzewi, która była w nim znacznie mniejsza (4%) niż w pozostałych ramionach prezentujących te dane (21% oraz 25% w ramionach mitoksantronu oraz kabazytakselu).

2.10.2 Zakres analiz

Przeżycie całkowite było rozpatrywane w każdym z analizowanych badań i w większości z nich było głównym punktem końcowym (wyjątek stanowiły badania *Tannock 1996* oraz *Berry 2002*, gdzie głównymi punktami końcowymi były odpowiednio odpowiedź paliatywna oraz czas do niepowodzenia leczenia). Z tego względu OS wybrano jako główną miarę skuteczności leków analizowanych w ramach porównania pośredniego. Z uwagi na fakt, że głównym punktem końcowym badań *Tannock 1996* oraz *Berry 2002* nie było przeżycie całkowite (więc badania ukierunkowane były na wykrycie różnic dla innych punktów końcowych), jego analiza w tych badaniach może mieć nieco mniejszą wiarygodność statystyczną.

W obliczeniach użyto hazardów względnych zgonu w danym punkcie czasowym, obliczonych przez autorów poszczególnych badań. Z uwagi na fakt, iż niektóre badania prezentowały zarówno wyniki analiz wstępnych (z ang. *interim*), jak również wyniki ostatecznej analizy czy wyniki analiz w różnych podgrupach, zdecydowano się na wykorzystanie danych z najdłuższego możliwego okresu obserwacji tylko dla ogólnej populacji analizowanych badań. W przypadku niektórych badań wykorzystano dane z doniesień konferencyjnych prezentujących uaktualnione wyniki przeżycia, co zaznaczono w tabeli prezentującej wyjściowe dane wykorzystane w porównaniu pośrednim przeżycia całkowitego. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których uwzględniono wyniki z publikacji pełnotekstowych, a także w których uwzględniono jedynie chorych po jednym schemacie chemioterapii.

W przypadku badań oceniających mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami, w porównaniu do samych kortykosteroidów (*Berry 2002*, *Tannock 1996* oraz *CALGB 9182*) autorzy nie przedstawili hazardów względnych zgonu. Dane te zostały więc zaczerpnięte z raportu NICE (*Collins 2007*), będącego przeglądem systematycznym wraz z analizą ekonomiczną, opisującym skuteczność docetakselu w leczeniu chorych opornych na kastrację (nie otrzymujących wcześniej chemioterapii), w którym włączono wspomniane badania z powodu braku publikacji porównujących bezpośrednio docetaksel z najlepszą opieką medyczną (w tym leczeniem kortykosteroidami). Autorzy tego przeglądu wyliczyli hazardy względne wystąpienia zgonu z pierwotnych danych wszystkich trzech badań, dlatego zostały one użyte w niniejszej analizie (w analizie głównej oraz analizach wrażliwości). Zaznaczyć należy, że metaanaliza tych hazardów przedstawiona w przeglądzie *Collins 2007* dała wynik zbliżony do 1, co oznacza, że leki nie różniły się pod względem skuteczności. Ich wykorzystanie w porównaniu pośrednim będzie miało więc znikomy wpływ na wynik porównania abirateronu z kabazytaksem, co z kolei zmniejsza prawdopodobieństwo uzyskania błędnego oszacowania wynikającego z różnic w populacjach włączonych badań.

W ramach niniejszego porównania pośredniego zaplanowano również porównanie skuteczności analizowanych leków w kontekście przeżycia bez progresji choroby (PFS), jednak definicja progresji w badaniach *Berry 2002* oraz *CALGB 9182*, oparta odpowiednio na pomiarze zmian patologicznych guza, tkanek miękkich i kości (kryteria inne niż RECIST, ponadto nie oceniano progresji w kontekście zmian stężenia PSA) oraz na zmianie statusu sprawności według ECOG uniemożliwiły wykonanie obliczeń w ramach modelu MTC. Wyniki dla tych punktów końcowych zestawiono jednak zbiorczo w tabeli, celem ogólnego porównania trendu w przeżyciu bez progresji w przypadku analizowanych leków.

W analizie bezpieczeństwa zaplanowano porównanie pośrednie ryzyka wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych, przedwczesnego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych oraz takich poszczególnych działań niepożądanych, które opisano po stronie abirateronu oraz kabazytakselu, a także po stronie mitoksantronu (który stanowił niezbędne ogniwo porównania pośredniego). Jedynymi działaniami niepożądanymi spełniającymi te kryteria była ciężka neutropenia, ciężka trombocytopenia oraz ciężka astenia. Obliczenia w modelu porównania pośredniego dla tych działań niepożądanych wykonano, jednak z powodu niskiej liczby zdarzeń po stronie abirateronu i kortykosteroidów, w modelu nie uzyskano zbieżności w kolejnych iteracjach, dlatego uzyskanych wyników nie przedstawiono. Zestawiono natomiast częstość występowania działań niepożądanych przedstawionych po stronie abirateronu, kabazytakselu oraz docetakselu. Oceny ryzyka wystąpienia zgonów ogó-

tem nie przeprowadzono w ramach analizy bezpieczeństwa, gdyż informacje na ten temat dostarcza analiza przeżycia całkowitego.

2.10.1 Przeżycie całkowite

Wykorzystując hazardy względne wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym, przedstawione w analizowanych publikacjach, oszacowano ten parametr dla porównania abirateronu z kabazytakselem. Ponadto, zastosowany model umożliwił również oszacowanie hazardu względnego wystąpienia zgonu dla porównania każdego z tych leków z samymi kortykosteroidami oraz mitoksantronem podawanym w skojarzeniu z kortykosteroidami. W obliczeniach wykorzystano najbardziej aktualne, dostępne dane dla oceny przeżycia całkowitego w każdym z analizowanych badań (źródło danych zaznaczono w tabeli poniżej). Wszystkie te dane uzyskane w ramach modelu porównania pośredniego zestawiono w tabelach poniżej, w przypadku uzyskania znamienności statystycznej wynik wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS).

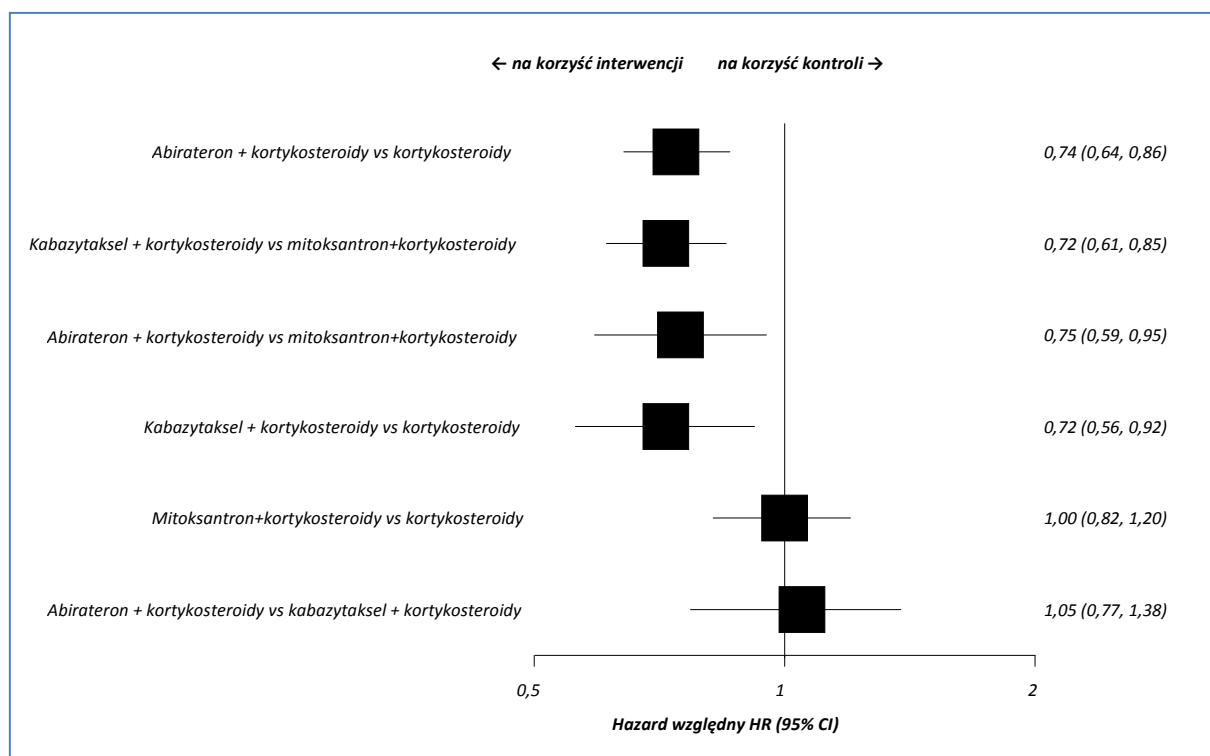
Porównanie	HR	95% CI	
		Dolny	Górny
Wyjściowe HR wykorzystane w porównaniu pośrednim			
Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy (Scher 2011)	0,74	0,64	0,86
Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy (Oudard 2010)	0,72	0,61	0,84
Mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,91	0,69	1,19
(przegląd Collins 2007, dane odpowiednio dla badań Tan-nock 1996, CALGB 9182 oraz Berry 2002)	1,05	0,74	1,49
	1,13	0,75	1,70
Wyniki porównania pośredniego			
Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,74	0,64	0,86
Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy	0,72	0,61	0,85
Abirateron + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy	0,75	0,59	0,95
Kabazytaksel + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,72	0,56	0,92
Mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	1,00	0,82	1,20
<u>Abirateron + kortykosteroidy vs kabazytaksel + kortykosteroidy</u>	<u>1,05</u>	<u>0,77</u>	<u>1,38</u>

Terapia abirateronem oraz kabazytaksem (oba w skojarzeniu z kortykosteroidami) w porównaniu z mitoksantronem stosowanym w skojarzeniu z kortykosteroidami w znamieny sposób zmniejszała ryzyko wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym o ponad 20%, o czym świadczą wyniki obliczeń hazardu względnego dla tych porównań – rezultaty te potwierdzają wyniki zaobserwowane w badaniach klinicznych każdego z tych leków. Podobne wyniki odnotowano porównując abirateron oraz kabazytaksel z terapią samymi kortykosteroidami – wszystkie te leki okazały się znamienne zmniejszać ryzyko zgonu w porównaniu do standardowej terapii.

Ryzyko wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym było nieco wyższe w przypadku zastosowania abirateronu w porównaniu do kabazytakselu: HR = 1,05 (95% CI: 0,78; 1,39), jednak różnice te nie były znamienne statystycznie, przez co nie można wnioskować na temat różnic pomiędzy tymi interwencjami.

Wyniki uzyskane w ramach porównania pośredniego zestawiono dodatkowo na wykresie poniżej.

Wykres 5. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS).



2.10.1.1 Analiza wrażliwości – publikacje pełnotekstowe

W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę, w której do modelu użyto danych opublikowanych w postaci pełnych tekstów (tzn. nie korzystano z najbardziej aktualnych wyników przedstawionych w doniesieniach konferencyjnych) – jedynie dla porównania mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami z samymi kortykosteroidami użyto tych samych danych co w analizie głównej, obliczonych

przez autorów przeglądu systematycznego *Collins 2007*. Dane wyjściowe oraz wyniki zebrano w tabeli poniżej.

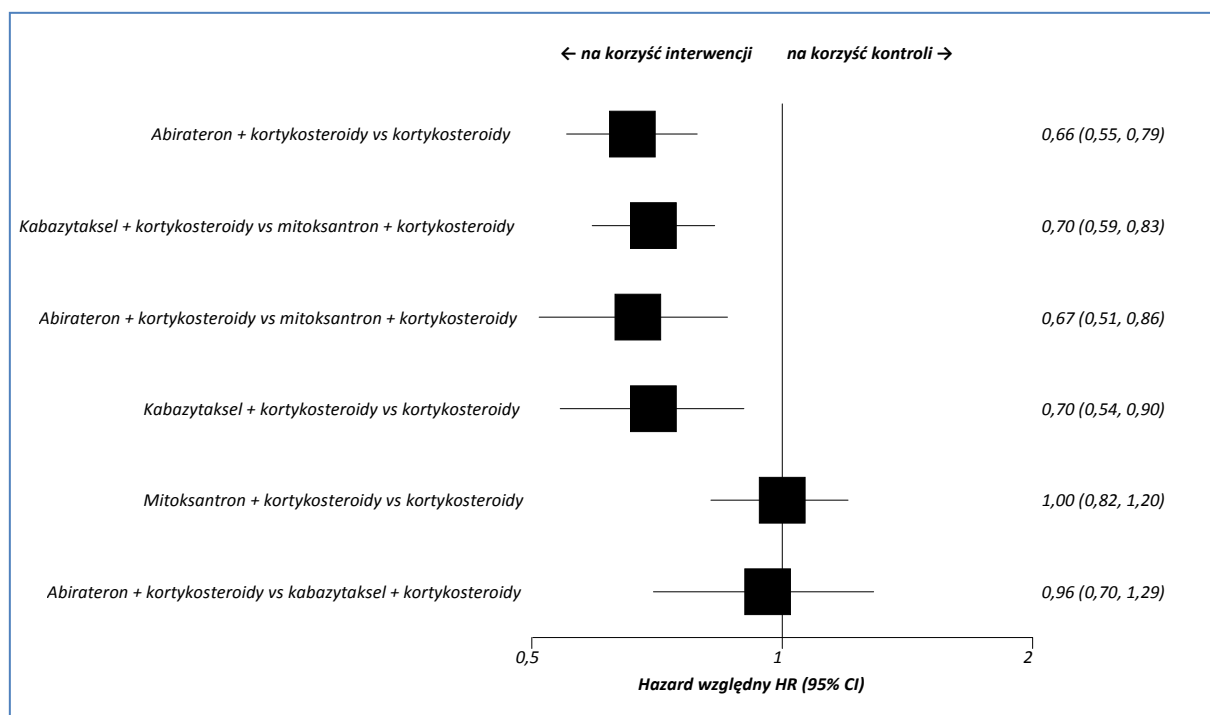
Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS) – analiza wrażliwości z danymi pochodzącymi z publikacji pełnotekstowych.

Porównanie	HR	95% CI	
		Dolny	Górny
Wyjściowe HR wykorzystane w porównaniu pośrednim			
Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy (<i>de Bono 2011</i>)	0,66	0,55	0,78
Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy (<i>TROPIC</i>)	0,70	0,59	0,83
Mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,91	0,69	1,19
(przegląd <i>Collins 2007</i> , dane odpowiednio dla badań <i>Tannock 1996</i> , <i>CALGB 9182</i> oraz <i>Berry 2002</i>)	1,05	0,74	1,49
	1,13	0,75	1,70
Wyniki porównania pośredniego			
Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,66	0,55	0,79
Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy	0,70	0,59	0,83
Abirateron + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy	0,67	0,51	0,86
Kabazytaksel + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,70	0,54	0,90
Mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	1,00	0,82	1,20
<u>Abirateron + kortykosteroidy vs kabazytaksel + kortykosteroidy</u>	<u>0,96</u>	<u>0,70</u>	<u>1,29</u>

W porównaniu do głównej analizy, wynik uzyskany w ramach analizy wrażliwości wskazywał na nieco mniejsze ryzyko występowania zgonu w danym punkcie czasowym, HR = 0,96 (95% CI: 0,70; 1,29), ale podobnie jak w głównej analizie wynik nie był istotny statystycznie, więc analiza potwierdziła wnioskowanie o braku istotnych różnic pomiędzy analizowanymi lekami.

Wyniki uzyskanych obliczeń zestawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 6. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS); analiza wrażliwości – publikacje pełnotekstowe.



2.10.1.2 Analiza wrażliwości – dane dla podgrupy chorych po jednym schemacie chemioterapii

W kolejnej analizie wrażliwości uwzględniono po stronie abirateronu oraz kabazytakselu dane dla podgrupy chorych, którzy otrzymali tylko jeden schemat wcześniejszej chemioterapii. W przypadku porównania mitoksantronu (w skojarzeniu z kortykosteroidami) z samymi kortykosteroidami, jedyne dane odnośnie hazardu względnego wystąpienia zgonu pochodziły z przeglądu *Collins 2007*, więc wykorzystano te same wartości co w analizie głównej. Dane wykorzystane w porównaniu pośrednim oraz wyniki obliczeń zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS) – analiza wrażliwości z danymi dla podgrupy chorych po jednym schemacie chemioterapii.

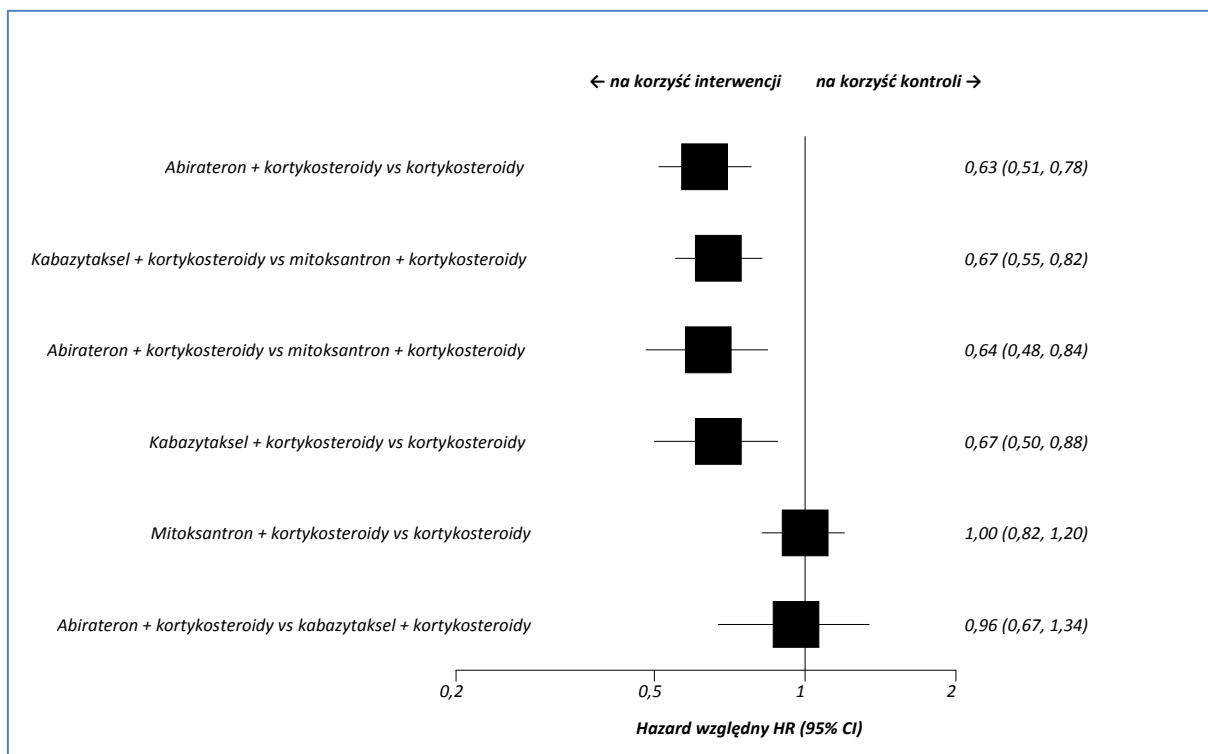
Porównanie	HR	95% CI	
		Dolny	Górny
Wyjściowe HR wykorzystane w porównaniu pośrednim			
Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy (<i>de Bono 2011</i>)	0,63	0,51	0,78
Kabazytaksel + mitoksantron vs mitoksantron + kortykosteroidy (<i>TROPIC</i>)	0,67	0,55	0,83
Mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,91	0,69	1,19

Porównanie	HR	95% CI	
		Dolny	Górny
(przegląd <i>Collins 2007</i> , dane odpowiednio dla badań <i>Tannock 1996</i> , <i>CALGB 9182</i> oraz <i>Berry 2002</i>)	1,05	0,74	1,49
	1,13	0,75	1,70
Wyniki porównania pośredniego			
Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,63	0,51	0,78
Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy	0,67	0,55	0,82
Abirateron + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy	0,64	0,48	0,84
Kabazytaksel + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	0,67	0,50	0,88
Mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy	1,00	0,82	1,20
<u>Abirateron + kortykosteroidy vs kabazytaksel + kortykosteroidy</u>	<u>0,96</u>	<u>0,67</u>	<u>1,34</u>

Wśród chorych po tylko jednym schemacie chemioterapii, ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym było nieznacznie niższe w przypadku abirateronu, w porównaniu do kabazytakselu, jednak podobnie jak w analizie głównej, nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy obydwoma grupami: HR = 0,96 (95% CI: 0,67; 1,34).

Uzyskane wyniki przedstawiono również na wykresie poniżej.

Wykres 7. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS); analiza wrażliwości – dane i dla podgrupy chorych po jednym schemacie chemioterapii.



2.10.2 Przeżycie wolne od progresji choroby

Nie udało się przeprowadzić analizy pośredniej porównania przeżycia wolnego od progresji w przypadku ocenianych leków w ramach modelu MTC, głównie z powodu różnych definicji progresji – w szczególności w badaniach oceniających mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do samych kortykosteroidów, kluczowych w analizie porównania pośredniego (ogniwo łączące grupy kontrolne analizowanych leków, patrz rozdział „Zakres analiz” powyżej). Postanowiono jednak zestawzić w tabeli dane dla przeżycia wolnego od progresji choroby, uzyskane z badań oceniających abirateron oraz kabazytaksel. W przypadku abirateronu, progresję choroby definiowano w oparciu o analizę zmian radiologicznych w tkance miękkiej według kryteriów RECIST lub w obrazie radiologicznym kości wykazującym ≥ 2 nowe zmiany patologiczne niezwiązane z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu tuż po rozpoczęciu terapii (z ang. *tumor flare*). W przypadku kabazytakselu, w badaniu *TROPIC* przeżycie wolne od progresji było złożonym punktem końcowym, obejmującym kilka definicji progresji – w tym również definicję opartą na kryteriach RECIST, która była więc najbliższą definicji w badaniu oceniającym abirateron. Dane dla przeżycia wolnego od progresji według tych zbliżonych kryteriów zestawiono zbiorczo w tabeli poniżej.

Tabela 54. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach oceniających abirateron oraz kabazytaksel.

Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy, mediana czasu wolnego od progresji [miesiące]	Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy, mediana czasu wolnego od progresji [miesiące]
HR (95% CI)	HR (95% CI)
5,6 vs 3,6 HR = 0,67 (0,59; 0,78); p < 0,001	8,8 vs 5,4 HR = 0,61 (0,49; 0,76); p < 0,0001

W obu badaniach oceniających odpowiednio abirateron oraz kabazytaksel (*de Bono 2011* oraz *TROPIC*) mediana okresu obserwacji wyniosła 12,8 miesięcy. W przypadku obu leków, obserwowano wyższą wartość mediany czasu wolnego od progresji wobec grupy kontrolnej: 5,6 vs 3,6 miesięcy dla abirateronu w skojarzeniu z kortykosteroidami vs kortykosteroidy, oraz 8,8 vs 5,4 miesięcy dla kabazytakselu z kortykosteroidami vs mitoksantron z kortykosteroidami, przy czym mediana PFS była większa w przypadku kabazytakselu. Ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym w przypadku obu leków było mniejsze niż w grupie kontrolnej: HR = 0,67 (95% CI: 0,59; 0,78) oraz HR = 0,61 (95% CI: 0,49; 0,76), odpowiednio dla abirateronu oraz kabazytakselu i wyniki te były znamienne statystycznie (odpowiednio $p < 0,001$ oraz $p < 0,0001$).

2.10.3 Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa zaplanowano porównanie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych: neutropenii, astenii oraz trombocytopenii, jednak w ramach modelu MTC nie uzyskano zbieżności wyników w kolejnych iteracjach i nie otrzymano wiarygodnych rezultatów – przyczyną takiego wyniku była prawdopodobnie bardzo niska liczba zdarzeń dla tych działań niepożądanych po stronie abirateronu oraz kortykosteroidów.

Nie przedstawiono więc wyników obliczeń przeprowadzonych w ramach modelu MTC, jednak w tabeli poniżej zestawiono zbiorczo odsetki chorych (interwencja vs kontrola) z wybranymi działaniami niepożądanymi dla abirateronu oraz kabazytakselu, w porównaniu do odpowiednio kortykosteroidów oraz mitoksantronu i kortykosteroidów. Przedstawiono również ryzyko względne ryzyka wystąpienia tych działań niepożądanych w grupach poszczególnych leków w stosunku do kontroli. Z uwagi na różne grupy kontrolne zestawienie nie pozwala na wnioskowanie na temat relacji obu analizowanych leków, jednak może wskazywać na ogólny profil bezpieczeństwa każdego z nich. Wyniki istotne statystycznie pogrubiono.

Tabela 55. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych w ramionach abirateronu oraz kabazytakselu.

Działanie niepożądane	Odsetek chorych z danym działaniem niepożądanym	
	Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy N = 791 vs N = 394	Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy N = 371 vs N = 371
Astenia	13% vs 13% RR = 1,00 (95% CI: 0,73; 1,36); NS	20% vs 12% RR = 1,65 (95% CI: 1,18; 2,31); NNH = 13 (95% CI: 8; 37)
Biegunka	18% vs 14% RR = 1,31 (95% CI: 0,98; 1,75); NS	47% vs 11% RR = 4,44 (95% CI: 3,25; 6,10); NNH = 3 (95% CI: 3; 4)
Ból	2% vs 5% RR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,67); NNT = 32 (95% CI: 18; 88)	5% vs 5% RR = 1,11 (95% CI: 0,60; 2,05); NS
Ból kończyn	17% vs 20% RR = 0,84 (95% CI: 0,66; 1,09); NS	8% vs 7% RR = 1,11 (95% CI: 0,68; 1,82); NS
Ból kości	25% vs 28% RR = 0,88 (95% CI: 0,72; 1,08); NS	5% vs 5% RR = 1,00 (95% CI: 0,54; 1,84); NS
Ból stawów	27% vs 23% RR = 1,20 (95% CI: 0,97; 1,50); NS	11% vs 8% RR = 1,26 (95% CI: 0,81; 1,97); NS
Bóle brzucha	12% vs 11% RR = 1,08 (95% CI: 0,77; 1,51); NS	12% vs 4% RR = 3,31 (95% CI: 1,83; 6,01); NNH = 13 (95% CI: 9; 23)
Bóle pleców	30% vs 33% RR = 0,90 (95% CI: 0,75; 1,08); NS	16% vs 12% RR = 1,33 (95% CI: 0,93; 1,91); NS
Ciężka niedokrwistość	7% vs 7% RR = 1,01 (95% CI: 0,66; 1,55); NS	11% vs 5% RR = 2,17 (95% CI: 1,27; 3,70); NNH = 18 (95% CI: 11; 54)
Ciężka astenia	2% vs 2% RR = 1,12 (95% CI: 0,50; 2,50); NS	5% vs 2% RR = 1,89 (95% CI: 0,87; 4,11); NS
Ciężka duszność	1% vs 2% RR = 0,57 (95% CI: 0,22; 1,50); NS	1% vs 1% RR = 1,67 (95% CI: 0,44; 6,28); NS
Ciężka gorączka	0,4% vs 1,3% RR = 0,30 (95% CI: 0,08; 1,13); NS	< 1% vs 1% RR = 4,00 (95% CI: 0,60; 26,55); NS
Ciężka neutropenia	0,1% vs 0,3% RR = 0,50 (95% CI: 0,05; 4,77); NS	82% vs 58% RR = 1,41 (95% CI: 1,28; 1,56); NNH = 5 (95% CI: 4; 6)
Ciężka trombocytopenia	1% vs 1% RR = 2,74 (95% CI: 0,69; 10,99); NS	4% vs 2% RR = 2,50 (95% CI: 1,01; 6,19); NNH = 42 (95% CI: 20; 2421)
Ciężki ból	1% vs 2% RR = 0,36 (95% CI: 0,12; 1,06); NS	1% vs 2% RR = 0,57 (95% CI: 0,18; 1,81); NS
Ciężki ból kończyn	2% vs 5% RR = 0,47 (95% CI: 0,26; 0,87);	2% vs 1% RR = 1,50 (95% CI: 0,46; 4,92); NS

Działanie niepożądane	Odsetek chorych z danym działaniem niepożądanym	
	Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy N = 791 vs N = 394	Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy N = 371 vs N = 371
	NNT = 38 (95% CI: 19; 206)	
Ciężki ból kości	6% vs 7% RR = 0,76 (95% CI: 0,48; 1,19); NS	1% vs 2% RR = 0,33 (95% CI: 0,10; 1,13); NS
Ciężki ból stawów	4% vs 4% RR = 1,03 (95% CI: 0,58; 1,83); NS	1% vs 1% RR = 1,00 (95% CI: 0,28; 3,62); NS
Ciężki krwimocz	1% vs 2% RR = 0,61 (95% CI: 0,26; 1,42); NS	2% vs 1% RR = 3,50 (95% CI: 0,83; 14,76); NS
Ciężkie bóle brzucha	2% vs 2% RR = 1,33 (95% CI: 0,54; 3,27); NS	2% vs 0% RR = 15,00 (95% CI: 1,50; 151,26); NNT = 53 (95% CI: 27; 118)
Ciężkie bóle pleców	6% vs 10% RR = 0,62 (95% CI: 0,41; 0,93); NNT = 28 (95% CI: 14; 180)	4% vs 3% RR = 1,27 (95% CI: 0,60; 2,72); NS
Ciężkie nudności	2% vs 3% RR = 0,65 (95% CI: 0,29; 1,44); NS	2% vs < 1% RR = 7,00 (95% CI: 1,13; 43,51); NNT = 62 (95% CI: 28; 582)
Ciężkie wymioty	2% vs 3% RR = 0,63 (95% CI: 0,30; 1,36); NS	2% vs 0% RR = 15,00 (95% CI: 1,50; 151,26); NNT = 53 (95% CI: 27; 118)
Ciężkie zakażenie dróg moczowych	2% vs 1% RR = 4,23 (95% CI: 1,10; 16,43); NNH = 61 (95% CI: 34; 603)	1% vs 1% RR = 1,33 (95% CI: 0,34; 5,29); NS
Ciężkie zaparcie	1% vs 1% RR = 1,00 (95% CI: 0,32; 3,10); NS	1% vs 1% RR = 2,00 (95% CI: 0,43; 9,30); NS
Ciężkie zmęczenie	8% vs 10% RR = 0,84 (95% CI: 0,58; 1,23); NS	5% vs 3% RR = 1,64 (95% CI: 0,80; 3,37); NS
Duszność	13% vs 12% RR = 1,10 (95% CI: 0,80; 1,53); NS	12% vs 5% RR = 2,59 (95% CI: 1,52; 4,43); NNH = 14 (95% CI: 9; 30)
Gorączka	9% vs 9% RR = 1,01 (95% CI: 0,69; 1,49); NS	12% vs 6% RR = 1,96 (95% CI: 1,22; 3,16); NNH = 17 (95% CI: 10; 56)
Krwimocz	8% vs 8% RR = 1,04 (95% CI: 0,70; 1,57); NS	17% vs 4% RR = 4,43 (95% CI: 2,55; 7,73); NNH = 8 (95% CI: 6; 12)
Nudności	30% vs 32% RR = 0,94 (95% CI: 0,78; 1,12); NS	34% vs 23% RR = 1,49 (95% CI: 1,18; 1,89); NNH = 9 (95% CI: 6; 21)
Wymioty	21% vs 25% RR = 0,86 (95% CI: 0,69; 1,08); NS	23% vs 10% RR = 2,21 (1,56; 3,15); NNH = 9 (6; 14)

Działanie niepożądane	Odsetek chorych z danym działaniem niepożądanym	
	Abirateron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy N = 791 vs N = 394	Kabazytaksel + kortykosteroidy vs mitoksantron + kortykosteroidy N = 371 vs N = 371
Zakażenia dróg moczowych	12% vs 7% RR = 1,62 (95% CI: 1,09; 2,43); NNH = 23 (95% CI: 14; 123); p = 0,02	7% vs 3% RR = 2,45 (95% CI: 1,25; 4,82); NNH = 24 (95% CI: 13; 84)
Zaparcie	26% vs 31% RR = 0,86 (95% CI: 0,71; 1,04); NS	20% vs 15% RR = 1,33 (95% CI: 0,98; 1,82); NS
Zgon z powodu działań niepożądanych	12% vs 15% RR = 0,80 (95% CI: 0,60; 1,09); NS	5% vs < 1% RR = 6,00 (95% CI: 1,91; 18,98); NNH = 25 (95% CI: 15; 55)
Zgon ≤ 30 dni od ostatniej dawki leku	11% vs 13% RR = 0,85 (95% CI: 0,62; 1,18); NS	5% vs 2% RR = 2,00 (95% CI: 0,93; 4,32); NS
Zmęczenie	44% vs 43% RR = 1,02 (95% CI: 0,89; 1,17); NS	37% vs 27% RR = 1,33 (95% CI: 1,08; 1,65); NNH = 11 (95% CI: 7; 41)

Ciężkie działania niepożądane oznaczają te w 3 i 4 stopniu ciężkości.

Profil bezpieczeństwa abirateronu był zbliżony do tego obserwowanego w kontroli zastosowanej dla tego leku – kortykosteroidów. W większości przypadków ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych nie różniło się statystycznie pomiędzy tymi grupami, bądź działania występowały znacznie rzadziej (ból, ciężkie bóle kończyn oraz pleców) w grupie abirateronu niż w kontroli, jedynie zakażenie dróg moczowych oraz ciężkie zakażenie dróg moczowych było obserwowane znacznie częściej w przypadku abirateronu (zdarzenia te występowały odpowiednio około 2 i 4 razy częściej niż w kontroli). Z kolei w przypadku kabazytakselu, dla którego kontrolę stanowił mitoksantron, w większości przypadków obserwowano istotnie większe ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych wobec kontroli (astenia, biegunki, bóle brzucha, zmęczenie, nudności, wymioty, duszność, gorączka, krwiomocz, zakażenia dróg moczowych) w tym działań niepożądanych 3 i 4 stopnia takich jak wymioty, nudności, bóle brzucha. W przypadku hematologicznych działań niepożądanych 3 i 4 stopnia takich jak neutropenia, trombocytopenia oraz niedokrwistość, częstość ich występowania w przypadku abirateronu były niskie, rzędu kilku procent i nie stwierdzono różnic w częstości ich występowania wobec grupy kontrolnej. Natomiast występowanie tych działań niepożądanych było generalnie wyższe (w przypadku ciężkiej neutropenii częstość występowania dochodziła do 82%) w przypadku kabazytakselu, i w porównaniu do kontroli dla tego leku (mitoksantronu) ryzyko ich wystąpienia było znacznie większe.

Ponadto ryzyko wystąpienia zgonu z powodu działań niepożądanych było około 6-krotnie większe w grupie kabazytakselu, w porównaniu do mitoksantronu, RR = 6,00 (95% CI: 1,91; 18,98); NNH = 25 (95% CI: 15; 55).

2.11 Wyniki

W wyniku przeglądu systematycznego badań wtórnych do analizy zakwalifikowano 3 aktualne przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: *Beltran 2011*, *Pagliarulo 2010* i *Sonpavde 2011*. Przeglądy te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Abirateron vs placebo - porównanie bezpośrednie

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w połączeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu i dopasowanego placebo (leczenie objawowe w połączeniu z kortykosteroidami obecnie znajduje zastosowanie u większości chorych po nieskuteczności docetakselu, ponowne zastosowanie docetakselu ograniczone jest tylko do wybranej grupy pacjentów, ponadto zarówno docetaksel jak i mitoksantron nie mają udowodnionej skuteczności klinicznej w tej populacji w ramach prób RCT) przeprowadzono na podstawie wysokiej jakości próby klinicznej z randomizacją i podwójnym zaślepieniem o liczebności 1195 chorych – *de Bono 2011*. Włączono także trzy doniesienia konferencyjne przedstawiające dodatkowe wyniki, w tym z dłuższego okresu obserwacji: *Logothetis 2011*, *Saad 2011* oraz *Scher 2011*. W publikacji pełnotekstowej przedstawiono analizę w obrębie populacji ITT (wszyscy chorzy poddani randomizacji) w momencie odnotowania 552 zgonów (69% spośród oczekiwanej liczby 797 zdarzeń). Po jej przeprowadzeniu zakończono leczenie, zniesiono zaślepienie i zaproponowano abirateron chorym z grupy kontrolnej. Uaktualnione wyniki analizy skuteczności klinicznej przeprowadzonej po wystąpieniu 775 zgonów (przed rozpoczęciem podawania abirateronu chorym z grupy kontrolnej) przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Scher 2011*.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*). Był to główny punkt końcowy w badaniu *de Bono 2011*. W okresie obserwacji o medianie 12,8 miesiąca, abirateron znamienne wydłużał przeżycie chorych w porównaniu do kontroli, wartości median OS wyniosły odpowiednio 14,8 vs 10,9 miesiąca, a ryzyko zgonu uległo zmniejszeniu o 35%: HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77), $p < 0,001$. Wynik pozostawał znamieny również po uwzględnieniu wpływu czynników stratyfikacyjnych: HR = 0,66 (95% CI: 0,55; 0,78), oraz w obrębie wyróżnionych w badaniu podgrupach chorych. W dłuższym okresie obserwacji, o medianie 20,2 miesiąca, wyniki także były istotne statystycznie HR = 0,74 (95% CI: 0,638; 0,859), $p < 0,0001$; w grupie abirateronu mediana OS wynosiła 15,8 miesiąca, a w grupie kontrolnej 11,2 miesiąca.

Przeżycie wolne od progresji (PFS, z ang. *progression-free survival*) na podstawie kryteriów radiologicznych. Abirateron istotnie wydłużał przeżycie wolne od progresji w porównaniu do kontroli: HR = 0,67 (95% CI: 0,59; 0,78), $p < 0,001$; mediana PFS wyniosła odpowiednio 5,6 vs 3,6 miesiąca.

Czas do progresji PSA (TTPP, z ang. *time to PSA progression*). Abirateron znamienne wydłużał czas do progresji PSA, mediana w grupie abirateronu wyniosła 10,2 miesięcy, a w grupie kontrolnej 6,6 miesiąca: HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,73), $p < 0,001$.

Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE, z ang. *time to first skeletal-related event*). Abirateronu w porównaniu z grupą kontrolną znamienne, o 5 miesięcy wydłużał czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, wartości odpowiednio 9,9 vs 4,9 miesiąca, $p = 0,0006$.

Odpowiedź w ocenie swoistego antygeny sterczowego (PSA, z ang. *prostate specific antigen*). Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie z abirateronem było znamienne, ponad 5-krotnie wyższe w porównaniu do kontroli (29,1% vs 5,5%): RB = 5,19 (95% CI: 3,44; 7,91), $p < 0,001$. Należy leczyć 5 chorych abirateronem w okresie o medianie 12,8 miesiąca, zamiast podawać im placebo, aby uzyskać jednego dodatkowy przypadek odpowiedzi PSA: NNT = 5 (95% CI: 4; 6).

Odpowiedź obiektywna. Prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi obiektywnej (w badaniach radiologicznych) w grupie abirateronu wyniosło 14% i było 5-krotnie większe niż w kontroli – 2,8%: RB = 5,1 (95% CI: 2,1; 12,5); NNT = 9 (95% CI: 7; 15). Wynik był istotny statystycznie, $p < 0,001$.

Odpowiedź w ocenie objawów bólowych. Paliacja objawów bólowych wystąpiła znamienne częściej u chorych w grupie abirateronu (44%) niż w grupie kontrolnej – 27%: RB = 1,65 (95% CI: 1,26; 2,19), NNT = 6 (95% CI: 4; 12), $p = 0,0002$. Podobnie, paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność także była istotnie częstsza w grupie abirateronu – 59,2% vs 38,0%: RB = 1,56 (95% CI: 1,20; 2,07), NNT = 5 (95% CI: 4; 11), $p = 0,0004$. Mediana czasu do wystąpienia paliacji objawów bólowych u chorych otrzymujących abirateron względem placebo była istotnie krótsza o 143 dni, odpowiednio 169 (95% CI: 113; 302) vs 312 (95% CI: 165; 450), $p = 0,001$. Lek skracał o 82 dni także czas do zmniejszenia wpływu bólu na codzienną aktywność, mediana TPF odpowiednio 31 (95% CI: 28; 58) vs 113 (95% CI: 82; 135) dni. Wynik był znamieny statystycznie, $p = 0,0009$.

Czas do progresji objawów bólowych. Mediana czasu do progresji nasilenia bólu (TPPI) i progresji wpływu bólu na aktywność (TPPF) była dłuższa u chorych otrzymujących ten lek w porównaniu z placebo, odpowiednio 225 (95% CI: 171; 315) vs 142 (95% CI: 91; 253) i 282 (95% CI: 225; 392) vs 139

(95% CI: 85; 197). Częstość występowania progresji nasilenia bólu była niższa w grupie abirateronu względem kontroli w poszczególnych punktów czasowych okresu obserwacji (6, 12 i 18 mies.), ale różnie były istotne statystycznie jedynie dla porównania w 18 miesiącu, odpowiednio 35% vs 46%, RR = 0,76 (95% CI: 0,61; 0,95) i NNT = 10 (95% CI: 5; 51). Ocena ryzyka wystąpienia progresji wpływu bólu na aktywność chorego była znamienna jedynie dla porównania tych grup w 6 miesiącu okresu obserwacji, odpowiednio 20% vs 31%, RR = 0,65 (95% CI: 0,44; 0,97) i NNT = 10 (95% CI: 5; 131).

Bezpieczeństwo

W badaniu *de Bono 2011* analizę bezpieczeństwa przeprowadzano w populacji chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. Dodatkowe dane dotyczące profilu bezpieczeństwa abirateronu przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Saad 2011*.

Zgony okresie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki interwencji i przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych. W okresie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki interwencji odsetek zgonów był podobny w obu grupach – 11% i 13%. U 12% chorych w grupie abirateronu i 15% z grupy kontrolnej zgony nastąpiły w wyniku działań niepożądanych (w tym 1,1% i 1,3% AEs związanych z sercem), a odpowiednio 19% i 23% chorych zakończyło leczenie z powodu działań niepożądanych. Różnice pomiędzy grupami nie były statystycznie znamienne.

Działania niepożądane ogółem. Abirateron miał dobry profil bezpieczeństwa. W obu grupach występowały głównie działania niepożądane 1. lub 2. stopnia. Do najczęstszych działań niepożądanych, występujących u 23-44% chorych, należało zmęczenie, ból pleców lub kości, zaparcia, nudności i zapalenie stawów. Jedyne istotne statystycznie różnice między grupami (abirateron vs placebo) na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano pod względem odsetka chorych raportujących zakażenie dróg moczowych (12% vs 7%): RR = 1,62 (95% CI: 1,09; 2,43), NNH = 23 (95% CI: 14; 123), p = 0,02. Natomiast znamienne mniej chorych w grupie abirateronu odczuwało dolegliwości bólowe (2% vs 5%): RR = 0,34 (95% CI: 0,17; 0,67), NNT = 32 (95% CI: 18; 88).

Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 55% chorych z grupy abirateronu i 58% chorych z grupy placebo. Ryzyko wystąpienia zwiększonej aktywności fosfatazy alkalicznej było znamienne wyższe w grupie abirateronu w porównaniu do kontroli: RR = 1,39 (95% CI: 1,04; 2,82), NNH = 20 (95% CI: 11; 177), podobnie ryzyko zakażenia dróg moczowych: RR = 4,23 (95% CI: 1,10; 16,43), NNH = 61 (95% CI: 34; 603).

Z kolei ryzyko wystąpienia bólów w kończynach oraz bólu pleców było znamienne mniejsze u chorych z grupy abirateronu, odpowiednio RR = 0,45 (95% CI: 0,24; 0,83), NNT = 36 (95% CI: 18; 159)

i RR = 0,59 (95% CI: 0,39; 0,90), NNT = 27 (95% CI: 14; 136). Wszystkie działania niepożądane 4. stopnia występowały u ≤ 1% chorych w obu grupach.

Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów były istotnie statystycznie częstsze ($p < 0,001$) w grupie abirateronu niż placebo, odpowiednio 55% vs 43%. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 1,28 (95% CI: 1,13; 1,46), a współczynnik NNH = 9 (95% CI: 6; 17) dla okresu obserwacji o medianie 12,8 miesiąca. Zatrzymanie wody w organizmie i obrzęki oraz hipokaliemia występowały istotnie częściej u chorych leczonych abirateronem (odpowiednio $p = 0,04$ i $p < 0,001$), natomiast nadciśnienie tętnicze występowało z podobną częstością w obu grupach (10% i 8%).

Redukcja dawki abirateronu lub placebo. Ogółem mediana czasu leczenia wyniosła 32,14 tygodni (zakres: 0,7-80,7) w grupie abirateronu i 15,50 tygodni (zakres: 0,6-82,3) w grupie kontrolnej. Dawkę podawanej interwencji zmniejszano istotnie częściej w grupie z abirateronem niż placebo, odpowiednio u 3,5% vs 1,3% chorych: RR = 2,79 (95% CI: 1,12; 6,96), NNH = 45 (95% CI: 25; 294). Istotnie częściej redukowano dawkę abirateronu niż placebo z powodu AEs lub toksyczności. Oszacowane ryzyko konieczności redukcji dawki prednizonu było istotnie statystycznie większe w grupie abirateronu: RR = 3,11 (95% CI: 1,14; 8,53), NNH = 47 (95% CI: 27; 292). Również w tym przypadku ryzyko konieczności redukcji dawki prednizonu z powodu AEs lub toksyczności było statystycznie znacznie większe w grupie abirateronu, RR = 6,48 (95% CI: 1,09; 38,61), NNH = 72 (95% CI: 39; 811).

Abirateron – badania obserwacyjne

Do dodatkowej oceny skuteczności i bezpieczeństwa włączono 2 odnalezione w ramach przeglądu systematycznego badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*, o łącznej liczebności 115 pacjentów.

Skuteczność kliniczna

Zmniejszenie stężenia PSA. Co najmniej 50% redukcję stężenia PSA w trakcie leczenia abirateronem obserwowano u około połowy chorych włączonych do opisywanych badań obserwacyjnych, u 43% (95% CI: 30%; 55%) i 50% chorych odpowiednio w próbach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*. Przynajmniej 30% redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowej wystąpiła u 59% chorych, a ≥ 90% redukcja, stwierdzona była u 16% pacjentów (*Efstathiou 2012*).

Czas do progresji stężenia PSA. W próbie *Danila 2010* mediana czasu do wystąpienia progresji stężenia PSA wynosiła 169 dni. Autorzy badania *Efstathiou 2012* podali informację, że częstość występo-

wania progresji według PSA stopniowo zmniejszała się w trakcie pierwszych 200 dni leczenia abirateronem.

Przeżycie całkowite (OS). Mediana OS u chorych włączonych próby *Efstathiou 2012* wynosiła 555 (95% CI: 440; 965) dni (około 18 miesięcy).

Odpowiedź radiologiczna. Stabilną chorobę stwierdzono u 59% chorych z wykonanym obrazowaniem kości oraz tkanek miękkich w badaniu *Danila 2010* oraz u 72% chorych ze scyntyografią kośćca po 6 miesiącach leczenia w próbie *Efstathiou 2012*. Częściowa odpowiedź wystąpiła u 18% chorych (*Danila 2010*), oraz łącznie u 2 pacjentów z przerzutami odpowiednio w wątrobie lub płucach i 5 pacjentów, u których były one obecne w węzłach chłonnych (*Efstathiou 2012*). Progresję choroby na podstawie oceny zmian w scyntygrafii kości stwierdzono u 19% i 41% chorych, odpowiednio w próbach *Efstathiou 2012* i *Danila 2010*, natomiast w ocenie radiologicznej tkanek miękkich progresję odnotowano u 23% pacjentów w próbie *Danila 2010*.

Zmiana statusu sprawności w ocenie ECOG. W obu włączonych badaniach obserwacyjnych obecni byli chorzy, którzy w ocenie ECOG wykazywali poprawę lub pogorszenie statusu sprawności, jak również pacjenci, u których nie zaobserwowano żadnych zmian w trakcie okresu leczenia abirateronem. Ogółem poprawę statusu sprawności w ocenie ECOG odnotowano u 16 (28%) chorych w próbie *Danila 2010*. Z kolei pogorszenie stwierdzono u 4% pacjentów. Autorzy badania *Efstathiou 2012* podali informację, że w obrębie grupy chorych wykazujących odpowiedź na terapię abirateronem i odznaczających się dłuższym czasem do wystąpienia progresji PSA (z ang. *delayed progression*) (n = 38), częstość występowania poprawy klinicznej wynosiła 66%. Natomiast u 12/14 (86%) chorych z opornością na terapię (z ang. *resistant to treatment*) obserwowano pogorszenie, a u pozostałych 2/14 (14%) nie stwierdzono zmiany statusu sprawności.

Bezpieczeństwo

Zakończenie leczenia ogółem, z powodu działań niepożądanych lub braku skuteczności. Dane dotyczące częstości przedwczesnego zakończenia leczenia przedstawili jedynie autorzy badania *Efstathiou 2012*. Ogółem odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie abirateronem w tym badaniu wynosił 86%, najczęstszą przyczyną była kliniczna progresja choroby (52%), 22% chorych zakończyło leczenie z powodu progresji radiologicznej lub progresji stężenia PSA (bez widocznej progresji klinicznej). Z powodu działań niepożądanych leczenie zakończyło 2 chorych.

Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów. U chorych w badaniach *Danila 2010* i *Efstathiou 2012* obserwowano działania niepożądane związane z podwyż-

szonym stężeniem mineralokortykoidów, takie jak zatrzymanie wody w organizmie i obrzęk, nadciśnienie tętnicze lub hipokaliemia. W próbie *Danila 2010* powyższe działania miały głównie 1. lub 2. stopień ciężkości. U żadnego chorego nie wystąpiły działania niepożądane 4. stopnia.

Poszczególne działania niepożądane. W badaniu *Danila 2010* obserwowano głównie działania niepożądane 1. lub 2. stopnia. Najczęstszym działaniem niepożądanym było zmęczenie – odnotowane u 32% chorych. Podobny odsetek chorych raportował wystąpienie nudności lub wymiotów (odpowiednio 14% i 12%). Z kolei w próbie *Efstathiou 2012* przedstawiano tylko dane dla działań niepożądanych 3. stopnia: hiperglikemia związana z leczeniem sterydami (n = 3) i zwiększona aktywność enzymów wątrobowych (n = 2). W badaniu *Danila 2010* u jednego chorego (2%) wystąpiło zmęczenie 3. stopnia ciężkości. W żadnym z badań nie odnotowano działań niepożądanych 4. stopnia.

Porównanie pośrednie abirateronu z kabazytakselem

Nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących te interwencje. Porównanie pośrednie abirateronu z kabazytakselem wykonano wykorzystując metodę metaanalizy sieciowej. Ponieważ nie odnaleziono badań porównujących kabazytaksel z terapią kortykosteroidami, która stanowiła kontrolę w badaniu oceniającym efektywność abirateronu, w porównaniu pośrednim konieczne było uwzględnienie dodatkowo porównania mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami (grupa kontrolna badania dla kabazytakselu – *TROPIC*) z samymi kortykosteroidami (*Berry 2002*, *Tannock 1996* oraz *CALGB 9182*). Porównanie pośrednie z docetakselem było niemożliwe do wykonania, ponieważ nie odnaleziono badań RCT dla tego leku w docelowej populacji chorych.

Skuteczność kliniczna

Ryzyko wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym nie różniło się pomiędzy abirateronem i kabazytakselem: HR = 1,05 (95% CI: 0,78; 1,39). Analiza wrażliwości (tylko opublikowane dane, a także dane dla podgrupy chorych po jednym schemacie chemioterapii) potwierdziła wnioski głównej analizy.

Bezpieczeństwo

Porównanie pośrednie bezpieczeństwa nie było możliwe pomiędzy dwoma lekami ze względu na ograniczenia metodologiczne, jednak zestawiono poszczególne działania niepożądane dla każdego z analizowanych leków wobec jego kontroli. W przypadku hematologicznych działań niepożądanych 3. i 4. stopnia ciężkości, takich jak neutropenia, trombocytopenia oraz niedokrwistość, częstości ich występowania w przypadku abirateronu były niskie, rzędu kilku procent i nie stwierdzono różnic w ryzyku wobec grupy kontrolnej. Natomiast występowanie tych działań niepożądanych było gene-

ralnie wyższe (w przypadku ciężkiej neutropenii częstość występowania dochodziła do 82%) w przypadku kabazytakselu, i w porównaniu do kontroli dla tego leku (mitoksantronu) ryzyko ich wystąpienia było znamienne większe, podobnie jak ryzyko zgonów z powodu działań niepożądanych.

Tabela 56. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						abirateron N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przeżycie całkowite (OS); abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	333/797 (42%)†	219/398 (55%)†	HR = 0,65 (0,54; 0,77); p < 0,001	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przeżycie całkowite (OS); abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 20,2 mc – uaktualnione dane na podstawie doniesienia konferencyjnego Scher 2011											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	797^^	398^^	HR = 0,74 (0,638; 0,859); p < 0,0001	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przeżycie wolne od progresji (PFS); abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	797	398	HR = 0,67 (0,59; 0,78); p < 0,001	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Potwierdzona odpowiedź PSA; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc ^											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	229/788 (29,1%)†	22/393 (5,5%)†	RB = 5,19 (3,44; 7,91); p < 0,001	NNT = 5 (4; 6)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do progresji PSA (TTPP); abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	797	398	HR = 0,58 (0,46; 0,73); p < 0,001	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Odpowiedź obiektywna (radiologiczna); abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	55/392 (14%)†	5/181 (2,8%)†	RB = 5,1 (2,1; 12,5); p < 0,001	NNT = 9 (7; 15)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośrednio dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						abirateron N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Paliacja objawów bólowych; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	155/349 (44,4%)†	44/163 (27,0%)†	RB = 1,65 (1,26; 2,19); p = 0,0002	NNT = 6 (4; 12)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Paliacja wpływu bólu na aktywność chorego; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc; dane z doniesienia konferencyjnego <i>Logothetis 2011</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	132/223 (59,2%)†	38/100 (38,0%)†	RB = 1,56 (1,20; 2,07); p = 0,0004	NNT = 5 (4; 11)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do progresji nasilenia bólu; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc; dane z doniesienia konferencyjnego <i>Logothetis 2011</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	282 (171; 315) [#] ; (N = 349)	142 (91; 253) [#] ; (N = 163)	p = 0,0056	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc; dane z doniesienia konferencyjnego <i>Logothetis 2011</i>											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	223;282 (225; 392) [#] ; (N = 223)	139 (85; 197) [#] ; (N = 100)	p = 0,0019	nd.	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony w czasie 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leków; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	87/791 (11%)†	51/394 (13%)†	RR = 0,85 (0,62; 1,18)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zgony w wyniku działań niepożądanych; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	95/791 (12%)†	59/394 (15%)†	RR = 0,80 (0,60; 1,09)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	150/791 (19%)†	91/394 (23%)†	RR = 0,82 (0,65; 1,04); p = 0,09	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						abirateron N	placebo N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów ogółem; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	435/791 (55%) [†]	169/394 (43%) [†]	RR = 1,28 (1,13; 1,46); p < 0,001	NNT = 9 (6; 17)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zatrzymanie wody w organizmie i obrzęk 3. stopnia; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	16/791 (2%) [†]	4/394 (1%) [†]	RR = 1,99 (0,71; 5,66)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zatrzymanie wody w organizmie i obrzęk 4. stopnia; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	2/791 (0,3%) [†]	0/394 (0%) [†]	RR = 2,49 (0,22; 27,7)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Nadciśnienie tętnicze 3. stopnia; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	10/791 (2%) [†]	1/394 (0,3%) [†]	RR = 4,98 (0,83; 30,15)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Hipokaliemia 3. stopnia; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	27/791 (3%) [†]	3/394 (1%) [†]	RR = 4,48 (1,46; 13,86)	NNH = 38 (24; 107)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Hipokaliemia 4. stopnia; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	3/791 (0,4%) [†]	0/394 (0%) [†]	RR = 3,49 (0,33; 37,26)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Leukopenia 3. i 4 stopnia; abirateron + prednizon/prednizolon vs placebo + prednizon/prednizolon; mediana obserwacji 12,8 mc – dane z doniesienia konferencyjnego Saad 2011											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	166/791 (21%) [†]	91/394 (23%) [†]	RR = 0,91 (0,73; 1,14)	NS	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

^ dodatkowa ocena stężenia PSA wykonana po upływie ≥ 4 tygodni;

^^ analiza OS wykonana w momencie odnotowania 775 zgonów łącznie w obu grupach (przed rozpoczęciem podawania abirateronu chorym z grupy kontrolnej);

† n/N (%);

25. percentyl (95% CI);
nd. nie dotyczy;
NS nieistotne statystycznie

2.12 Dyskusja

Rak gruczołu krokowego jest bardzo częstym nowotworem złośliwym (najczęstszym w populacji mężczyzn Europy oraz Stanów Zjednoczonych), w Polsce zapadalność na ten nowotwór wyniosła w 2009 roku 32,8 przypadków na 100 000 osób na rok i ciągle wzrasta. W przypadku zaawansowanej choroby najczęstszą formą leczenia jest postępowanie zachowawcze w postaci leczenia hormonalnego, polegające na eliminacji androgenów endogennych oraz blokowaniu receptorów androgenowych. Leczenie to przyczynia się do spowolnienia choroby, nie powoduje jednak wyleczenia pacjenta. W trakcie takiej terapii, po okresie poprawy, następuje progresja choroby wynikająca z niezależenia się nowotworu od androgenów (rak androgenoniezależny) oraz wystąpienie hormonooporności (rak oporny na kastrację), co wynika z możliwości wytwarzania testosteronu przez tkankę nowotworu. W takiej sytuacji kolejną opcją terapeutyczną jest chemioterapia i radioterapia przerzutów do kości. Abirateron, ze względu na mechanizm działania, jest lekiem umożliwiającym przełamanie hormonooporności raka prostaty. Lek ten wybiórczo hamuje aktywność enzymu CYP17 (o aktywności 17 α -hydroksylazy i C17,20-liazy), który jest niezbędny do biosyntezy androgenów w jądrach, nadnerczach i tkankach nowotworowych gruczołu krokowego, co blokuje zależne i niezależne od regulacji hormonalnej drogi produkcji testosteronu. W większości przypadków u chorych z rakiem opornym na kastrację, po niepowodzeniu chemioterapii (progresja choroby) jedyną opcją terapeutyczną jest leczenie objawowe i kortykosteroidy. Ponowne zastosowanie docetakselu znajduje zastosowanie tylko u części chorych, leczenie takie nie ma udowodnionej skuteczności w ramach prób RCT. Mitoksantron, który nie ma udowodnionego wpływu na przeżycie w tej populacji, stosowany jest u niewielkiego odsetka chorych. Spośród nowych leków równoległe z abirateronem zarejestrowany został kabazytaksel, dlatego poświęcono szczególną uwagę porównaniu tych interwencji.

Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami wykonano przegląd systematyczny badań klinicznych, poszukując publikacji spełniających kryteria włączenia. Kryteria te obejmowały próby kliniczne z randomizacją oraz badania obserwacyjne (z grupą kontrolną i bez) opisujące stosowanie abirateronu u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, po niepowodzeniu przynajmniej jednego schematu chemioterapii opartego na docetakselu (progresja choroby po lub w trakcie takiej terapii), w porównaniu do najlepszej opieki medycznej połączonej z leczeniem kortykosteroidami, lub do aktywnych komparatorów uwzględnianych w niniejszej analizie – kabazytakselu oraz docetakselu. W wyniku tego przeglądu odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją opisujące skuteczność i bezpieczeństwo abirateronu – *de Bono 2011*. W próbie tej abirateron podawano wraz z kortykosteroidami (prednizonem lub prednizolonem) i porównywano z kortykosteroidami (podawanymi wraz z placebo

dopasowanym do leku). Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących abirateron z wybranymi komparatorami, postanowiono wykonać porównanie pośrednie z tymi lekami, poprzez wspólny komparator. W tym celu wykonano wyszukiwanie badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo kabazytakselu i docetakselu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do samych kortykosteroidów. Odnaleziono dwa badania, które jednak nie do końca spełniały wyznaczone kryteria. Badanie *TAX327 (Tannock 2004)* oceniało efektywność docetakselu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do mitoksantronu z kortykosteroidami. Jednak populacja włączona do tego badania nie spełniała kryteriów włączenia, gdyż chorzy ci nie otrzymywali wcześniej chemioterapii opartej na docetakselu. W związku z tym badanie to ostatecznie nie zostało uwzględnione w raporcie i nie wykonano porównania pośredniego abirateronu z docetakselem. Natomiast próba *TROPIC (de Bono 2010)* przedstawiała porównanie kabazytakselu z mitoksantronem (oba podawane w skojarzeniu z kortykosteroidami). Konieczne więc było dodatkowe wyszukiwanie badań oceniających efektywność mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do samych kortykosteroidów łączących grupy kontrolne badań *de Bono 2011* i *TROPIC*, tym samym umożliwiając wykonanie porównania pośredniego. Zidentyfikowano trzy próby kliniczne przedstawiające takie porównanie: *Berry 2002*, *Tannock 1996* i *CALGB 9182 – Kantoff 1999*. Odnaleziono badania dla bezpośredniego porównania w przypadku mitoksantronu nie dotyczyły populacji z progresją po lub w trakcie chemioterapii (docetakselem), celem zamknięcia jednak sieci porównania pośredniego zostały włączone do raportu.

W przypadku badań obserwacyjnych dla abirateronu odnaleziono dwie próby bez grupy kontrolnej, *Danila 2010* i *Efstathiou 2012*.

Ponadto poszukiwano przeglądów systematycznych oceniających efektywność abirateronu, a także badań oceniających efektywność praktyczną tego leku. W celu identyfikacji dodatkowych informacji dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania abirateronu, przejrano również doniesienia konferencyjne wybranych towarzystw, a także wykonano przegląd aktualnie trwających badań w bazie *clinicaltrials.gov*. W ramach wykonanego przeglądu zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne (*Beltran 2011*, *Pagliariulo 2010* i *Sonpavde 2011*), ale nie odnaleziono badań oceniających efektywność praktyczną abirateronu. Przegląd doniesień konferencyjnych przeprowadzono dla abirateronu oraz kabazytakselu, ponieważ są to nowe leki opisane w stosunkowo nowych badaniach, dlatego spodziewano się aktualizacji wyników w formie doniesień konferencyjnych. Zarówno dla abirateronu jak i dla kabazytakselu odnaleziono uaktualnione wyniki dla punktów końcowych prezentowanych w głównych publikacjach.

Abirateron w porównaniu do standardowej terapii kortykosteroidami okazał się znamienne wydłużyć czas przeżycia całkowitego leczonych nim chorych z rakiem gruczołu krokowego, podobnie wpływał na przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas do progresji PSA. Chorzy otrzymujący ten lek uzyskiwali częściej odpowiedź na leczenie (zarówno ocenianą na podstawie stężenia PSA oraz ocenianą na podstawie obrazowania radiologicznego), niż chorzy z grupy kontrolnej. Lek charakteryzował się dobrym profilem bezpieczeństwa – działania niepożądane prowadzące do zgonu występowały z podobną częstością w obu grupach, również rzadko obserwowano działania niepożądane 3. lub 4. stopnia. Odnotowane poszczególne działania niepożądane raportowano u podobnego odsetka chorych leczonych abirateronem, co u chorych nie otrzymujących tego leku. Abirateron istotnie zwiększał jednak ryzyko wystąpienia działań niepożądanych związanych z podwyższonym stężeniem mineralokortykosteroidów (takich jak obrzęki oraz zatrzymanie wody w organizmie, a także hipokaliemia). Wynika to z faktu, iż lek ten hamuje enzym CYP17, tym samym blokując na wczesnym etapie syntezę steroidów płciowych, powodując jednocześnie wzrost produkcji na pozostałych szlakach steroidogenezy, co skutkuje zwiększeniem stężenia mineralo- oraz glikokortykosteroidów. W związku ze wzrostem stężenia wspomnianych grup hormonów (szczególnie mineralokortykosteroidów), u pacjentów stosujących taką terapię, w celu zablokowania dalszej stymulacji szlaków ich powstawania stosuje się egzogenne steroidy (np. prednizon) powodujące supresję osi podgwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. Działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykosteroidów można jednak łatwo kontrolować i z reguły nie stanowią zagrożenia dla życia chorego, [REDACTED]

Wyniki prezentowane przez autorów odnalezionych przeglądów systematycznych były zgodne z wynikami przedstawionymi w niniejszym raporcie.

Porównanie pośrednie wskazywało na podobną skuteczność abirateronu w porównaniu do kabazytakselu w wydłużaniu czasu życia leczonych chorych – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w obliczonych hazardach względnych wystąpienia zgonu pomiędzy tymi grupami. Analiza porównania pośredniego, z uwagi na sposób definicji poszczególnych punktów końcowych oraz zakres danych przedstawionych w każdym z badań była bardzo ograniczona – obliczenia wykonano jedynie dla przeżycia całkowitego, natomiast nie udało się przeprowadzić analizy bezpieczeństwa: pomimo iż część wybranych działań niepożądanych była obecna we wszystkich ramionach porównania pośredniego, wyniki obliczeń w modelu MTC nie osiągnęły zbieżności w kolejnych iteracjach i nie mogły zostać użyte jako wiarygodny rezultat. Sytuacja ta mogła być spowodowana małą liczbą zdarzeń

w niektórych ramionach uwzględnionych w modelu. Zestawiono jednak częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych oraz informacji na temat przeżycia wolnego od progresji choroby dla danych leków. Zestawienie częstości działań niepożądanych wyraźnie przemawia na niekorzyść kabazytakselu, zwłaszcza przy ocenie toksyczności hematologicznych 3 i 4 stopnia ciężkości czy zgonów z powodu działań niepożądanych.

W porównaniu pośrednim wykorzystano trzy badania RCT oceniające mitoksantron z kortykosteroidami, jednak populacja uwzględniona w tych badaniach nie odpowiadała w pełni populacji włączanej do badań oceniających abirateron i kabazytaksel. W badaniach tych uwzględniono chorych z progresją choroby pomimo terapii hormonalnej, a nie chorych z progresją po chemioterapii. Zdecydowano się jednak włączyć te badania do analizy, ponieważ były to jedyne badania umożliwiające uzupełnienie schematu zależności porównania pośredniego. Pacjenci, którzy jeszcze nie poddani byli chemioterapii generalnie powinni mieć lepsze rokowanie co potencjalnie może utrudnić porównanie pośrednie tych leków, ponieważ można spodziewać się lepszej skuteczności u tych chorych. Jednak metaanaliza danych dotyczących przeżycia całkowitego z tych trzech badań wykonana w przeglądzie systematycznym *Collins 2007* sugeruje podobny efekt terapeutyczny mitoksantronu skojarzonego z kortykosteroidami i samych kortykosteroidów (nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy tymi grupami, a wynik hazardu względnego był bliski 1). Ponadto jest mało prawdopodobnym, by w populacji chorych po chemioterapii relacje pomiędzy tymi dwoma rodzajami terapii uległy istotnym zmianom – skoro w pierwszej linii chemioterapii brak jest istotnych różnic w efektywności mitoksantronu i kortykosteroidów to to samo leczenie w drugiej linii tym bardziej nie będzie się różniło. W związku z tym wpływ tych badań na wynik porównania pośredniego abirateronu z kabazytaksem jest minimalny, więc wspomniane różnice populacyjne nie powinny zaburzać wnioskowania wynikającego z tego porównania.

W niniejszej analizie nie udało się ocenić skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w porównaniu do docetakselu z powodu braku badań RCT analizujących efektywność docetakselu w populacji chorych na raka prostaty po wcześniejszej terapii docetaksem. Należy jednak zaznaczyć, że niewielki odsetek chorych leczonych docetaksem kwalifikuje się do powtórnej terapii tym lekiem (około 1/3, *Kao 2011, Buonerba 2010*), ponieważ powtórna terapię docetaksem po docetakselu mogą otrzymać tylko chorzy z progresją choroby po zakończonej terapii tym lekiem i którzy dobrze tolerowali taką terapię (chorzy z poważnymi AEs oraz przerywający terapię z powodu AEs nie kwalifikują się), którzy uzyskali dobrą, długotrwałą odpowiedź na leczenie. Co prawda odnaleziono kilka badań obserwacyjnych prezentujących wyniki skuteczności powtórnego stosowania docetakselu wskazujące na dobre przeżycie chorych (mediana podobna do wartości uzyskanej w badaniu dla abirateronu), ale

badania te charakteryzowały się bardzo niską jakością (badania w większości retrospektywne, bez grupy kontrolnej, prowadzone w niewielkiej próbie) i oceniały docetaksel w populacji dobrze rokującej (kwalifikującej się do powtórnego leczenia docetakselem). Można więc przypuszczać, że podanie abirateronu w tej konkretnej populacji również dałoby bardzo zadowalające rezultaty, a nawet lepsze, skoro w szerszej populacji (chorzy o różnych rokowaniach) wyniki abirateronu są podobne do wyników z badań dla docetakselu na dobrze rokującej populacji. Brak jest jednak badań pozwalających zweryfikować to przypuszczenie. Ponadto abirateron w praktyce klinicznej jest stosowany w szerszej populacji niż docetaksel (zarówno u chorych z progresją po zakończonej terapii docetakselem, jak również w trakcie jej stosowania). Z tego względu docetaksel stanowiłby komparator dla abirateronu tylko dla specyficznej populacji (chorzy z dobrym rokowaniem kwalifikujący się do powtórnego leczenia docetakselem). Mając na uwadze powyższe rozważania brak porównania abirateronu z docetakselem nie stanowi istotnego ograniczenia przeprowadzonej analizy.

2.13 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- brak badań RCT bezpośrednio porównujących abirateron z innymi lekami stosowanymi w terapii raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, w szczególności z docetakselem oraz kabazytakselem uznanymi za komparatory w niniejszej analizie, co spowodowało konieczność wykonania porównania pośredniego, które samo w sobie charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością wyników;
- brak badań RCT dla docetakselu w docelowej populacji chorych (po niepowodzeniu chemioterapii z udziałem docetakselu) uniemożliwił wykonanie porównania pośredniego z abirateronem, w przypadku mitoksantronu również nie odnaleziono takich publikacji – dostępne badania we wcześniejszej linii nie wykazały wpływu tej interwencji na przeżycie całkowite, zostały uwzględnione celem zamknięcia sieci porównania pośredniego, ponadto w badaniu *Berry 2002*, oceniającym mitoksantron w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do kortykosteroidów uwzględniono chorych bez objawów klinicznych, w przeciwieństwie do pozostałych dwóch badań przedstawiających to porównanie, co jednak nie przekładało się znacząco na wyniki porównania pośredniego z uwagi na fakt, że metaanaliza tych badań dała wartość hazardu względnego zgonu zbliżoną do 1;
- w badaniach RCT przedstawiających ocenę efektywności leków będących komparatorami w porównaniu pośrednim definiowano inne punkty końcowe niż w badaniu z abirateronem, więc niemożliwe było wykonanie porównania pośredniego dla przeżycia bez progresji, a jedynie dla przeżycia całkowitego.

2.14 Wnioski końcowe

Abirateron, wybiórczy inhibitor syntezy androgenów, w skojarzeniu z prednizonem jest efektywny klinicznie w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, który uległ progresji w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Abirateron istotnie wydłuża przeżycie całkowite, przeżycie bez progresji, czas do progresji PSA, czas do wystąpienia zdarzeń dotyczących układu szkieletowego i progresji objawów bólowych oraz znamienne zwiększa prawdopodobieństwo odpowiedzi PSA, odpowiedzi obiektywnej, paliacji objawów bólowych i paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność. Lek charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, działania niepożądane głównie związane są ze zwiększonym stężeniem mineralokortykoidów.

Efektywność kliniczna abirateronu została udowodniona w prawidłowo zaprojektowanym i wiarygodnym badaniu klinicznym z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, gdzie grupę kontrolną stanowiło placebo i prednizon. Porównanie pośrednie z kabazytakselem nie wykazało różnic w skuteczności obu leków, w przypadku abirateronu zwraca natomiast uwagę korzystny profil bezpieczeństwa. Nie można porównać pośrednio abirateronu z docetakselem lub mitoksantronem w tej populacji chorych, ze względu na brak badań z randomizacją dla tych komparatorów.

Obecnie większość chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, który uległ progresji po lub w trakcie leczenia docetakselem otrzyma leczenie objawowe i kortykosteroidy; dostępne chemioterapeutyki – docetaksel lub mitoksantron – nie mają udowodnionej skuteczności w tej populacji chorych. Spośród nowych leków, posiadających wiarygodne dowody na efektywność kliniczną, abirateron w porównaniu do kabazytakselu cechuje się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa – w porównaniu do kontroli kabazytaksel zwiększa ryzyko ciężkich hematologicznych działań niepożądanych oraz zgonów z powodu działań niepożądanych.

3 Piśmiennictwo

- 27/RP/AOTM 2012** Rekomendacja nr 27/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 18 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-29-2012-octan_abirateronu/RP_27_2012_Abirateron.pdf
Data ostatniego dostępu: 03 lipca 2012 r.
- 28/RP/AOTM 2012** Rekomendacja nr 28/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 czerwca 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie kabazytakselu w leczeniu pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.
Dostępne on-line pod adresem:
http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-34-2012-kabazytaksel/RP_28_2012_kabazytaksel.pdf
Data ostatniego dostępu: 03 lipca 2012 r.
- Aestimo 2012** Załącznik do Kaczor M, Pawlik D, Werhun K, Wójcik R. Zytiga® (abirateron) w leczeniu opornego na kastrację, raka gruczołu krokowego z przerzutami, postępującego w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel. Analiza ekonomiczna. Aestimo, Kraków 2012.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM-OT-0380** Zometa (kwas zoledronowy) w leczeniu pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-0380.
- Attard 2008** Attard G, Reid AH, Yap TA, et al. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26:4563-71.
- Attard 2009** Attard G, Reid AH, A'Hern R, et al. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742-8.
- AWMSG 2012** All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Recommendation – 0612: Abiraterone (Zytiga®) February 2012. Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.wales.nhs.uk>. Data ostatniego dostępu: 10 kwietnia 2012 r.
- Barrie 1994** Barrie SE, Potter GA, Goddard PM, Haynes BP, Dowsett M, Jarman M. Pharmacology of novel steroidal inhibitors of cytochrome P450(17) alpha (17 alpha-hydroxylase/C17-20 lyase). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;50:267-73.
- Beltran 2011** Beltran H, Beer TM, Carducci MA, et al. New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. *Eur. Urol.* 2011;60(2):279-290.
- Berry 2002** Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Journal of Urology* 2002;168(6):2439-2443.
- Berthold 2008** Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242-245.
- Bianchini 2011** Bianchini D, de Bono JS. Continued targeting of androgen receptor signalling: a rational

- and efficacious therapeutic strategy in metastatic castration-resistant prostate cancer. Eur. J. Cancer. 2011;47 Suppl 3:S189–194.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. Stat Med. 2007;26(1):53-77.
- Bubley 1999** Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical Trials in Androgen-Independent Prostate Cancer: Recommendations From the Prostate-Specific Antigen Working Group. JCO. 1999;17(11):3461-3467.
- Buonerba 2010** Buonerba C, Palmieri G, Di Lorenzo G. Docetaxel rechallenge in castration-resistant prostate cancer: scientific legitimacy of common clinical practice. Eur. Urol. 2010;58(4):636–637.
- ChPL Jevtana 2012** Jevtana 60 mg, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 04.05.2012 r.
- ChPL Mitoxantrone 2002** Mitoksantrone 20 mg, roztwór do wstrzykiwań. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 27.06.2002 r.
- ChPL Taxotere 2012** Taxotere 20 mg/0,5 ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 25.06.2012 r.
- ChPL Zytiga® 2012** Zytiga® 250 mg, tabletki. Charakterystyka Produktu Leczniczego z dnia 13.06.2012 r.
- Cleeland 2009** Cleeland S. The Brief Pain Inventory. Users Guide. Dostępne on-line pod adresem <http://www.mdanderson.org/> Data ostatniego dostępu: 10 kwietnia 2012 r.
- Collins 2007** Collins R, Fenwick E, Trowman R, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. Health Technol Assess. 2007;11(2):iii–iv, xv–xviii, 1–179.
- Dadej 2002** Dadej R, Cieśliński P, Kwias Z. Rak stercza. Współczesna Onkologia 2002;6(2):108-116.
- Danila 2010** Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2010;28:1496-501.
- Daut 1983** Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. Pain. 1983;17:197-210.
- de Bono 2010** De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, MacKenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. The Lancet 2010;376(9747):1147-1154.
- de Bono 2010a** De Bono J, Logothetis CJ, Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus low dose prednisone improves overall survival in patients with metastatic castration resistant prostate cancer who have progressed after docetaxel based chemotherapy: results of COU-AA-301, a randomized double blind placebo-controlled phase III study [abstract LBA5]. Abstract presented at: European Society for Medical Oncology Congress; October 8-12, 2010; Milan, Italy.
- de Bono 2011** De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman Jr OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. New England Journal of Medicine. 2011;364(21):1995-2005.
- Didkowska 2009** Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
- DMA 2012** <http://medicinpriser.dk/> Data ostatniego dostępu: 10 kwietnia 2012 r.

- EAU 2012** Heidenreich A. (red.), Bastian P.J., Bellmunt J., Bolla M., Joniau S., Mason M.D., Matveev V., Mottet N., van der Kwast T.H., Wiegel T., Zattoni F. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology aktualizacja luty 2012. Dostępne online pod adresem: <http://www.uroweb.org/> Data ostatniego dostępu: 31 maja 2012 r.
- Efstathiou 2012** Efstathiou, Eleni, Mark Titus, Dimitra Tsavachidou, Vassiliki Tzelepi, Sijin Wen, Anh Hoang, Arturo Molina, et al. „Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone”. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 30, nr. 6 (luty 20, 2012): 637-643.
- EMA 2012** http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/02321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Data ostatniego dostępu: 03.07.2012 r.
- EudraVigilance 2012** <http://www.adrreports.eu/dashboards/20120605/substance/ABIRATERONE.pdf>. Data ostatniego dostępu: 03.07.2012 r.
- FDA 2011** http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202379lbl.pdf?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=zytiga&utm_content=3. Data ostatniego dostępu: 03.07.2012 r.
- FDA 2011a** http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm253139.htm?utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=abiraterone%20safety&utm_content=3. Data ostatniego dostępu: 03.07.2012 r.
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:1106-1110.
- Harris 2007** Harris K, Li K, Flynn C, Chow E. Worst, average or current pain in the Brief Pain Inventory: which should be used to calculate the response to palliative radiotherapy in patients with bone metastases? Clin Oncol (R Coll Radiol). 2007;19:523-7.
- HAS 2012** Commission De La Transparence. Avis 29 lutego 2012. Zytiga 250 Mg, Comprimé Flacon De 120 Comprimés.
- Hawkins 2009** Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. Value Health. 2009;12(6):996-1003.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12.
- Kantoff 1999** Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol 1999;17(8):2506-2513.
- Kao 2011** Kao SC, Hovey E, Marx G. Second-line therapy for castrate-resistant prostate cancer: A literature review. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2011;7(3):212-223.
- Krzakowski 2011** Rozdział „Leczenie nowotworów” z podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.” pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika; Medycyna Praktyczna; Kraków, 2011; 2059-2083.
- Krzemieniecki 2011** Rozdział „Rak gruczołu krokowego” z podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011.” pod redakcją prof. dr. hab. Andrzeja Szczeklika; Medycyna Praktyczna; Kraków, 2011; 2093-2096.
- Logothetis 2011** Logothetis C, de Bono JS, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): Results from the COU-AA-301 phase III study. Journal of Clinical Oncology 2011;29(15 Suppl.), abstract no. 4520.
- Lu 2004** Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med. 2004;23(20):3105-3124.
- Matuszewski 2003** Matuszewski M, Matuszewska K, Jassem J. Leczenie operacyjne raka gruczołu krokowego. Współczesna Onkologia 2003;7(3):171-175.

- Milecki 2008** Milecki P. Kinytyka zmian stężenia swoistego antygeny dla prostaty (PSADT i PSAV) jako czynnik prognostyczny w raku stercza. Współczesna Onkologia 2008;12(8):354-362.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją.
- MZ 2012/49** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 czerwca 2012r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. DZ. URZ. Min. Zdr. 2012.49 Ogłoszony: 2012-06-28
dostępne on-line pod adresem:
<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html;jsessionid=CBA8053226EB027B3FB024418B9C0186?year=2012&act=49>
data ostatniego dostępu: 02 lipca 2012 roku
- NCCN 2012** NCCN CLinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 3.2012. NCCN.org.
- NFZ 26/2012/DGL** Zarządzenie Nr 26/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.
Dostępne on-line pod adresem:
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4910>
Data ostatniego dostępu: 02 lipca 2012 r.
- NFZ 28/2012/DGL** Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4912>
Data ostatniego dostępu: 02 lipca 2012 r.
- NFZ 34/2012/DGL** Zarządzenie Nr 34/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 czerwca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia
Dostępne on-line pod adresem:
<http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4962>
Data ostatniego dostępu: 02 lipca 2012 r.
- NFZ 59/2011/DGL** Zarządzenie Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.
Dostępne on-line pod adresem:
<http://nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=12&artnr=4622>
Data ostatniego dostępu: 02 lipca 2012 r.
- NICE 2012** Final appraisal determination – Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Dostępne on-line pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/>. Data ostatniego dostępu: 16 maja 2012 r.
- NICE 2012a** Quality assessment for Case Series – dostępne on-line pod adresem:
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10919/29075/29075.pdf> Data ostatniego dostępu: 17 maja 2012 r.
- NICE 2012b** NICE technology appraisal guidance 255. Cabazitaxel for hormone refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NICE, maj 2012. Dostępne on-line pod adresem: <http://guidance.nice.org.uk/> Data ostatniego dostępu: 17 maja 2012 r.

- NIH 2006** National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Prostate Enlargement: Benign Prostatic Hyperplasia. Dostępne online pod adresem: <http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/pdf/ProstateEnlargement.pdf>. Data ostatniego dostępu: 14 marca 2011 r.
- O'Donnell 2004** O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, et al. Hormonal impact of the 17alpha-hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2317-25.
- Oken 1982** Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
- Oudard 2010** Oudard SM, De Bono JS, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Shen L, Gupta S, Sartor AO. Cabazitaxel plus prednisone/prednisolone significantly increases overall survival compared to mitoxantrone plus prednisone/prednisolone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with docetaxel: final results with updated overall survival of a multinational phase III trial (TROPIC). *Annals of Oncology* 2010;21(Suppl. 8):viii272, abstract no. 871PD.
- Pagliariulo 2010** Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur. Urol.* 2012;61(1):11-25.
- PBAC 2012** March 2012 PBAC meeting outcomes – Positive Recommendations. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.health.gov.au/>. Data ostatniego dostępu: 31 maja 2012 r.
- PUO 2011** Borówka A, Fijuth J, Potemski P. Rak gruczołu krokowego. W: „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2011.
- Reid 2010** Reid AH, Attard G, Danila DC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol* 2010;28:1489-95.
- Ryan 2010** Ryan CJ, Smith MR, Fong L, et al. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. *J Clin Oncol* 2010;28:1481-8.
- Rzyman 2008** Rzyman W. Rak płuca. *Forum medycyny rodzinnej.* 2008;2(6):407-419.
- Saad 2011** Saad F, de Bono, Haqq CM, et al. Abiraterone Acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile, improves survival and produces PSA and radiographic responses in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled, phase III study. *AUA Annual Meeting* 14-19 May 2011, abstract no. 705.
- Schaafsma 1994** Schaafsma J, Osoba D. The Karnofsky Performance Status Scale re-examined: a cross-validation with the EORTC-C30. *Qual Life Res* 1994;3(6):413-424.
- Scher 2008** Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *JCO.* 2008;26(7):1148-1159.
- Scher 2011** Scher HI, Heller G, Molina A, et al. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(18 Suppl.), abstract no. LBA4517.
- Siedlecki 2007** Siedlecki P. Wprowadzenie do aktualnych zagadnień postępowania w raku gruczołu krokowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007;3(2):52-55.
- SMC 2012** Abiraterone (Zytiga) for the treatment of mCRPC in adult men whose disease has progressed on or after a docetaxel-based chemotherapy regimen. *SMC* 764/12. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.scottishmedicines.org.uk>. Data ostatniego dostępu: 10 kwietnia 2012 r.
- Sonpavde 2011** Sonpavde G, Attard G, Bellmunt J, et al. The role of abiraterone acetate in the man-

agement of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur. Urol. 2011;60(2):270-278.

- Tannock 1996** Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14(6):1756-1764.
- Tannock 2004** Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. New England Journal of Medicine 2004;351(15):1502-1512.
- Terlikiewicz 2006** Terlikiewicz J, Makarewicz R, Lebioda A, Wronczewska A, Kabacińska R, Zuchora A. Ocena objętości gruczołu krokowego przy użyciu TRUS i NMR u chorych na raka stercza. Współczesna Onkologia 2006;10(9):459-463.
- Therasse 2000** Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst. 2000;92:205-16.
- Wells 2009** Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Załączniki

Rozdział

IV

4.1 Opisy komparatorów

4.1.1 Opis komparatora – Taxotere® (docetaksel)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 25 czerwca 2012 roku (*ChPL Taxotere 2012*).

4.1.1.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Aventis Pharma S.A., 20 avenue Raymond Aron, 92165 Antony Cedex, Francja.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/95/002/001, EU/1/95/002/002, EU/1/95/002/003, EU/1/95/002/004, EU/1/95/002/005.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu/data przedłużenia dopuszczenia do obrotu: 27.11.1995/27.11.2005.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego: 25.06.2012.

4.1.1.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Taksoidy.

4.1.1.3 Kod ATC

L01CD 02.

4.1.1.4 Dostępne preparaty

Taxotere 20 mg/0,5 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Taxotere 80 mg/2 ml koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

Taxotere 20 mg/1 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Taxotere 80 mg/4 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Taxotere 160 mg/8 ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

4.1.1.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym, działającym poprzez pobudzenie łączenia tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Wykazano *in vitro*, że docetaksel przerywa w komórkach sieć mikrotubularną, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Wykazano *in vitro* w testach na klonogenność, że docetaksel działa cytotoksycznie na komórki mysich i ludzkich różnych linii nowotworowych, również na komórki pochodzące ze świeżo usuniętych guzów nowotworowych u ludzi. Docetaksel osiąga duże stężenia wewnątrzkomórkowe i utrzymuje się w komórkach przez dłuższy czas. Dodatkowo wykazano, że docetaksel jest aktywny w wielu, ale nie we wszystkich, liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen oporności wielolekowej. *In vivo* aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek ma szerokie spektrum doświadczalnie stwierdzonej aktywności przeciwnowotworowej w zaawansowanych wszczepach linii nowotworów mysich bądź ludzkich *in vivo*.

Wchłanianie

Farmakokinetykę docetakselu oceniano w badaniach I fazy, w których pacjentom z rakiem podawano lek w dawce 20-115 mg/m² pc. Profil kinetyczny docetakselu nie zależy od wielkości dawki i odpowiada farmakodynamicznemu modelowi trójkompartamentowemu z okresami półtrwania w fazach α , β i γ wynoszącymi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 godziny. Długi okres trwania fazy późnej wynika częściowo ze względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego.

Dystrybucja

Po podaniu dawki 100 mg/m² pc. w 1-godzinnym wlewie dożylnym średnie maksymalne stężenie w surowicy wynosiło 3,7 μ g/ml, a wartość AUC – 4,6 h* μ g/ml. Klirens całkowity wynosił średnio 21 l/h/m² pc., a objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym – średnio 113 l. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi pacjentami wynosiły około 50%. Docetaksel wiąże się w ponad 95% z białkami osocza.

Eliminacja

U trzech pacjentów z rakiem przeprowadzono badania stosując docetaksel znakowany węglem ^{14}C . Docetaksel był metabolizowany z udziałem cytochromu P-450 poprzez utlenianie tert-butylovych grup estrowych, a następnie w ciągu 7 dni wydalany, zarówno w moczu, jak i z kałem. W moczu i w kale wykrywano odpowiednio 6% i 75% radioaktywności. Około 80% substancji radioaktywnej stwierdzonej w kale zostało wydalone w ciągu pierwszych 48 godzin w postaci nieaktywnych metabolitów (jednego głównego i trzech innych) oraz w bardzo małych ilościach w postaci niezmienionego produktu leczniczego.

Specjalne grupy pacjentów

Wiek i płeć

Analiza populacyjna farmakokinetyki docetakselu została przeprowadzona w grupie 577 pacjentów. Uzyskane w tej grupie badanych parametry farmakokinetyczne, były bardzo zbliżone do parametrów uzyskanych w czasie badań I fazy. Wiek i płeć pacjentów nie miały wpływu na farmakokinetykę docetakselu.

Zaburzenia czynności wątroby

U niewielkiej liczby pacjentów ($n = 23$), u których wyniki badań biochemicznych wskazywały na niewielką lub umiarkowaną niewydolność wątroby (AlAT i AspAT $\geq 1,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy i fosfataza zasadowa $\geq 2,5$ -krotnej wartości górnej granicy normy), klirens całkowity leku był zmniejszony średnio o 27%.

Zatrzymanie płynów

Klirens docetakselu nie różnił się u pacjentów z niewielkim lub umiarkowanym zatrzymaniem płynów. Brak danych dotyczących pacjentów z ciężkim zatrzymaniem płynów.

Leczenie skojarzone

Doksorubicyna

W przypadku stosowania docetakselu w chemioterapii skojarzonej z doksorubicyną, docetaksel nie wpływał na klirens doksorubicyny oraz na stężenie doksorubicynolu (metabolitu doksorubicyny) w surowicy. Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków.

Kapecytabina

Badanie I fazy, w którym oceniano wpływ kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu i wpływ docetakselu na farmakokinetykę kapecytabiny, nie wykazało wpływu kapecytabiny na farmakokinetykę docetakselu (C_{max} i AUC) oraz wpływu docetakselu na farmakokinetykę istotnego metabolitu kapecytabiny 5'-DFUR.

Cisplatyna

Klirens docetakselu w leczeniu skojarzonym z cisplatyną był podobny do obserwowanego w monoterapii. Profil farmakokinetyczny cisplatyny podawanej zaraz po wlewie dożylnym docetakselu jest podobny do obserwowanego podczas stosowania samej cisplatyny.

Cisplatyna i 5-fluorouracyl

Podczas jednoczesnego podawania docetakselu, cisplatyny i 5-fluorouracylu w grupie 12 pacjentów z guzami litymi nie stwierdzono zmiany właściwości farmakokinetycznych poszczególnych produktów leczniczych.

Prednizon i deksametazon

U 42 pacjentów badano wpływ prednizonu na farmakokinetykę docetakselu, podawanego ze standardową premedykacją deksametazonem. Nie obserwowano wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

4.1.1.6 Wskazania

Rak piersi

Taxotere w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z:

- operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych;
- operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych.

Leczenie uzupełniające u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi bez przerzutów do węzłów chłonnych powinno być ograniczone do pacjentów kwalifikujących się do otrzymania chemioterapii zgodnie z międzynarodowymi kryteriami dotyczącymi leczenia wczesnego raka piersi.

Taxotere w skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

Taxotere w monoterapii jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanych leków cytotoksycznych. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny lub lek alkilujący.

Taxotere w połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

Taxotere w skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

Taxotere jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.

Taxotere w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego

Taxotere w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczołakorak żołądka

Taxotere w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi

Taxotere w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

4.1.1.7 Dawkowanie i sposób podawania

Docetaksel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.

Zalecana dawka

W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.

W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon lub prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Docetaksel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.

Rak piersi

W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce 500 mg/m² pc, co 3 tygodnie, przez 6 cykli (schemat leczenia TAC) (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W badaniach głównych po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była

dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała – patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Rak gruczołu krokowego

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę.

Gruczolakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1. dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy (patrz także: Dostosowanie dawki w trakcie leczenia).

Rak głowy i szyi

Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF

w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w badaniach klinicznych TAX 323 i TAX 324 otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

- Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323). Zalecana dawka leku docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (z ang. SCCHN) wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ W pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce $750 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.
- Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324). W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (z ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

Zmiany dawek cisplatyny oraz 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia

Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi $\geq 1500 \text{ komórek/mm}^3$.

U pacjentów, u których podczas leczenia docetakselem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów $< 500 \text{ komórek/mm}^3$ przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ i (lub) z $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ do $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do $60 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Leczenie uzupełniające w raku piersi

U pacjentów otrzymujących docetaksel, dokсорubicynę i cyklofosfamid (TAC) w leczeniu uzupełniającym raka piersi, należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF.

U pacjentów, u których wystąpiła gorączka neutropeniczna i (lub) zakażenie z neutropenią, należy zmniejszyć dawkę docetakselu do 60 mg/m² pc. we wszystkich kolejnych cyklach. U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła < 25 000 komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę leku do 65 mg/m² pc. Dostosowanie dawki cisplatyny – patrz odpowiednie charakterystyki produktu leczniczego.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną

- Modyfikacja dawki kapecytabiny – patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności, który utrzymywał się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksel/kapecytabina, należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi.
- U pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz pierwszy 3. stopień toksyczności, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m² pc.
- W przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu.

Dostosowanie dawki trastuzumabu, patrz: charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem

W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc.

Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm³ i płytek do > 100 000 komórek/mm³. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy całkowicie zakończyć stosowanie docetakselu.

Poniższa tabela przedstawia zalecane modyfikacje dawki w przypadku wystąpienia objawów toksyczności u pacjentów przyjmujących docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem (5-FU):

Objawy toksyczności	Dostosowywanie dawki
Biegunka 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Biegunka 4. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawki docetakselu i 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać terapię.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 3. stopnia	Pierwszy epizod: zmniejszyć dawkę 5-FU o 20%. Drugi epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Trzeci epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.
Zapalenie jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej 4. stopnia	Pierwszy epizod: przerwać jedynie podawanie 5-FU we wszystkich kolejnych cyklach. Drugi epizod: zmniejszyć dawkę docetakselu o 20%.

Informacje na temat dostosowania dawki cisplatyny i 5-fluorouracylu patrz charakterystyki tych produktów leczniczych.

W głównych badaniach klinicznych SCCHN, u pacjentów z neutropenią z powikłaniami (w tym neutropenią utrzymującą się długo, z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem), zaleca się stosowanie G-CSF w celu uzyskania najlepszego działania ochronnego (np. w dobach 6 – 15), we wszystkich kolejnych cyklach.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej [AlAT i (lub) AspAT] w surowicy krwi > 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy > 2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. U pacjentów ze zwiększo-

nym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AIAT i AspAT) > 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i lek należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) > 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej > 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny > GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Taxotere w leczeniu raka nosogardzieli u dzieci w wieku od 1. miesiąca życia do poniżej 18 lat.

Stosowanie produktu leczniczego Taxotere u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuc, rak gruczołu krokowego, gruczolakorak żołądka i rak głowy i szyi, wyłączając mało zróżnicowanego raka nosogardzieli typu II i III.

Pacjenci w podeszłym wieku

Z analizy populacyjnych danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej (patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę).

4.1.1.8 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z liczbą neutrofilów < 1 500 komórek/mm³ oznaczoną przed rozpoczęciem podawania leku.

Pacjenci z ciężką niewydolnością wątroby.

Obowiązują także przeciwwskazania do stosowania innych produktów leczniczych, podawanych w leczeniu skojarzonym z docetakselem.

4.1.1.9 *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

W przypadku raka piersi i niedrobnokomórkowego raka płuc, premedykacja składająca się z kortykosteroidów o ile nie są przeciwwskazane, np. deksametazon w dawce 16 mg/dobę (dawka 8 mg 2 razy na dobę) podawany doustnie przez 3 dni zaczynając od 1 dnia poprzedzającego podanie docetakselu, może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz nasilenie reakcji nadwrażliwości. W przypadku raka gruczołu krokowego premedykację stanowi doustne podanie 8 mg deksametazonu, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.

Układ krwiotwórczy

Neutropenia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym po podaniu docetakselu. Najmniejsza liczba neutrofilów występowała po około 7 dniach od rozpoczęcia leczenia, ale okres ten może być krótszy u pacjentów uprzednio intensywnie leczonych chemioterapią. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częste wykonywanie badania morfologii krwi. Kolejnego cyklu leczenia docetakselem nie należy stosować, dopóki liczba neutrofilów nie osiągnie wartości $\geq 1\,500$ komórek/mm³.

W przypadku ciężkiej neutropenii (< 500 komórek/mm³ przez 7 dni lub dłużej) podczas leczenia docetakselem zalecane jest zmniejszenie dawki leku w kolejnych cyklach leczenia lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego.

Częstość występowania gorączki neutropenicznej i zakażenia z neutropenią była mniejsza wśród pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem, w sytuacji, gdy podawano im profilaktycznie G-CSF. Pacjenci leczeni docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem (z ang. TCF) powinni otrzymywać profilaktycznie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TCF powinni być ściśle monitorowani.

U pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC), częstość występowania gorączki neutropenicznej i (lub) zakażenia z neutropenią była mniejsza, gdy pacjenci otrzymywali pierwotną profilaktykę z zastosowaniem G-CSF. U pacjentów z rakiem piersi, otrzymujących leczenie uzupełniające schematem TAC, należy rozważyć zastosowanie pierwotnej profilaktyki G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka neutropenii z powikłaniami (gorączka neutropeniczna, przedłużająca się neutropenia lub zakażenie z neutropenią). Pacjenci otrzymujący schemat leczenia TAC powinni być ściśle monitorowani.

Reakcje nadwrażliwości

Należy dokładnie obserwować, czy u pacjenta nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego lub drugiego wlewu dożylnego. Reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego docetakselu. Z tego powodu lek można podawać wyłącznie wtedy, gdy dysponuje się odpowiednim wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia niedociśnienia lub skurczu oskrzeli.

Jeśli wystąpią objawy nadwrażliwości o niewielkim nasileniu takie jak zaczerwienienie lub miejscowe odczyny skórne, nie jest konieczne przerwanie leczenia docetakselem. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu.

Reakcje skórne

Obserwowano występowanie miejscowego rumienia kończyn (dłoni i podeszew stóp) z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem. Stwierdzano ciężkie reakcje w postaci wykwitów skórnych poprzedzających złuszczenie, które prowadziły do przerwania lub zaprzestania leczenia docetakselem.

Zatrzymanie płynów

Należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów takie jak wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów leczonych docetakselem w monoterapii w dawce 100 mg/m² pc., u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz [AlAT i (lub) AspAT] powyżej 1,5-krotnej wartości GGN jednocześnie ze zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej - powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych reakcji niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, zagrażające życiu krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, trombocytopenia, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u pacjentów, u których występuje zwiększenie wartości wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia.

U chorych ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy powyżej GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AlAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej powyżej 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i nie należy stosować docetakselu, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatiną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT lub AspAT) powyżej 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej powyżej 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny powyżej GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane.

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Układ nerwowy

W przypadku wystąpienia objawów ciężkich zaburzeń obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku.

Kardiotoksyczność

U pacjentów otrzymujących docetaksel w połączeniu z trastuzumabem, szczególnie po zastosowaniu chemioterapii zawierającej antracykliny (doksorubicyna lub epirubicyna), obserwowano niewydolność serca. Może ona mieć umiarkowany lub ciężki przebieg i związana była z przypadkami zgonu.

Pacjentów będących kandydatami do leczenia skojarzonego docetaksel z trastuzumabem należy poddać podstawowej ocenie kardiologicznej. U pacjentów leczonych takim schematem, należy oceniać następnie w trakcie leczenia czynność serca (np. co trzy miesiące), tak aby wykryć ewentualnie rozwijające się zaburzenia czynności serca. Więcej szczegółów, patrz charakterystyka produktu leczniczego trastuzumabu.

Inne

W trakcie leczenia docetakselem kobiety i mężczyźni muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji oraz dodatkowo mężczyźni, przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Dodatkowe ostrzeżenia dotyczące stosowania w leczeniu uzupełniającym w raku piersi

Neutropenia powikłana

U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana (przedłużająca się neutropenia z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem) należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki leku.

Reakcje żołądkowo-jelitowe

Wczesne objawy takie jak ból brzucha i tkliwość, gorączka, biegunka z neutropenią i bez neutropenii, mogą być wczesnymi objawami ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej. Dlatego należy je monitorować i wdrożyć szybko odpowiednie leczenie.

Zastoinowa niewydolność serca (CHF, z ang. Congestive heart failure)

Pacjentów należy monitorować podczas leczenia i w okresie obserwacji po leczeniu w zakresie objawów zastoinowej niewydolności serca. U pacjentów z rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych leczonych schematem TAC, ryzyko CHF było większe w pierwszym roku po zakończeniu leczenia.

Białaczka

W grupie pacjentek leczonych schematem docetaksel z doksorubicyną i cyklofosfamidem (TAC) ryzyko opóźnionej mielodysplazji lub białaczki szpikowej wymaga wykonywania kontrolnych testów hematologicznych.

Pacjenci z liczbą węzłów zajętych 4+

Ponieważ korzyść w przeżyciu bez nawrotu choroby (DFS) oraz całkowitym czasie przeżycia (OS) obserwowana u pacjentów z liczbą węzłów zajętych 4+ nie była istotna statystycznie, pozytywny współczynnik korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów 4+ leczonych schematem TAC nie został całkowicie wykazany w końcowej analizie.

Pacjenci w podeszłym wieku

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania docetakselu w połączeniu z dokсорubicyną i cyklofosfamidem u pacjentów w wieku > 70 lat.

W badaniu raka gruczołu krokowego, wśród 333 pacjentów przyjmujących docetaksel co trzy tygodnie, 209 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej i 68 pacjentów w wieku powyżej 75 lat. U pacjentów leczonych docetakselem co trzy tygodnie przypadki zmian w obrębie paznokci występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 65 lat i powyżej niż u pacjentów młodszych. Przypadki gorączki, biegunki, jadłowstrętu i obrzęków obwodowych występowały z częstością o $\geq 10\%$ większą u pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej niż u pacjentów w wieku 65 lat.

Wśród 300 pacjentów leczonych docetakselem w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem z powodu raka żołądka (w tym 221 pacjentów w części badania należącym do III fazy oraz 79 pacjentów w części badania należącym do II fazy), 74 pacjentów było w wieku 65 lat lub powyżej, a 4 pacjentów w wieku 75 lat lub powyżej. Częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych była większa wśród pacjentów w wieku podeszłym, w porównaniu do osób młodszych. Częstość występowania następujących rodzajów zdarzeń niepożądanych (wszystkich stopni) wynosiła $\geq 10\%$ wśród pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej, w porównaniu z młodszymi pacjentami: letarg, zapalenie jamy ustnej, neutropenia z zakażeniem. Należy ściśle monitorować pacjentów w wieku podeszłym, leczonych z zastosowaniem schematu TCF.

4.1.1.10 *Wpływ na płodność, ciążę i laktację*

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u kobiet w ciąży. Stwierdzono, że docetaksel jest embriotoksyczny i fetotoksyczny u królików i szczurów oraz wpływa na zmniejszenie płodności u szczurów. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, docetaksel stosowany u kobiet ciężarnych może spowodować uszkodzenie płodu. Dlatego też docetakselu nie wolno stosować w ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga jego podawania.

Kobiety w wieku rozrodczym otrzymujące docetaksel należy poinformować o konieczności zapobiegania ciąży i zobowiązać do natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego leczenie o zajściu w ciążę.

Karmienie piersią

Docetaksel jest substancją lipofilną, lecz nie uzyskano potwierdzenia, czy jest wydzielany z mlekiem matki. Ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych u dziecka, należy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia docetakselem.

Płodność

Podczas leczenia należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że docetaksel wykazuje działanie genotoksyczne i może zmieniać płodność u mężczyzn.

Dlatego zaleca się, aby mężczyźni otrzymujący docetaksel nie płodzili dzieci w trakcie i do 6 miesięcy po okresie leczenia oraz przed rozpoczęciem leczenia powinni uzyskać poradę w sprawie przechowania swojego nasienia.

4.1.1.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania *in vitro* wykazały, że metabolizm docetakselu może być zmieniony przez jednoczesne podawanie leków, które indukują lub hamują aktywność cytochromu P450-3A lub są przez niego metabolizowane (i mogą hamować kompetycyjnie aktywność enzymu), takich jak cyklosporyna, terfenadyna, ketokonazol, erytromycyna i troleandomycyna. Dlatego też należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi produktami leczniczymi, z uwagi na ryzyko wystąpienia interakcji pomiędzy nimi.

Docetaksel wiąże się silnie z białkami (powyżej 95%). Brak udokumentowanych badań dotyczących interakcji docetakselu z innymi produktami leczniczymi w warunkach *in vivo*, jakkolwiek interakcje takie są możliwe. Badania *in vitro* wykazały, że interakcje z środkami silnie wiążącymi się z białkami, takimi jak: erytromycyna, difenhydramina, propranolol, propafenon, fenytoina, salicylany, sulfametoksazol oraz walproinian sodu nie wpływają na stopień wiązania docetakselu z białkami. Także dekсамetazon nie wpływa na wiązanie docetakselu z białkami. Docetaksel nie wpływa na stopień wiązania digoksyny.

Jednoczesne stosowanie docetakselu, doksorubicyny i cyklofosfamidu nie wpływa na farmakokinetykę podawanych leków. Ograniczone dane z pojedynczego niekontrolowanego badania wykazały możliwość występowania interakcji pomiędzy docetakselem i karboplatyną. Klirens karboplatyny był oko-

to 50% większy po podawaniu w leczeniu skojarzonym z docetakselem w porównaniu z wartościami opisanymi uprzednio dla karboplatyny podawanej w monoterapii.

Badano farmakokinetykę docetakselu u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, którym podawano prednizon. Docetaksel jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4, a prednizon jest lekiem o znanym działaniu indukującym aktywność izoenzymu CYP3A4. Nie zaobserwowano statystycznie znamiennego wpływu prednizonu na farmakokinetykę docetakselu.

Zgłaszano kliniczne przypadki zwiększonej toksyczności docetakselu podczas jednoczesnego stosowania z rytonawirem. Mechanizm tej interakcji oparty jest na hamowaniu przez rytonawir CYP3A4, głównego izoenzymu biorącego udział w metabolizmie docetakselu. Na podstawie ekstrapolacji wyników badania farmakokinetycznego z zastosowaniem ketokonazolu u 7 pacjentów, należy rozważyć zmniejszenie dawki docetakselu o 50% u pacjentów wymagających jednoczesnego podania silnego inhibitora CYP3A4, takiego jak: azolowe leki przeciwgrzybicze, rytonawir i niektóre antybiotyki makrolidowe (klarytromycyna, erytromycyna).

4.1.1.12 *Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn*

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.1.2 Opis komparatora – Jevtana® (kabazytaksel)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 4 maja 2012 roku (*ChPL Jevtana 2012*).

4.1.2.1 Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: SANOFI, avenue de France 174, F - 75013 Paris, Francja.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/11/676/001.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 17 marzec 2011.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 4 maja 2012.

4.1.2.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwnowotworowe, Taksany.

4.1.2.3 Kod ATC

Jeszcze nie przydzielony.

4.1.2.4 Dostępne preparaty

Jevtana 60 mg koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.

4.1.2.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Kabazytaksel jest lekiem przeciwnowotworowym działającym przez zakłócenie sieci połączeń mikrotubul w komórkach. Kabazytaksel wiąże się z tubuliną i pobudza proces odkładania się tubuliny do mikrotubul, hamując równocześnie ich rozpad. Prowadzi to do stabilizacji mikrotubul, co powoduje zahamowanie mitotycznych i interfazowych podziałów komórki.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Kabazytaksel wykazuje szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego przeciwko zaawansowanym nowotworom ludzkim wszczepionym myszom. Kabazytaksel wykazuje aktywność wobec no-

wotworów podatnych na działanie docetakselu. Ponadto, kabazytaksel wykazuje aktywność w modelach nowotworów niewrażliwych na chemioterapię zawierającą docetaksel.

Wchłanianie

Po 1-godzinym wlewie dożylnym kabazytakselu w dawce 25 mg/m² pc. u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (n = 67), C_{max} wynosiło 226 ng/ml [współczynnik zmienności (z ang. CV, *Coefficient of Variation*): 107%] i wartość ta została osiągnięta pod koniec trwania 1-godzinnego wlewu (t_{max}). Średnia wartość AUC wynosiła 991 ng·h/ml (CV: 34%).

Nie obserwowano większych odchyłeń od proporcjonalności dawki w zakresie dawek od 10 do 30 mg/m² pc. u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami litymi (n = 126).

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie równowagi (V_{ss}) wynosiła 4870 l (2640 l/m² pc. dla pacjenta z medianą powierzchni ciała 1,84 m²).

W warunkach *in vitro*, wiązanie kabazytakselu z ludzkimi białkami surowicy wynosiło 89-92% i proces ten nie osiągnął stanu wysycenia do 50 000 ng/ml, co odpowiada najwyższemu stężeniu odnotowanemu w badaniach klinicznych. Kabazytaksel wiąże się głównie z ludzkimi albuminami surowicy (82,0%) i lipoproteinami (87,9% dla HDL, 69,8% dla LDL i 55,8% dla VLDL).

Współczynnik stężenia we krwi i osoczu w badaniach *in vitro* w ludzkiej krwi wahał się od 0,90 do 0,99, co wskazuje na równomierną dystrybucję kabazytakselu we krwi i osoczu.

Metabolizm

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie (> 95%), głównie za pośrednictwem izoenzymu CYP3A4 (80 do 90%). Kabazytaksel jest głównym związkiem krążącym w osoczu u ludzi. W osoczu stwierdzono obecność 7 metabolitów (w tym 3 aktywne metabolity powstałe w wyniku O-demetylacji), z których główny stanowił 5% wpływu substancji czynnej na organizm. Około 20 metabolitów kabazytakselu jest wydalanych u ludzi z moczem i kałem.

Badania *in vitro* wskazują, że kabazytaksel w klinicznie istotnych stężeniach może potencjalnie hamować metabolizm produktów leczniczych, głównie będących substratami CYP3A. Jednak nie istnieje potencjalne ryzyko zahamowania przemian metabolicznych produktów będących substratami innych enzymów CYP (1A2, 2B6, 2C9, 2C8, 2C19, 2E1 i 2D6) ani indukcji przez kabazytaksel metabolizmu produktów leczniczych będących substratami CYP1A, CYP2C9 i CYP3A. Kabazytaksel nie hamował

w warunkach *in vitro* głównego szlaku biotransformacji warfaryny do 7-hydroksywarfaryny, zachodzącego za pośrednictwem CYP2C9. Dlatego nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych kabazytakselu i warfaryny w warunkach *in vivo*. Silny induktor lub inhibitor CYP3A może wpływać na stężenia kabazytakselu, ponieważ kabazytaksel jest metabolizowany głównie przez CYP3A. Prednizon ani prednizolon podawany w dawce dobowej 10 mg nie wpływał na farmakokinetykę kabazytakselu.

W badaniach *in vitro* kabazytaksel nie hamował białek oporności wielolekowej (z ang. MRP, *Multi-drug-Resistant Proteins*): MRP1 i MRP2. Kabazytaksel hamował transport za pośrednictwem P-glikoproteiny (P-gp) (digoksyna, winblastyna) i białek oporności raka piersi (z ang. BCRP, *Breast-Cancer-Resistant-Proteins*) (metotreksat) w stężeniach przynajmniej 38-krotnie większych od obserwowanych w warunkach klinicznych. Z tego względu ryzyko interakcji z substratami MRP, P-gp i BCRP w warunkach *in vivo* po podaniu dawki 25 mg/m² pc. jest mało prawdopodobne.

Eliminacja

Po 1-godzinnym wlewie dożylnym [¹⁴C]-kabazytakselu w dawce 25 mg/m² pc., około 80% podanej dawki zostało wydalone w ciągu 2 tygodni. Kabazytaksel jest głównie wydalany z kałem w postaci licznych metabolitów (76% dawki), podczas gdy wydalanie kabazytakselu i metabolitów przez nerki stanowi mniej niż 4% dawki (2,3% w postaci niezmienionego leku w moczu).

Kabazytaksel wykazuje wysoki klirens osoczowy wynoszący 48,5 l/h (26,4 l/h/m² pc. dla pacjenta o medianie powierzchni ciała wynoszącej 1,84 m²) i długi okres półtrwania w fazie eliminacji wynoszący 95 godzin.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

W populacyjnej analizie farmakokinetyki obejmującej 70 pacjentów w wieku 65 lat i starszych (57 pacjentów w wieku od 65 do 75 lat i 13 pacjentów powyżej 75 lat), nie stwierdzono wpływu wieku na farmakokinetykę kabazytakselu.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Jevtana u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności wątroby

Dotychczas nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ kabazytaksel jest wydalany głównie za pośrednictwem przemian metabolicznych, należy oczekiwać zwiększonego wpływu na organizm.

Zaburzenia czynności nerek

Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki (2,3% dawki). Nie przeprowadzono badań dotyczących farmakokinetyki kabazytakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Jednak populacyjna analiza farmakokinetyki przeprowadzona z udziałem 170 pacjentów, w tym 14 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 30-50 ml/min) i 59 pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 50-80 ml/min) wykazała, że łagodne do umiarkowanych zaburzenia czynności nerek nie wpływają znacząco na farmakokinetykę kabazytakselu.

4.1.2.6 Wskazania

Produkt Jevtana w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem jest wskazany do leczenia pacjentów z hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, leczonych wcześniej schematem chemioterapii zawierającym docetaksel.

4.1.2.7 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Jevtana należy stosować wyłącznie w oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej. Produkt można podawać jedynie w przypadku dysponowania odpowiednimi pomieszczeniami i wyposażeniem zapewniającym możliwość leczenia ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak niedociśnienie i skurcz.

Premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia i nasilenia reakcji nadwrażliwości, zalecany schemat premedykacji powinien być wykonany przynajmniej 30 minut przed każdym podaniem produktu Jevtana poprzez dożylną podanie następujących produktów leczniczych:

- lek przeciwhistaminowy (5 mg dekschlorfenyraminy lub 25 mg difenhydraminy albo lek o równoważnej sile działania)
- kortykosteroid (8 mg deksametazonu albo lek o równoważnej sile działania) oraz

- antagonistę receptora H2 (ranitydyna albo lek o równoważnej sile działania).

Zaleca się stosować profilaktycznie leki przeciwwymiotne, które można podawać doustnie lub dożylnie, w zależności od potrzeby.

Podczas leczenia należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjenta, aby zapobiec powikłaniom, takim jak niewydolność nerek.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Jevtana wynosi 25 mg/m² pc., podawana w 1-godzinnym wlewie dożylnym co 3 tygodnie, w połączeniu z doustnym prednizonem lub prednizolonem w dawce 10 mg podawanym codziennie podczas leczenia.

Dostosowanie dawki

Dawkę należy zmodyfikować, jeśli u pacjentów pojawią się następujące działania niepożądane [stopnie odnoszą się do klasyfikacji zdarzeń niepożądanych wg *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE 4.03)]:

Tabela 57. Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących kabazytaksel.

Działania niepożądane	Modyfikacja dawki
Długotrwała (powyżej 1 tygodnia) neutropenia stopnia ≥ 3 . pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym G-CSF	Leczenie należy odroczyć do czasu osiągnięcia liczby neutrofilów >1500 komórek/mm ³ , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Gorączka neutropeniczna lub zakażenie w przebiegu neutropenii	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, bądź ustąpienia objawów oraz osiągnięcia liczby neutrofilów > 1500 komórek/mm ³ , a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Biegunka stopnia ≥ 3 . albo biegunka utrzymująca się pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia, w tym uzupełnienia niedoborów płynu i elektrolitów	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, bądź ustąpienia objawów, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.
Obwodowa neuropatia stopnia > 2 .	Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy, a następnie zmniejszyć dawkę kabazytakselu z 25 mg/m ² pc. do 20 mg/m ² pc.

Należy przerwać leczenie, jeśli u pacjenta nadal występują którekolwiek z opisanych działań niepożądanych po zastosowaniu dawki 20 mg/m² pc.

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Kabazytaksel jest intensywnie metabolizowany w wątrobie. Dotychczas nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ze względów ostrożności, nie należy podawać kabazytakselu pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\geq 1 \times$ górnej granicy normy (GGN), lub AspAT i (lub) AlAT $\geq 1,5 \times$ GGN).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Kabazytaksel jest w minimalnym stopniu wydalany przez nerki. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny (CL_{CR}): 50-80 ml/min]. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL_{CR} : 30-50 ml/min) oraz brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{CR} < 30$ ml/min) i schyłkową niewydolnością nerek. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów i uważnie ich monitorować w trakcie leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Brak specjalnych zaleceń dotyczących dostosowania dawki kabazytakselu u pacjentów w podeszłym wieku.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych będących silnymi induktorami lub inhibitorami CYP3A.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Jevtana u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca przygotowania i podania produktu leczniczego. Nie należy używać worków infuzyjnych wykonanych z PVC i poliuretanowych zestawów do infuzji.

4.1.2.8 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kabazytaksel, inne taksany lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu, w tym polisorbat 80.
- Liczba neutrofilów poniżej $1500/\text{mm}^3$.
- Zaburzenia czynności wątroby (stężenie bilirubiny $\geq 1 \times \text{GGN}$ lub AspAT i (lub) AlAT $\geq 1,5 \times \text{GGN}$).
- Jednoczesne szczepienie szczepionką przeciwko żółtej febrze.

4.1.2.9 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Wszyscy pacjenci powinni otrzymać premedykację przed rozpoczęciem wlewu kabazytakselu.

Należy ściśle obserwować pacjentów w kierunku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego i drugiego wlewu dożylnego. Ponieważ reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić w ciągu kilku minut po rozpoczęciu wlewu dożylnego kabazytakselu, należy zabezpieczyć dostępność pomieszczeń i wyposażenia niezbędnego do leczenia niedociśnienia i skurczu oskrzeli. Mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości, które mogą obejmować uogólnioną wysypkę i (lub) rumień, niedociśnienie i skurcz oskrzeli. Ciężkie reakcje nadwrażliwości wymagają natychmiastowego przerwania wlewu kabazytakselu i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Należy przerwać stosowanie produktu Jevtana u pacjentów, u których wystąpi reakcja nadwrażliwości.

Ryzyko neutropenii

Pacjenci leczeni kabazytaksem mogą profilaktycznie otrzymywać G-CSF, zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Stowarzyszenia Onkologii Klinicznej (z ang. ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) i (lub) aktualnymi wytycznymi ośrodka prowadzącego leczenie, w celu zmniejszenia ryzyka lub opanowania powikłań neutropenii (gorączka neutropeniczna, przedłużona neutropenia lub zakażenie w przebiegu neutropenii). Pierwotną profilaktykę przy użyciu G-CSF należy rozważyć u pacjentów z cechami klinicznymi wysokiego ryzyka (wiek > 65 lat, zły stan czynnościowy, wcześniejsze epizody gorączki neutropenicznej, rozległe obszary ciała poddane wcześniej napromienianiu, zły stan odżywienia lub inne ciężkie choroby współistniejące), które predysponują do zwiększenia powikłań wynikających z przedłużonej neutropenii. Wykazano, że zastosowanie G-CSF ogranicza częstość występowania i stopień ciężkości neutropenii.

Neutropenia jest najczęstszym działaniem niepożądanym występującym po zastosowaniu kabazytakselu. Niezbędne jest wykonywanie badań pełnej morfologii krwi, co tydzień podczas 1. cyklu leczenia, oraz przed każdym kolejnym cyklem tak, aby w razie potrzeby można było dostosować dawkę.

Należy zmniejszyć dawkę w przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub przedłużającej się neutropenii, pomimo zastosowania odpowiedniego leczenia.

Ponowne leczenie pacjentów można rozpocząć jedynie w przypadku, gdy liczba neutrofilów powróci do poziomu $\geq 1500/\text{mm}^3$.

Ryzyko nudności, wymiotów, biegunki i odwodnienia

Jeśli u pacjentów wystąpi biegunka po podaniu kabazytakselu, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwbiegunkowymi. Należy podjąć odpowiednie czynności w celu przywrócenia stanu nawodnienia pacjentów. Biegunka może występować częściej u pacjentów, którzy uprzednio poddani byli napromienianiu okolicy brzucha i miednicy. Odwodnienie dotyczy częściej pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Należy podjąć odpowiednie kroki w celu ponownego nawodnienia pacjentów oraz monitorowania i skorygowania stężenia elektrolitów w surowicy krwi, szczególnie potasu. W przypadku biegunki stopnia ≥ 3 . może być konieczne odroczenie leczenia, albo zmniejszenie dawki kabazytakselu. Jeśli u pacjentów wystąpią nudności lub wymioty, można ich leczyć powszechnie stosowanymi lekami przeciwwymiotnymi.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów otrzymujących kabazytaksel obserwowano przypadki neuropatii obwodowej, obwodowej neuropatii czuciowej (np. parestezje, dystezje) i obwodowej neuropatii ruchowej. Pacjentów leczonych kabazytaksem należy pouczyć o konieczności poinformowania lekarza przed kontynuowaniem leczenia o wystąpieniu objawów neuropatii, takich jak ból, pieczenie, mrowienie, drętwienie lub osłabienie. Lekarz powinien ocenić obecność lub pogorszenie neuropatii przed każdym leczeniem. Leczenie należy odroczyć do czasu poprawy objawów. Należy zmniejszyć dawkę kabazytakselu z $25 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ do $20 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ w przypadku utrzymującej się neuropatii obwodowej stopnia > 2 .

Ryzyko niewydolności nerek

Opisywano zaburzenia czynności nerek w połączeniu z sepsą, ciężkim odwodnieniem spowodowanym biegunką, wymiotami oraz zaporową uropatią. Odnotowano niewydolność nerek, w tym przypadki zgonów. Jeśli powyższe objawy wystąpią, należy podjąć odpowiednie środki w celu określenia ich przyczyny oraz intensywnie leczyć pacjentów.

Podczas stosowania kabazytakselu należy zapewnić odpowiednie nawodnienie pacjentów. Pacjentów należy pouczyć o konieczności natychmiastowego zgłaszania lekarzowi każdej znaczącej zmiany objętości moczu wydalanego w ciągu doby. Należy oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia, podczas wszystkich badań morfologii krwi oraz każdorazowo w przypadku zgłoszenia przez pacjenta zmiany objętości moczu. Należy przerwać stosowanie kabazytakselu w przypadku wystąpienia niewydolności nerek stopnia ≥ 3 . wg CTCAE 4.0.

Ryzyko zaburzeń rytmu serca

Odnotowano zaburzenia rytmu serca, najczęściej tachykardię i migotanie przedsionków.

Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat) są zazwyczaj narażeni na zwiększone ryzyko pewnych działań niepożądanych, w tym neutropenii i gorączki neutropenicznej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Stosowanie produktu Jevtana jest przeciwwskazane.

Pacjenci z anemią

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stężeniem hemoglobiny < 10 g/dl i zastosować odpowiednie środki wynikające ze wskazań klinicznych.

Interakcje

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A4, ponieważ mogą zwiększać stężenie kabazytakselu w osoczu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4, ponieważ mogą zmniejszać stężenie kabazytakselu w osoczu.

Substancje pomocnicze

Rozpuszczalnik zawiera 573,3 mg etanolu 96% (15% v/v), co odpowiada 14 ml piwa lub 6 ml wina. Alkohol jest szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową.

Zawartość alkoholu należy wziąć pod uwagę w przypadku osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobami wątroby lub padaczką.

4.1.2.10 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania kabazytakselu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję po zastosowaniu dawek toksycznych dla ciężarnych samic oraz przenikanie kabazytakselu przez barierę łożyskową. Podobnie jak inne cytotoksyczne produkty lecznicze, kabazytaksel może powodować uszkodzenie płodu u narażonych ciężarnych kobiet.

Kabazytaksel nie powinien być stosowany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Dostępne dane dotyczące farmakokinetyki u zwierząt wykazały przenikanie kabazytakselu i jego metabolitów do mleka samic. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego dziecka.

Nie należy stosować kabazytakselu podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały wpływ kabazytakselu na układ rozrodczy samców szczurów i psów, bez żadnego oddziaływania funkcjonalnego na płodność. Biorąc jednak pod uwagę właściwości farmakologiczne taksanów, ich potencjał genotoksyczny i wpływ kilku związków z tej grupy na płodność w badaniach na zwierzętach, nie można wykluczyć wpływu kabazytakselu na płodność u mężczyzn.

Ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na gamety męskie i możliwość wpływu na organizm za pośrednictwem nasienia, mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki kabazytakselu. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zapobiegać kontaktowi innych osób ze swoim ejakulatem w trakcie leczenia, ze względu na potencjalny wpływ kabazytakselu na organizm za pośrednictwem nasienia. Mężczyźni otrzymujący kabazytaksel powinni zwrócić się o poradę w sprawie przechowania swojego nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

4.1.2.11 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Badania *in vitro* wykazały, że kabazytaksel jest metabolizowany głównie za pośrednictwem CYP3A (80% do 90%) i hamuje aktywność CYP3A.

Inhibitory CYP3A

Pomimo, że dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kabazytakselu, jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów CYP3A (np. ketokonazol, itrakonazol, klarytromycyna, atazanawir, indynawir, nefazodon, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir, telitromycyna, worykonazol) przypuszczalnie zwiększa stężenia kabazytakselu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A. Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania umiarkowanych inhibitorów CYP3A.

Induktory CYP3A

Pomimo, że dotychczas nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji kabazytakselu, jednoczesne stosowanie silnych induktorów CYP3A (np. fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, ryfabutyna, ryfapentyna, fenobarbital) przypuszczalnie zmniejsza stężenia kabazytakselu. Z tego względu należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A. Ponadto, pacjenci nie powinni przyjmować preparatów zawierających ziele dziurawca.

Szczepienia

Stosowanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek, u pacjentów z obniżoną odpornością na skutek podawania chemioterapii, może prowadzić do ciężkich lub śmiertelnych zakażeń. Należy unikać szczepienia za pomocą żywej atenuowanej szczepionki u pacjentów otrzymujących kabazytaksel. Można stosować martwe lub inaktywowane szczepionki, ale reakcja na takie szczepionki może być osłabiona.

4.1.2.12 *Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn*

W oparciu o profil bezpieczeństwa, kabazytaksel może umiarkowanie wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ponieważ powoduje zmęczenie i zawroty głowy. Pacjentów należy pouczyć, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn w przypadku pojawienia się powyższych działań niepożądanych w trakcie leczenia.

4.1.3 Opis komparatora – Mitoxantrone® (mitoksantron)

Poniższy opis przedstawiono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 27 czerwca 2002 roku (*ChPL Mitoxantrone 2002*).

4.1.3.1 Zagadnienia rejestracyjne

Wytwórca posiadający świadectwo rejestracji: Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne Jelfa S.A., 58-500 Jelenia Góra, ul. Wincentego Pola 21. Miejsce wytwarzania: THYMOORGAN GmbH, Pharmazie & CoKG, Schiffgraben 23 D-38690 Vienenburg, Niemcy.

Numer świadectwa rejestracji: Świad. Rej. MZ Nr-R/1071 z dn. 22.04.1999.

Data pierwszego wpisu do rejestru/data przedłużenia okresu wpisu do rejestru: 11.09.1990/22.04.1999.

Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego: 26 czerwca 2002.

4.1.3.2 Grupa farmakoterapeutyczna

Antybiotyki cytotoksyczne i związki pochodne, Antracykliny i związki pochodne.

4.1.3.3 Kod ATC

L01DB07.

4.1.3.4 Dostępne preparaty

Mitoxantronum (mitoksantron) 20 mg jako mitoksantronu dwuchlorowodorek 23,28 mg, roztwór do wstrzykiwań.

4.1.3.5 Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Mechanizm działania

Mitoksantron jest syntetyczną pochodną antrachinonu o silnym działaniu przeciwnowotworowym, podobnym do doksorubicyny, jednak mniej kardiotoksycznym. Poprzez wiązanie się z cząsteczką DNA interferuje w procesie translacji DNA i jego transkrypcji do RNA, a więc tym samym hamuje powstawanie RNA i syntezę białek. Chelatuje metale. Jest cytostatykiem swoistym dla fazy G2, działa również na komórki w fazie G0. Nie wykazuje krzyżowej oporności z innymi antybiotykami antymitotycznymi.

Wchłanianie

Mitoksantron bardzo źle wchłania się z przewodu pokarmowego. Po podaniu dożylnym kinetyka mitoksantronu w organizmie człowieka – określana na podstawie zachowania się osoczowego klirens leku – pozwala na wyróżnienie 3 faz:

1. szybka, pierwsza faza znikania mitoksantronu wynosząca ok. 10 minut,
2. druga faza wolniejsza, związana z przenikaniem leku do tkanek, wynosząca 1,5 godziny,
3. trzecia faza, uwarunkowana eliminacją leku, trwająca 23 godziny;
u chorych z zaburzeniami wątroby trzecia faza bywa przedłużona do 63 godzin.

W 78% mitoksantron wiąże się z białkami. Około 20-32% dawki początkowej leku wydalane jest w ciągu pięciu dni po jego podaniu (6-1% z moczem i 13-25% z kałem).

Jest metabolizowany i swoiście kumulowany w wątrobie; nieco mniej leku znajduje się w szpiku, sercu, śledzionie i nerkach.

4.1.3.6 Wskazania do stosowania

- rak piersi (miejscowo zaawansowany i rozsiały)
- ostra białaczka szpikowa u dorosłych, chłoniaki nieziarnicze
- rak gruczołu krokowego oporny na leczenie hormonalne

4.1.3.7 Dawkowanie i sposób podawania

W monochemioterapii:

- raka piersi
- chłoniaków nieziarniczych
- raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne

rekomendowana dawka wynosi 14 mg/m^2 powierzchni ciała (pc.), podawana dożylnie w 21-dniowych odstępach czasu. Niższą dawkę (12 mg/m^2 pc. lub mniej) zaleca się u pacjentów z niedostateczną rezerwą szpiku kostnego, spowodowaną wcześniejszym leczeniem chemicznym, napromieniowaniem bądź złym stanem ogólnym.

Modyfikacje dawki oraz czasu podawania zależą od stopnia i czasu trwania zahamowania czynności szpiku kostnego.

W monochemioterapii:

- ostrej białaczki szpikowej

w celu osiągnięcia remisji podaje się 12 mg/m² pc. dożylnie raz na dobę przez 5 kolejnych dni (dawka całkowita wynosi 60 mg/m² pc.).

Jest możliwe prowadzenie leczenia w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi; w przypadku ostrej białaczki szpikowej jest to najczęściej arabinozyd cytozyny.

W chemioterapii wielolekowej dawkę obniża się o 2-4 mg/m² pc. w stosunku do dawek zalecanych w monochemioterapii. Wysokość dawki również w tym przypadku uzależniona jest od stopnia i czasu trwania zahamowania czynności szpiku kostnego.

Przed leczeniem i w czasie leczenia należy kontrolować obraz krwi.

Należy zwrócić uwagę na możliwość wystąpienia po leczeniu długotrwałej hipoplazji lub aplazji szpiku nie reagującej zwykle na pobudzający komórki macierzyste szpiku, wpływ krwiotwórczych czynników wzrostu.

Sposób podawania

Nie podawać dokanałowo.

Przed użyciem preparat rozcieńcza się w 50-100 ml 0,9% NaCl lub 5% roztworze glukozy i podaje powoli dożylnie w ciągu około 10 minut lub we wlewie dożylnym w ciągu 30 minut. W razie wynaczenia podawanie leku należy przerwać, a następnie kontynuować po wkłuciu do innego naczynia żylnego. W tym samym wlewie nie należy mieszać preparatu z innymi lekami.

Po rozcieńczeniu preparatu, nieużyty roztwór należy zniszczyć p 48 godzinach.

Nie należy dopuszczać do kontaktu preparatu ze skórą, błonami śluzowymi i oczami. Skórę przypadkowo skażoną preparatem należy obficie spłukać ciepłą wodą, a w razie skażenia oczu zastosować przemywanie.

Do czyszczenia sprzętu oraz neutralizacji rozprysków na otaczających powierzchniach można zastosować wodny roztwór podchlorynu wapnia (wagowo: 5,5 części podchlorynu wapnia w 13 częściach wody a 1 część mitoksantronu).

4.1.3.8 *Przeciwwskazania*

Nadwrażliwość na mitoksantron. Leukopenia i małopłytkowość.

Nie podawać dokanałowo.

4.1.3.9 *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania*

Lek może być stosowany przez lekarzy mających doświadczenie w chemioterapii onkologicznej oraz w warunkach, w których możliwe jest monitorowanie parametrów klinicznych, hematologicznych i biochemicznych podczas leczenia i po leczeniu. Ostrożnie należy stosować lek u chorych z niewydolnością nerek, wątroby i serca oraz u pacjentów w złym stanie ogólnym lub współistniejącą mielosupresją, ponieważ powoduje on hamowanie czynności szpiku kostnego. U pacjentów leczonych uprzednio antracyklinami, po przebytym napromienianiu śródpiersia oraz ze współistniejącymi schorzeniami układu krążenia, zalecane jest ściśle monitorowanie kardiologiczne. Powinno być on prowadzone również u pacjentów, u których zastosowano więcej niż 12 cykli leczenia. Zaleca się wykonywanie okresowych badań morfologicznych krwi podczas leczenia.

Należy poinformować pacjentów, że w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia leczenia mocz będzie miał barwę niebiesko-zieloną, która zniknie po zakończeniu leczenia.

4.1.3.10 *Wpływ na płodność, ciążę i laktację*

Stosowanie leku podczas ciąży: Kategoria X

Nie dopuszcza się stosowanie leku w ciąży.

Zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia mitoksantronem i przez co najmniej 6 miesięcy po odstawieniu leku.

Stosowanie leku podczas karmienia piersią

Lek przenika do mleka matki Nie należy karmić piersią w czasie stosowania leku.

4.1.3.11 *Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*

Preparat wykazuje synergizm działania z następującymi cytostatykami: cytarabiną, cisplatyną, cyklofosfamidem, 5-fluorouracylem, metotreksatem, winkrystyną i dakarbazyną.

Podczas leczenia można stosować leki przeciw dni moczanowej (mitoksantron może zwiększać stężenie kwasu moczowego we krwi).

Podczas leczenia mitoksantronem nie zaleca się szczepienia pacjentów, szczególnie szczepionkami zawierającymi żywe drobnoustroje.

4.1.3.12 *Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn*

Le nie wpływa bezpośrednio na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.2 Kabazytaksel vs mitoksantron – porównanie bezpośrednie

4.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego baz informacji medycznych odnaleziono tylko jedno badanie RCT bezpośrednio porównujące kabazytaksel z mitoksantronem (oba w skojarzeniu z prednizonem) u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – próbę kliniczną *TROPIC* (opisaną w publikacji *de Bono 2010*). Było to badanie kliniczne III fazy z randomizacją, w której zastosowano aktywną kontrolę (chorzy leczeni mitoksantronem), nie przeprowadzono jednak zaślepienia, z wyjątkiem zespołu analizującego wyniki.

Badanie miało na celu wykazanie wyższości (ocena *superiority*) kabazytakselu nad mitoksantronem (oba podawane z prednizonem).

Poniższa tabela zawiera krótkie podsumowanie metodyki opisywanego badania.

Tabela 58. Charakterystyka metodyki badania włączonego do analizy kabazytakselu w porównaniu do mitoksantronu – badanie *TROPIC*.

RCT	Założenia metodyczne	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Klasyfikacja AOTM	Ocena jakości wg Jadad	Liczba ośrodków	Sponsor
Tak	ocena wyższości kabazytakselu nad mitoksantronem	Brak	Mediana 12,8 miesiąca ¹	mitoksantron + kortykosteroidy ²	IIA	3 (R2; B0; W1)	146 (w 26 krajach)	Sanofi-Aventis

¹ IQR: 7,8-16,9 miesięcy, do 10 cykli leczenia mitoksantronem, w przypadku uaktualnionych danych z doniesienia *Oudard 2010* mediana okresu obserwacji wyniosła 13,7 miesięcy;

² prednizon (prednizolon).

Badanie *TROPIC* było wieloośrodkową próbą kliniczną, którą przeprowadzono w 146 ośrodkach rozlokowanych w 26 krajach. Chorych poddano randomizacji do dwóch ramion badania (kabazytaksel oraz mitoksantron) w stosunku 1:1, wykorzystując interaktywny system głosowy oraz komputerowo generowany schemat przydzielania do danej grupy, a także wprowadzając stratyfikację ze względu na możliwość określenia rozmiaru zmian nowotworowych (mieralne vs niemieralne) oraz wynik sprawności według ECOG (0-1 vs 2). Badanie charakteryzowało się umiarkowaną jakością z uwagi na wspomniany brak zaślepienia, dlatego uzyskało 3 punkty w skali Jadad (szczegółowy proces oceny jakości badania wg skali Jadad przedstawiono w tabeli poniżej).

Tabela 59. Wynik oceny jakości badania TROPIC porównującego kabazytaksel z mitoksantronem według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
tak	komputerowo generowany schemat przydzielania (interaktywny system głosowy); czynniki stratyfikacji: możliwość określenia rozmiaru zmian nowotworowych (mieralne vs niemieralne), status sprawności według ECOG (0-1 vs 2)	brak zaślepienia	-	tak

W analizie głównego punktu końcowego uwzględniono klasyczną populację ITT (chorzy poddani randomizacji), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku. W publikacji opisującej badanie TROPIC przedstawiono szczegółowy opis utraty chorych (przedstawiono poniżej w tabeli). Ogółem w grupie kabazytakselu 71,7% chorych zakończyło leczenie przedwcześnie, w tym 48,5% z powodu progresji choroby, natomiast w grupie mitoksantronu ogółem leczenia zakończyło 87,6% chorych, z czego 72% z powodu progresji choroby; natomiast działania niepożądane były przyczyną przerwania leczenia odpowiednio u 18,1% i 8,6% chorych.

Tabela 60. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania porównującego kabazytaksel z mitoksantronem – badanie TROPIC.

Przebieg chorych w badaniu TROPIC	Kabazytaksel	Mitoksantron
<u>Populacja ITT</u>	<u>378</u>	<u>377</u>
Populacja włączona do analizy bezpieczeństwa	371	371
Przedwczesne zakończenie leczenia ogółem	266 (71,7%)	325 (87,6%)
Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby	180 (48,5%)	267 (72,0%)
Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych	67 (18,1%)	32 (8,6%)
Utrata z obserwacji	-	2 (0,5%)
Niespełnianie wymogów protokołu	1 (0,3%)	-
Decyzja chorego o zakończeniu leczenia	8 (2,2%)	17 (4,6%)
Inne przyczyny zakończenia leczenia	10 (2,7%)	7 (1,9%)

Z uwagi na fakt, iż głównym punktem końcowym badania była analiza przeżycia całkowitego, oceniana zwykle w okresie od randomizacji do wystąpienia zgonu lub określonego punktu odcięcia danych, okres obserwacji był różny dla poszczególnych pacjentów, a jego mediana wyniosła ogółem 12,8 miesiąca (IQR: 7,8; 16,9). W badaniu założono administrację maksymalnie 10 cykli leczenia, by tym sa-

mym ograniczyć występowanie działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym, indukowanych przez mitoksantron i przy tym założeniu odcięcie danych (analiza końcowa) nastąpiło 25.09.2009. W ramach badania zaplanowano analizę wstępną, która miała nastąpić w momencie odnotowania 307 zdarzeń, jednak ostatecznie przeprowadzono ją po wystąpieniu 365 zgonów, przyjmując poziom istotności $p = 0,016$ na podstawie metody O'Brien-Fleminga. W końcowej analizie przyjęto poziom istotności $p = 0,0452$.

Sponsorem badania była firma Sanofi-Aventis.

4.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

4.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

Do badania *TROPIC* włączono chorych płci męskiej z przerzutowym, histopatologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, w wieku 18 lat lub więcej, którzy charakteryzowali się sprawnością ocenioną na 0-2 punkty według skali ECOG. Wymagano, by chorzy mieli udokumentowaną progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia docetakselem: u pacjentów ze zmianą mierzalną progresję radiologiczną wg RECIST z ≥ 1 ogniskiem przerzutowym do trzewi lub tkanek miękkich, u pacjentów z niemierzalną chorobą wzrostu stężenia PSA (w czasie dwóch kolejnych pomiarów w odstępie ≥ 1 -tygodniowym) lub obecność ≥ 1 nowej zmiany w obrazie radiologicznym. Dodatkowymi kryteriami włączenia były: kastracja w wyniku orchidektomii lub stosowania agonistów LHRH (lub oboma metodami jednocześnie), prawidłowa czynność wątroby, nerek i serca, frakcja wyrzutowa lewej komory serca $> 50\%$, oceniona na podstawie angiografii radioizotopowej lub echokardiogramu. Ponadto zaznaczono, że zakończenie leczenia antyandrogenami po progresji choroby musiało wystąpić ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania (6 tygodni w przypadku bikalutamidu).

Pacjentów wykluczano z badania jeśli otrzymywali wcześniejsze leczenie mitoksantronem, radioterapię $\geq 40\%$ szpiku kostnego lub terapię przeciwnowotworową (za wyjątkiem analogów LHRH) w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania. Wykluczono również chorych z aktywną neuropatią obwodową lub zapaleniem jamy ustnej (w obu przypadkach ≥ 2 . stopnia ciężkości), a także chorych z innymi poważnymi schorzeniami (w tym nowotworem wtórnym). Chorzy z nadwrażliwością na prednizon lub leki zawierające polisorbate 80 byli wykluczani z badania.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

4.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze charakterystyki wyjściowe włączonych chorych.

Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania TROPIC.

Oceniany parametr	Kabazytaksel + korty- kosteroidy	Mitoksantron + kortykosteroidy
Liczba pacjentów (N)	378	377
Mediana wieku (zakres) [lata]	68 (62-73)	67 (61-72)
Chorzy ze sprawnością ocenioną według ECOG na 0 lub 1 punktów	350 (93%)	344 (91%)
Chorzy z przerzutami, n (%)	364 (96%)	356 (94%)
Chorzy z obecnymi przerzutami do kości, n (%)	303 (80%)	328 (87%)
Chorzy z obecnymi przerzutami do trzewi, n (%)	94 (25%)	94 (25%)
Chorzy z lokalnym nawrotem lub miejscowo zaawansowaną chorobą, n (%)	14 (4%)	20 (5%)
Chorzy z nieokreślonym zaawansowaniem choroby, n (%)	0 (0%)	1 (<1%)
Mediana (IQR) stężenia PSA [µg/l] ¹	143,9 (51,1; 416,0)	127,5 (44,0; 419,0)
Stężenie PSA ≥ 20 ng/ml, n (%)	329 (87%)	325 (86%)
Pacjenci z chorobą mierzalną, n (%)	201 (53%)	204 (54%)
Chorzy z obecnym bólem, n (%)	174 (46%)	168 (45%)
Chorzy po kastracji (terapia hormonalna lub orchidektomia), n (%) ²	375 (99%)	375 (99%)
Chorzy z 1 wcześniejszym schematem chemioterapii, n (%)	260 (69%)	268 (71%)
Chorzy z 2 wcześniejszymi schematami chemioterapii, n (%)	94 (25%)	79 (21%)
Chorzy z > 2 wcześniejszymi schematami chemioterapii, n (%)	24 (6%)	30 (8%)
Chorzy z wcześniejszą radioterapią	232 (61%)	222 (59%)
Chorzy z wcześniejszym zabiegiem chirurgicznym	198 (52%)	205 (54%)
Chorzy z wcześniejszą terapią lekami biologicznymi	26 (7%)	36 (10%)
Chorzy z 1 wcześniejszym schematem leczenia docetakselem, n (%)	316 (84%)	327 (87%)
Chorzy z 2 wcześniejszymi schematami leczenia docetakselem, n (%)	53 (14%)	43 (11%)
Chorzy z > 2 wcześniejszymi schematami leczenia docetakselem, n (%)	9 (2%)	7 (2%)

¹ dane dotyczące oceny stężenia PSA były dostępne dla 370 chorych z grupy mitoksantronu oraz 371 z grupy kabazytakselu;

² dwóch chorych z grupy kabazytakselu nie miało wcześniej wykonanej orchidektomii ani nie byli leczeni hormonalnie.

W badaniu TROPIC randomizacji poddano łącznie 755 chorych: 377 przydzielono do grupy otrzymującej mitoksantron, natomiast 378 – do grupy leczonej kabazytakselem. Charakterystyki wyjściowe chorych były poprawnie zbalansowane pomiędzy grupami i nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy nimi. Mediana wieku włączonych chorych wyniosła około 68 lat i znaczna więk-

szość (ponad 90%) charakteryzowała się dobrą sprawnością fizyczną, o czym świadczyło uzyskanie wyniku ECOG 0 lub 1.

U większości włączonych chorych (około 95%) stwierdzono obecność nowotworu w stadium rozsia-
nym, przy czym najczęstszym miejscem występowania przerzutów były kości (ponad 80%). U około
25% chorych odnotowano przerzuty do trzewi, natomiast lokalny nawrót choroby lub jej miejscowe
zaawansowanie pojawił się u około 5% chorych. U jednego chorego z grupy mitoksantronu nie udało
się potwierdzić ani wykluczyć choroby przerzutowej.

Większość chorych (około 87%) analizowanych w obu ramionach charakteryzowała się stężeniem PSA
wynoszącym ≥ 20 ng/ml, ale tylko u połowy chorych stwierdzono mierzalne zmiany nowotworowe
oraz występowanie dolegliwości bólowych.

Niemal wszyscy chorzy (99%) włączeni do badania byli poddani terapii hormonalnej (lub analogicznej
orchidektomii), celem wywołania kastracji – z uwagi na wysokie stężenia PSA u większości chorych,
metoda ta była więc nieskuteczna w analizowanej populacji (chorzy oporni na kastrację). Większość
chorych otrzymała przynajmniej jeden schemat chemioterapii (około 70% chorych), przy czym odse-
tek chorych przyjmujących więcej niż dwa takie schematy leczenia był niski i wynosił około 7%. W obu
ramionach podobny odsetek chorych otrzymywał wcześniej radioterapię – z tego leczenia skorzystało
około 60% pacjentów, natomiast około połowa chorych miała wykonany zabieg chirurgiczny. Około
10% chorych otrzymywało wcześniej terapię lekami biologicznymi.

Wszyscy chorzy byli leczeni wcześniej docetakselem, najczęściej tylko jednym schematem leczenia
opartym na tym leku (87% oraz 84%, odpowiednio dla kabazytakselu oraz mitoksantronu). Odsetek
chorych otrzymujących dwa lub więcej schematów leczenia zawierających docetaksel był niski (kilk-
naście procent).

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

W badaniu *TROPIC* chorzy zostali poddani randomizacji do grupy otrzymującej kabazytaksel lub grupy
leczonej mitoksantronem. Szczegóły dotyczące schematu leczenia zastosowanego w każdej z grup
przedstawiono w tabeli poniżej, zamieszczono w niej również informacje o dodatkowym leczeniu
stosowanym w badaniu.

Tabela 62. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie TROPIC – opis interwencji.

Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
<p>Kabazytaksel dożylnie w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała we wlewie dożylnym w czasie 1 h, co 21 dni + Prednizon (lub prednizolon) 10 mg/dzień</p>	<p>Mitoksantron w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała we wlewie dożylnym w czasie 30 minut co 21 dni + Prednizon (lub prednizolon) 10 mg/dzień</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Premedykacja – pojedyncze dożylnie podanie leku przeciwhistaminowego, podawanie kortykosteroidów (deksametazon w dawce 8 mg lub inny w dawce równoważnej) lub antagonistów receptora histaminowego H₂ (z wyjątkiem cymetydyny) na ≥ 30 minut przed podaniem kabazytakselu • Leki przeciwwymiotne według uznania lekarza

Kabazytaksel podawano w postaci dożylnego wlewu w czasie jednej godziny, podczas pierwszego dnia każdego 21-dniowego cyklu, w dawce 25 mg na m² powierzchni ciała chorego. Mitoksantron z kolei podawano w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała, również w postaci dożylnego wlewu trwającego 15-30 minut pierwszego dnia 21-dniowego cyklu. Leczenie kontynuowano maksymalnie przez 10 cykli, aby zminimalizować toksyczny wpływ mitoksantronu na serce, jednocześnie pozwalając na podobną ekspozycję na lek w obu grupach i ocenę w analogicznych punktach czasowych. Chorzy oraz lekarze podający przepisane interwencje nie byli zaślepieni w stosunku do administrowanego leku, natomiast zespół analizujący wyniki nie był świadomy interwencji przypisanej do danego pacjenta.

W badaniu zastosowano premedykację, na którą składało się podanie pojedynczej, dożylniej dawki leku przeciwhistaminowego, podawanie kortykosteroidów (deksametazon w dawce 8 mg lub inny w dawce równoważnej) lub antagonistów receptora histaminowego H₂ (z wyjątkiem cymetydyny) na ≥ 30 minut przed podaniem kabazytakselu. Leki przeciwwymiotne podawano zgodnie z decyzją lekarza. Ponadto, wszyscy chorzy biorący udział w badaniu otrzymywali doustny prednizon 10 mg/dzień, lub podobne dawki prednizolonu, gdy prednizon był niedostępny.

W badaniu dozwolono opóźnienie leczenia maksymalnie do 2 tygodni, z jednym dozwolonym zmniejszeniem dawki przepisanego leku (kabazytakselu do 20 mg/m² oraz mitoksantronu do 10 mg/m²) w przypadku każdego chorego. Podawany profilaktycznie GCFS (czynnik wzrostu granulocytów) nie był dozwolony podczas pierwszego cyklu leczenia, jednak (według uznania lekarza) dozwolono jego stosowanie po pierwszym pojawieniu się neutropenii trwającej 7 lub więcej dni lub neutropenii z komplikacją w postaci gorączki lub zakażenia.

W grupie kabazytakselu 282 (76%) chorych otrzymało więcej niż 90% przepisanej dawki leczenia, podczas gdy w grupie mitoksantronu 301 (81%). Główną przyczyną przerwania leczenia w obu grupach była progresja choroby. Zmniejszenie dawki było konieczne u 45 (12%) chorych z grupy ka-

bazytakselu oraz u 15 (4%) u chorych otrzymujących mitoksantron, natomiast opóźnienie leczenia zastosowano u 104 (28%) oraz 56 (15%) odpowiednio w tych grupach. Ogółem, w przypadku 5% cykli mitoksantronu oraz 10% kabazytakselu zastosowano zmniejszenia dawki; opóźnienia w leczeniu były zbliżone w obu grupach. Według protokołu, przejście chorych na kabazytaksel nie było dozwolone dla grupy mitoksantronu, choć 44 (12%) chorych w tej grupie otrzymało leki wiążące tubulinę w przypadku progresji choroby.

Pacjenci otrzymujący leki przeciwbólowe kontynuowali ich stosowanie w trakcie badania. Podobnie, dozwolono stosowanie bisfosfonianów jeżeli ich dawka była stabilna przez 12 tygodni przed włączeniem do badania. Chorzy otrzymujący terapię agonistami LHRH musieli kontynuować to leczenie podczas badania.

4.2.4 Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności kabazytakselu w porównaniu z mitoksantronem przedstawiono te punkty końcowe, które potencjalnie mogły zostać porównane z abirateronem: przeżycie całkowite, czas do wystąpienia progresji PSA oraz czas do wystąpienia progresji radiologicznej. Definicję tych punktów przedstawiono w poniższych podrozdziałach, wraz z wynikami przeprowadzonych analiz. Opisano również przeżycie wolne od progresji choroby oraz czas do progresji bólu (zdefiniowanej w kontekście natężenia bólu wg skali PPI lub zużycia leków przeciwbólowych) – dane te nie były wykorzystane w porównaniu pośrednim z powodu różnych definicji w porównaniu do abirateronu, jednak z uwagi na fakt iż przeżycie wolne od progresji było punktem złożonym obejmującym również czas do progresji radiologicznej, PSA (uwzględniane w analizie) oraz bólu, przedstawiono wszystkie wyniki.

W analizie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji – populacja ITT.

Wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załącznikach.

4.2.4.1 Przeżycie całkowite (OS)

Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*) zostało zdefiniowane w badaniu *TROPIC* jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu. W tabeli poniżej zebrano dane dotyczące tego punktu końcowego – liczbę zgonów które odnotowano w każdej z analizowanych grup, medianę czasu do wystąpienia zgonu (czas przeżycia), oraz hazard względny przeżycia całkowitego w grupie chorych otrzymujących kabazytaksel w stosunku do grupy chorych otrzymujących mitoksantron.

Tabela 63. Przeżycie całkowite; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.

Okres obserwacji	Kabazytaksel + kortykosteroidy			Mitoksantron + kortykosteroidy			Różnica median OS*	HR (95% CI)
	N	Liczba zgonów	Mediana OS (95% CI)	N	Liczba zgonów	Mediana OS (95% CI)		
Dane z głównej publikacji								
mediana 12,8 mies.	378	234	15,1 (14,1; 16,3)	377	279	12,7 (11,6; 13,7)	2,4	0,70 (0,59; 0,83); p < 0,0001
Uaktualnione dane z doniesienia Oudard 2010								
mediana 13,7 mies.	378	bd.	15,1	377	bd.	12,7	2,4	0,72 (0,61; 0,84); p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Liczba zgonów odnotowanych w okresie obserwacji o medianie 12,8 miesięcy była niższa w grupie otrzymującej kabazytaksel, w porównaniu do mitoksantronu – 234 vs 279. Kabazytaksel w sposób znamieny wydłużał czas przeżycia u leczonych chorych: mediana przeżycia całkowitego była większa o 2,4 miesiąca w przypadku tego leku, w porównaniu do mitoksantronu (15,1 vs 12,7 miesięcy), a ryzyko zgonu w danym punkcie czasowym mniejsze o 30%, HR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,83) i wynik ten był istotny statystycznie (p < 0,0001).

Wykonana w ramach badania analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie stanu sprawności ECOG (0 lub 1 vs 2), mierzalności choroby (mierzalna vs niemierzalna), potwierdziła wyniki obserwowane w analizie głównej (lepsze wyniki oceny przeżycia w grupie kabazytakselu), nie stwierdzono również istotnych zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami prognostycznymi a wynikiem leczenia.

W doniesieniu konferencyjnym *Oudard 2010*, prezentującym wyniki z okresu obserwacji o medianie 13,7 miesięcy, hazard względny wystąpienia zgonu w danym punkcie czasowym dla porównania kabazytakselu z kontrolą wyniósł 0,72 (95% CI: 0,61; 0,84), co było znamienym statystycznie wynikiem (p < 0,0001) i wskazywało na niższe ryzyko zgonu podczas terapii kabazytakselem. Dodatkowa analiza, skorygowana o czynniki predykcyjne przeżycia całkowitego, dała podobne rezultaty które były znamienne statystycznie.

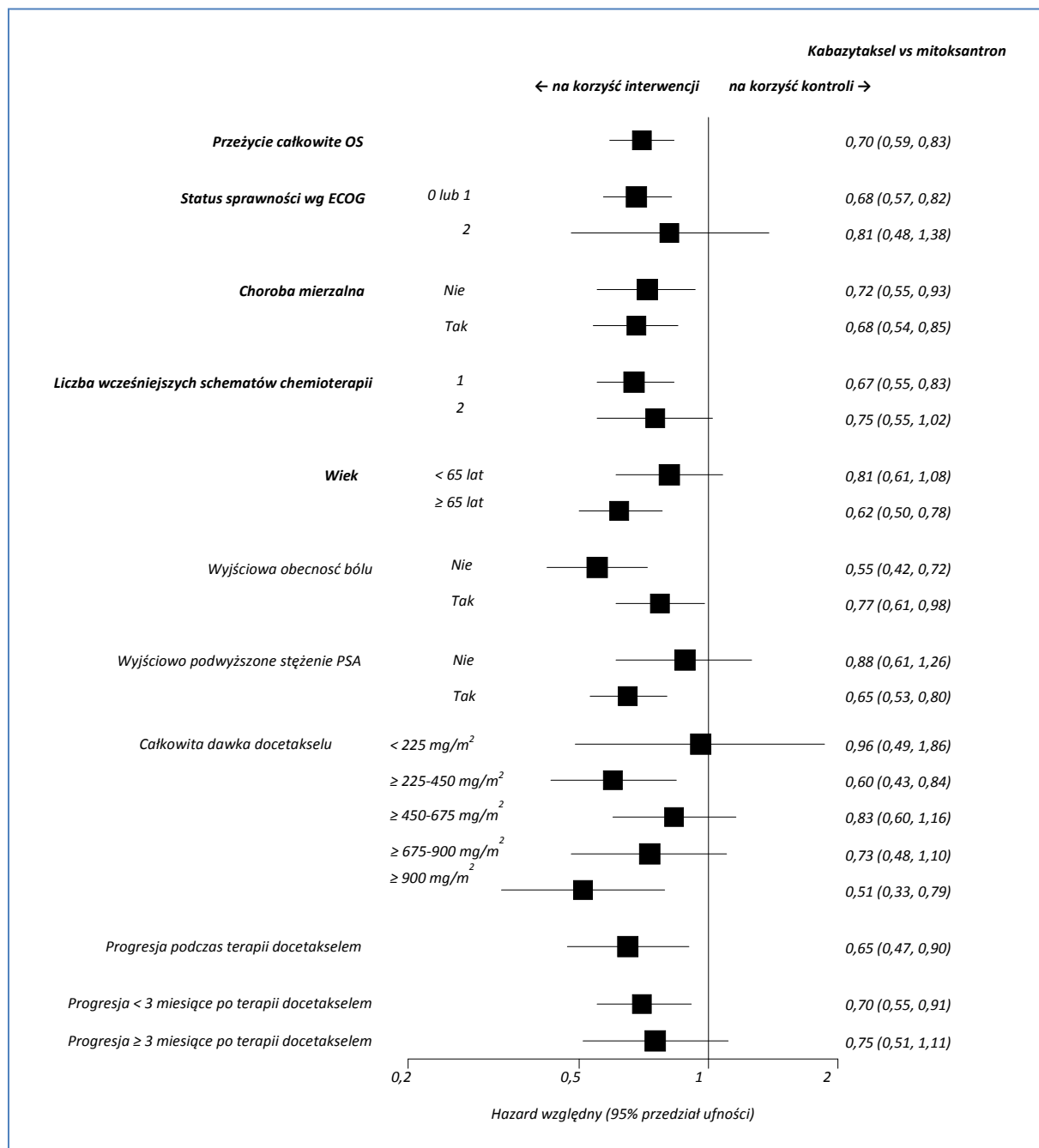
4.2.4.1.1 Przeżycie całkowite w zależności od wybranych czynników

Autorzy badania *TROPIC* przeprowadzili dodatkową analizę głównego punktu końcowego w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych: stanu sprawności ECOG (0 lub 1, 2), mierzalności choroby (mierzalna, niemierzalna), liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1, ≥ 2), wieku (< 65 lat, ≥ 65 lat), wyjściowej obecności bólu (brak, obecny), wyj-

ściowo podwyższonego stężenia PSA (podwyższone, niepodwyższone), całkowitej dawki docetakselu (< 225, ≥ 225-450, ≥ 450-675, ≥ 675-900, ≥ 900 mg/m²), progresji podczas wcześniejszego leczenia docetakselem, a także progresji po zakończeniu terapii docetakselem (< 3 miesięcy, ≥ 3 miesięcy).

W obliczeniach wykorzystano model proporcjonalnych hazardów Coxa. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8. Ryzyko wystąpienia zgonu w określonych podgrupach chorych; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.



Większość wyników uzyskanych w ramach analizy wrażliwości była zgodna z rezultatem głównej analizy, w której kabazytaksel znamiennie zmniejszał ryzyko wystąpienia zgonu chorego w danym punkcie czasowym. W przypadku kilku podgrup nie stwierdzono jednak znamienych różnic wobec mitoksantronu: chorych ze stanem sprawności wg ECOG ocenionym na 2 punkty, dwoma wcześniejszymi schematami chemioterapii, w wieku < 65 lat, z wyjściowo podwyższonym stężeniem PSA, z całkowitą dawką docetakselu < 225 mg/m², ≥ 450-675 mg/m² oraz ≥ 675-900 mg/m², a także u chorych progresją po 3 lub więcej miesiącach od ostatniej dawki docetakselu. W badaniu nie stwierdzono istotnych zależności pomiędzy analizowanymi czynnikami prognostycznymi a wynikiem leczenia.

4.2.4.2 Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. *progression-free survival*) było złożonym punktem końcowym rozpatrywanym w badaniu *TROPIC*. Punkt ten zdefiniowano jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby na podstawie oceny stężenia PSA, progresji radiologicznej lub progresji natężenia bólu lub zgonu. Definicje poszczególnych progresji przedstawiono w podrozdziałach poniżej. W tabeli poniżej przedstawiono dane uzyskane z badania ogólnie dla czasu wolnego od progresji choroby.

Tabela 64. Przeżycie wolne od progresji choroby; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie *TROPIC*.

Okres obserwacji	Kabazytaksel + kortykosteroidy		Mitoksantron + kortykosteroidy		HR (95% CI)
	N	Mediana PFS	N	Mediana PFS	
mediana 12,8 mies.	378	2,8 (2,4; 3,0)	377	1,4 (1,4; 1,7)	0,74 (0,64; 0,86); p < 0,0001

Mediana czasu do wystąpienia progresji choroby wyniosła 2,8 miesięcy w grupie otrzymującej kabazytaksel i była o 1,4 miesiąca wyższa w porównaniu do grupy mitoksantronu (1,4 miesiąca). Ryzyko wystąpienia progresji choroby w danym punkcie czasowym było o 26% niższe w grupie otrzymującej kabazytaksel, w porównaniu do grupy mitoksantronu: HR = 0,74 (95% CI: 0,64; 0,86), wynik był znamieny statystycznie (p < 0,0001).

4.2.4.2.1 Czas do progresji radiologicznej (TTTP)

Czas do wystąpienia progresji radiologicznej (progresji nowotworu, TTTP, z ang. *time to tumour progression*) został w badaniu *TROPIC* zdefiniowany jako czas od randomizacji do wystąpienia progresji choroby według kryteriów RECIST (dane analizowano w populacji ITT). Dane dla tego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 65. Czas do progresji radiologicznej; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.

Okres obserwacji	Kabazytaksel + kortykosteroidy		Mitoksantron + kortykosteroidy		HR (95% CI)
	N	Mediana czasu do progresji radiologicznej	N	Mediana czasu do progresji radiologicznej	
mediana 12,8 mies.	378	8,8 (3,9; 12,0)	377	5,4 (2,3; 10,0)	0,61 (0,49; 0,76); p < 0,0001

W grupie chorych otrzymujących kabazytaksel mediana czasu do progresji choroby w ocenie radiologicznej (według RECIST) była większa, niż w grupie otrzymującej mitoksantron – odpowiednio 8,8 miesięcy vs 5,4 miesiąca. Ryzyko progresji radiologicznej w danym punkcie czasowym było mniejsze o 29% w przypadku kabazytakselu, o czym świadczył wynik obliczonego hazardu względnego wobec mitoksantronu: HR = 0,61 (95% CI: 0,49; 0,76). Wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,0001).

4.2.4.2.2 Czas do progresji PSA (TTPP)

W badaniu TROPIC czas do progresji PSA (TTPP, z ang. *Time to PSA progression*) zdefiniowano jako okres od randomizacji do momentu wystąpienia progresji w ocenie stężenia PSA. Progresję stwierdzano w przypadku zwiększenia stężenia PSA o $\geq 25\%$ od wartości nadir przy założeniu całkowitego zwiększenia stężenia PSA o $\geq 5 \mu\text{g/l}$, u chorych nie odpowiadających na leczenie, lub przy stwierdzeniu zwiększenia stężenia PSA o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru u chorych odpowiadających na leczenie. Odpowiedź na leczenie według PSA definiowano jako zmniejszenie stężenia PSA $\geq 50\%$ u chorych z wyjściowym stężeniem tego związku $\geq 20 \mu\text{g/l}$. Dane dotyczące opisywanego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej (obliczenia przedstawiono dla populacji ITT).

Tabela 66. Czas do progresji PSA; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.

Okres obserwacji	Kabazytaksel + kortykosteroidy		Mitoksantron + kortykosteroidy		HR (95% CI)
	N	Mediana czasu do progresji PSA	N	Mediana czasu do progresji PSA	
mediana 12,8 mies.	378	6,4 (2,2; 10,1)	377	3,1 (0,9; 9,1)	0,75 (0,63; 0,90); p = 0,001

Mediana czasu do progresji choroby według kryteriów stężenia PSA była o 3,3 miesiące dłuższa w grupie otrzymującej kabazytaksel: 6,4 vs 3,1 miesiące. Ryzyko wystąpienia progresji choroby w ocenie stężenia PSA było o 25% mniejsze w przypadku zastosowania kabazytakselu, w porównaniu do mitoksantronu: HR = 0,75 (95% CI: 0,63; 0,90) i wynik ten był znamieny statystycznie (p = 0,001).

4.2.4.2.3 Czas do progresji bólu

Progresja bólu w badaniu *TROPIC* została zdefiniowana jako wzrost mediany wyniku PPI o ≥ 1 punktów od wartości referencyjnej, lub zwiększenie o $\geq 25\%$ średniego wyniku skali oceniającej użycie leków przeciwbólowych albo konieczność zastosowania paliatywnej radioterapii. Dane na temat tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 67. Czas do progresji bólu; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie *TROPIC*.

Okres obserwacji	Kabazytaksel + kortykosteroidy		Mitoksantron + kortykosteroidy		HR (95% CI)
	N	Mediana czasu do progresji PSA	N	Mediana czasu do progresji PSA	
mediana 12,8 mies.	378*	11,1 (2,9; nie osiągnięto)	377*	nie osiągnięto	0,91 (0,69; 1,19); p = 0,52

* dane dla 265 chorych z grupy kabazytakselu oraz 279 z grupy mitoksantronu były cenzorowane z uwagi na pominięcie więcej niż dwóch ocen PPI lub zużycia leków przeciwbólowych w tym samym tygodniu (do momentu uzyskania dowodu progresji na podstawie wyniku przynajmniej 5 pomiarów).

Mediana czasu do wystąpienia progresji odczuwalnego przez chorych bólu wyniosła 11,1 miesiące, natomiast w grupie mitoksantronu nie została osiągnięta. Ryzyko wystąpienia progresji bólu w danym punkcie czasowym było podobne w przypadku obu leków: HR = 0,91 (95% CI: 0,69; 1,19) i wynik ten nie był znamieny statystycznie (p = 0,52).

4.2.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *TROPIC* w analizie bezpieczeństwa uwzględniano wszystkich chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku.

4.2.5.1 Zgony w okresie ≤ 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku

Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości zgonów odnotowanych w trakcie badania *TROPIC* (dane dla populacji bezpieczeństwa) w okresie ≤ 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku.

Tabela 68. Liczba i odsetek zgonów w okresie ≤ 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie *TROPIC*.

Kabazytaksel			Mitoksantron			RR (95% CI)
N	n	%	N	n	%	
371	18	5%	371	9	2%	2,00 (0,93; 4,32); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Ogółem w grupie kabazytakselu w okresie ≤ 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku zmarło 18 (5%) chorych, a w grupie mitoksantronu 9 (2%). Ryzyko wystąpienia zgonu w tym okresie nie różniło się w sposób statystyczny pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 2,00 (95% CI: 0,93; 4,32).

4.2.5.2 Zgony w wyniku działań niepożądanych

Autorzy badania *TROPIC* przedstawili dane dotyczące częstości zgonów, które wystąpiły w wyniku działań niepożądanych. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 69. Liczba i odsetek zgonów w wyniku działań niepożądanych; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie *TROPIC*.

Kabazytaksel + kortykosteroidy			Mitoksantron + kortykosteroidy			RR (95% CI)
N	n	%	N	n	%	
371	18	4,9%*	371	3	0,8%*	6,00 (1,91; 18,98); NNH = 25 (15; 55)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W grupie kabazytakselu 18 zgonów wystąpiło w wyniku działań niepożądanych, a w grupie mitoksantronu odnotowano 3 takie przypadki. Ryzyko wystąpienia zgonów w wyniku AEs było większe w grupie kabazytakselu w porównaniu do mitoksantronu, RR = 6,00 (95% CI: 1,91; 18,98). Wynik był istotny statystycznie. Współczynnik NNH = 25 (95% CI: 15; 55) oznacza, że lecząc 25 chorych w danym okresie obserwacji kabazytakselem zamiast mitoksantronem ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego zgonu z powodu działań niepożądanych.

4.2.5.3 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera dane na temat liczby i odsetka chorych, którzy zakończyli leczenie w badaniu *TROPIC* z powodu działań niepożądanych.

Tabela 70. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie *TROPIC*.

Kabazytaksel + kortykosteroidy			Mitoksantron + kortykosteroidy			RR (95% CI)
N	n	%	N	n	%	
378	67	18%	377	32	8%	2,09 (1,41; 3,10); NNH = 11 (8; 23)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotnie więcej chorych zakończyło stosowanie kabazytakselu niż mitoksantronu z powodu działań niepożądanych, odpowiednio 18% i 8%. Oszacowane ryzyko względne wyniosło 2,09 (95% CI: 1,41; 3,10) i był to wynik istotny statystycznie. Lecząc 11 chorych kabazytakselem zamiast mitoksantronem w określonym czasie, ryzykujemy zakończenie terapii z powodu działań niepożądanych u jednego chorego więcej, NNH = 11 (95% CI: 8; 23).

4.2.5.4 Hematologiczne działania niepożądane

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące częstości występowania poszczególnych hematologicznych działań niepożądanych ogółem oraz 3. lub 4. stopnia w badaniu *TROPIC*. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 71. Liczba i odsetek chorych z hematologicznymi działaniami niepożądanymi; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie *TROPIC*.

AE	Kabazytaksel			Mitoksantron			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
AEs ogółem							
Neutropenia		347	94%		325	88%	1,07 (1,02; 1,12); NNT = 17 (10; 57)
Niedokrwistość	371	361	97%	371	302	81%	1,20 (1,14; 1,26); NNT = 7 (5; 9)
Trombocytopenia		176	47%		160	43%	1,10 (0,94; 1,29); NS
Leukopenia		355	96%		343	92%	1,03 (1,00; 1,08); NS
AEs 3. lub 4. stopnia							
Neutropenia 3. lub 4. stopnia		303	82%		215	58%	1,41 (1,28; 1,56); NNH = 5 (4; 6)
Niedokrwistość 3. lub 4. stopnia		39	11%		18	5%	2,17 (1,27; 3,70); NNH = 18 (11; 54)
Trombocytopenia 3. lub 4. stopnia	371	15	4%	371	6	2%	2,50 (1,01; 6,19); NNH = 42 (20; 2421)
Gorączka neutropeniczna 3. lub 4. stopnia		28	8%		5	1%	5,60 (2,27; 13,93); NNH = 17 (11; 30)
Leukopenia 3. lub 4. stopnia		253	68%		157	42%	1,61 (1,41; 1,85); NNT = 4 (4; 6)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Hematologiczne działania niepożądane występowały często, neutropenię, niedokrwistość i leukopenię raportowano u ponad 80% chorych, natomiast trombocytopenia występowała u ponad 40% pacjentów. Każde z tych działań niepożądanych występowały częściej w grupie kabazytakselu niż mitoksantronu, jednak istotne statystycznie różnice odnotowano tylko dla neutropenii i niedokrwistości.

W badaniu *TROPIC* wśród hematologicznych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia odnotowano neutropenię, niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię oraz gorączkę neutropeniczną. Każde z tych działań niepożądanych występowało statystycznie istotnie częściej u chorych z grupy kabazytakselu w porównaniu do grupy otrzymującej mitoksantron.

W doniesieniu konferencyjnym *Oudard 2010* podano, że w dłuższym okresie obserwacji (mediana 13,7 miesięcy) częstość występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia była taka sama jak w przypadku głównej analizy (82% vs 58%, kabazytaksel vs mitoksantron), natomiast częstość występowania gorączki neutropenicznej wyniosła 7,5% oraz 1,3%, odpowiednio dla kabazytakselu oraz mitoksantronu.

4.2.5.5 Niehematologiczne działania niepożądane

Poniższa tabela prezentuje dane dotyczące częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych ogółem oraz 3. lub 4. stopnia w badaniu *TROPIC*. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 72. Liczba i odsetek chorych z niehematologicznymi działaniami niepożądanymi; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie *TROPIC*.

AE	Kabazytaksel			Mitoksantron			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
AEs ogółem							
Biegunka		173	47%		39	11%	4,44 (3,25; 6,10); NNT = 3 (3; 4)
Zmęczenie		136	37%		102	27%	1,33 (1,08; 1,65); NNT = 11 (7; 41)
Astenia		76	20%		46	12%	1,65 (1,18; 2,31); NNT = 13 (8; 37)
Bóle pleców		60	16%		45	12%	1,33 (0,93; 1,91); NS
Nudności		127	34%		85	23%	1,49 (1,18; 1,89); NNT = 9 (6; 21)
Wymioty		84	23%		38	10%	2,21 (1,56; 3,15); NNT = 9 (6; 14)
Krwimocz		62	17%		14	4%	4,43 (2,55; 7,73); NNT = 8 (6; 12)
Bóle brzucha	371	43	12%	371	13	4%	3,31 (1,83; 6,01); NNT = 13 (9; 23)
Ból kończyn		30	8%		27	7%	1,11 (0,68; 1,82); NS
Duszności		44	12%		17	5%	2,59 (1,52; 4,43); NNT = 14 (9; 30)
Zaparcia		76	20%		57	15%	1,33 (0,98; 1,82); NS
Gorączka		45	12%		23	6%	1,96 (1,22; 3,16); NNT = 17 (10; 56)
Ból stawów		39	11%		31	8%	1,26 (0,81; 1,97); NS
Zakażenie dróg moczowych		27	7%		11	3%	2,45 (1,25; 4,82); NNT = 24 (13; 84)
Ból		20	5%		18	5%	1,11 (0,60; 2,05); NS
Ból kości		19	5%		19	5%	1,00 (0,54; 1,84); NS

AE	Kabazytaksel			Mitoksantron			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
AEs 3. lub 4. stopnia							
Biegunka 3. lub 4. stopnia		23	6%		1	< 1%	23,00 (3,98; 133,96); NNT = 17 (12; 27)
Zmęczenie 3. lub 4. stopnia		18	5%		11	3%	1,64 (0,80; 3,37); NS
Astenia 3. lub 4. stopnia		17	5%		9	2%	1,89 (0,87; 4,11); NS
Bóle pleców 3. lub 4. stopnia		14	4%		11	3%	1,27 (0,60; 2,72); NS
Nudności 3. lub 4. stopnia		7	2%		1	< 1%	7,00 (1,13; 43,51); NNT = 62 (28; 582)
Wymioty 3. lub 4. stopnia		7	2%		0	0%	15,00 (1,50; 151,26); NNT = 53 (27; 118)
Krwiomocz 3. lub 4. stopnia		7	2%		2	1%	3,50 (0,83; 14,76); NS
Bóle brzucha 3. lub 4. stopnia	371	7	2%	371	0	0%	15,00 (1,50; 151,26); NNT = 53 (27; 118)
Ból kończyn 3. lub 4. stopnia		6	2%		4	1%	1,50 (0,46; 4,92); NS
Duszności 3. lub 4. stopnia		5	1%		3	1%	1,67 (0,44; 6,28); NS
Zaparcia 3. lub 4. stopnia		4	1%		2	1%	2,00 (0,43; 9,30); NS
Gorączka 3. lub 4. stopnia		4	1%		1	< 1%	4,00 (0,60; 26,55); NS
Ból stawów 3. lub 4. stopnia		4	1%		4	1%	1,00 (0,28; 3,62); NS
Zakażenie dróg moczowych 3. lub 4. stopnia		4	1%		3	1%	1,33 (0,34; 5,29); NS
Ból 3. lub 4. stopnia		4	1%		7	2%	0,57 (0,18; 1,81); NS
Ból kości 3. lub 4. stopnia		3	1%		9	2%	0,33 (0,10; 1,13); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Wszystkie niehematologiczne działania niepożądane występowały częściej w grupie kabazytakselu niż mitoksantronu. Najczęściej obserwowano biegunkę i zmęczenie (odpowiednio u 47% i 37% chorych z grupy kabazytakselu i 11% i 27% pacjentów z grupy mitoksantronu), ryzyko wystąpienia tych działań niepożądanych było statystycznie istotnie większe w grupie kabazytakselu. Pozostałymi działaniami niepożądanymi odnotowanymi istotnie częściej w grupie kabazytakselu były astenia, nudności, wymioty, krwiomocz, bóle brzucha, duszności, gorączka i zakażenie dróg moczowych.

W przypadku ciężkich działań niepożądanych (3. lub 4. stopnia) istotne statystycznie różnice raportowano dla ryzyka wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów oraz bólu brzucha, które było znacznie większe u chorych leczonych kabazytaksem niż mitoksantronem.

4.3 Mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy – porównanie bezpośrednie

4.3.1 Opis metodyki włączonych badań

Przeprowadzony przegląd systematyczny pozwolił na zidentyfikowanie trzech badań dotyczących oceny efektywności klinicznej mitoksantronu podawanego dożylnie w skojarzeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem w porównaniu do odpowiednio prednizonu (*Berry 2002, Tannock 1996*) lub hydrokortyzonu (*CALGB 9182* – publikacja *Kantoff 1999*).

Wszystkie włączone badania były prospektywnymi próbami klinicznymi z randomizacją prowadzonymi w układzie równoległym, oceniającymi skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania mitoksantronu podawanego dożylnie u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – w żadnej z prób włączeni chorzy nie otrzymywali wcześniej docetakselu, a więc pacjenci ci nie odpowiadali do końca przyjętym kryteriom raportu odnośnie populacji, które zakładały, że badania powinny przedstawiać dane na temat skuteczności leków w populacji chorych z zaawansowanym rakiem prostaty, opornym na kastrację, u których wystąpiła progresja choroby i którzy leczeni byli wcześniej docetaksel. Jednak badania te zostały włączone do raportu, aby możliwe było domknięcie sieci i wykonanie porównania abirateronu z kabazytaksem.

Główny punkt końcowy w poszczególnych badaniach stanowiły: czas do niepowodzenia leczenia (*Berry 2002*), czas przeżycia chorych (*CALGB 9182*) oraz paliacja objawów bólowych – zmniejszenie intensywności bólu (*Tannock 1996*).

Wszystkie badania miały na celu wykazanie wyższości (*superiority*) mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z kortykosteroidem nad monoterapią kortykosteroidem (prednizonem lub hydrokortyzonem odpowiednio w badaniach *Berry 2002, Tannock 1996* i *CALGB 9182*).

Każde z badań było wieloośrodkową próbą kliniczną. Jedynie w badaniu *Tannock 1996* podano dokładną liczbę uwzględnionych ośrodków badawczych (11). Próba *Tannock 1996* obejmowała ośrodki z Kanady, natomiast badania *Berry 2002* i *CALGB 9182* prowadzone były na terenie Stanów Zjednoczonych.

Charakterystykę odnalezionych prób klinicznych z randomizacją przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 73. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z kortykosteroidami.

Badanie	RCT	Założenia metodyczne	Zaślepienie	Okres obserwacji	Grupa kontrolna	Punkta-cja Jadad	Klasyfi-kacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Berry 2002</i>	Tak	ocena wyższości mitoksantronu nad prednizonem [^]	Brak	mediana 21,8 miesiąca	prednizon*	1 (R1; B0; W0)	IIA	wieloośrodkowe (USA)	Immunex Corporation
<i>CALGB 9182 (Kantoff 1999)</i>	Tak	ocena wyższości mitoksantronu nad hydrokortyzonem [^]	Brak	mediana 5 cykli leczenia mitoksantronem	hydrokortyzon*	2 (R1; B0; W1)	IIA	wieloośrodkowe (USA)	Immunex (po części)
<i>Tannock 1996</i>	Tak	ocena wyższości mitoksantronu nad prednizonem [^]	Brak	bd.	prednizon*	1 (R1; B0; W0)	IIA	11 (Kanada)	Lederle Laboratories, Division of Cyanamid Canada, Inc.

* kortykosteroidy;

[^] ocena wyższości mitoksantronu podawanego z prednizonem lub hydrokortyzonem nad stosowaniem odpowiednio samego prednizonu i hydrokortyzonu (+ placebo);

Wszystkie analizowane badania były próbami klinicznymi z randomizacją. We wszystkich badaniach chorych do analizowanych grup włączano w stosunku 1:1. Nie przedstawiono szczegółów dotyczących procesu randomizacji. W badaniach *CALGB 9182* i *Tannock 1996* podano jednak informacje o czynnikach stratyfikacyjnych – w pierwszym z nich na początku próby zastosowano stratyfikację ze względu na stopień sprawności (0 lub 1 vs 2) oraz status choroby (mierzalna w dwóch wymiarach vs mierzalna w jednym wymiarze), a po włączeniu do badania 60 chorych uwzględniono trzeci czynnik – liczbę wcześniejszych terapii hormonalnych (1 vs ≥ 2), z kolei w drugiej próbie wykorzystano stratyfikację z uwagi na stopień sprawności wg ECOG (0, 1 vs 2, 3). W żadnym z badań nie wprowadzono zaślepienia. Szczegółowy opis oceny jakości badań *Berry 2002*, *CALGB 9182* i *Tannock 1996* przedstawiono w tabeli poniżej.

Badania włączone do oceny efektywności mitoksantronu, z powodu braku zaślepienia oraz opisu procesu randomizacji i przeływu chorych, charakteryzowały się niską jakością, uzyskując 1 (*Berry 2002*, *Tannock 1996*) lub 2 punkty (*CALGB 9182*) według skali Jadad.

Tabela 74. Wynik oceny jakości badań porównujących mitoksantron z kortykosteroidami według skali Jadad.

Badanie	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
Berry 2002	tak	brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	-	nie
CALGB 9182 (Kantoff 1999)	tak	brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	-	tak
Tannock 1996	tak	brak opisu procesu randomizacji	brak zaślepienia	-	nie

Jedynie w badaniu CALGB 9182 podano informację o przepływie chorych w badaniu – 4 chorych (2 z każdej grupy) nie otrzymało żadnej dawki leku, ponadto 4 chorych nie spełniło kryteriów włączenia do badania (zostali uwzględnieni w analizie przeżycia). Dane dotyczące przepływu chorych w próbie CALGB 9182 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 75. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań porównujących mitoksantron z kortykosteroidami.

Badanie	Przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia	Mitoksantron	Kortykosteroidy
CALGB 9182	Populacja ITT	<u>119</u>	<u>123</u>
	Niespełnienie kryteriów włączenia	1 (0,8%)	3 (2,4%)
	Nieotrzymanie przypisanej interwencji	2 (1,7%)	2 (1,6%)

Badania Berry 2002 i CALGB 9182 finansowane były przez Immunex Corporation, a próba Tannock 1996 przez Lederle Laboratories.

4.3.2 Charakterystyka ocenianej populacji

4.3.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań

Do wszystkich badań z randomizacją włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa mitoksantronu podawanego dożylnie kwalifikowano chorych z przerzutowym gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację – w badaniu Berry 2002 chorzy nie mogli wykazywać objawów klinicznych (z ang. *asymptomatic*), natomiast u pacjentów z próby Tannock 1996 musiały one występować. We wszystkich badaniach kryterium włączenia stanowiła progresja choroby pomimo terapii hormonalnej. W próbie Berry 2002 sprecyzowano, że progresja choroby mogła nastąpić w trakcie ≥ 1 terapii hormonalnej (orchideotomii, terapii analogami LHRH lub syntetycznym niesteroidowym estrogenem) i była definiowana jako ≥ 2 -krotny wzrost stężenia PSA w 2 oznaczeniach, 25% wzrost liczby patologicznych zmian w tkance kostnej lub 25% wzrost wielkości zmian patologicznych w tkance

miękkiej w badaniach obrazowych. W próbach *CALGB 9182* i *Tannock 1996* podano jedynie, że chorzy musieli wykazywać progresję choroby odpowiednio przed włączeniem do badania po nie więcej niż 1 terapii hormonalnej i pomimo terapii standardowej. Dodatkowo w badaniu *Berry 2002* podano także czas jaki musiał upłynąć od ostatnio stosowanej terapii – w przypadku leczenia antyandrogenowego, ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami lub radioterapii czas ten wynosił ≥ 4 tygodnie, natomiast w przypadku poważnej operacji chirurgicznej ≥ 3 tygodnie. Natomiast w próbie *CALGB 9182* chorzy niepoddani zabiegowi orchidektomii mogli kontynuować terapię agonistami LHRH. W żadnym z badań chorzy nie otrzymywali wcześniej terapii docetakselem. Kolejnym kryterium włączenia był określony status sprawności według skali ECOG – w badaniu *Berry 2002* chorzy musieli charakteryzować się stopniem sprawności w zakresie 0-2, natomiast w próbie *Tannock 1996* ≤ 3 . Czynnikiem kwalifikacji była również prawidłowa czynność narządów wewnętrznych: wątroby (*Berry 2002*, *CALGB 9182*), serca (*Berry 2002*), nerek i szpiku kostnego (*CALGB 9182*). W dwóch badaniach zdefiniowano także dopuszczalne wartości parametrów hematologicznych i biochemicznych: liczba granulocytów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba białych krwinek $> 3,0 \times 10^9/l$, stężenie bilirubiny $< 54 \mu\text{mol}/l$, stężenie testosteronu $< 3,5 \text{ nmol}/l$ (*Tannock 1996*), liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny $\geq 9 \text{ g}/\text{dl}$ (*Berry 2002*) oraz liczba płytek krwi $\geq 150 \times 10^9/l$ (*Tannock 1996*, *Berry 2002*). Ponadto do badania *Tannock 1996* włączano chorych, u których jako jeden z objawów występował ból, byli oni zdolni do samodzielnego wypełnienia skal oceniających ból i jakość życia, a ich oczekiwana długość życia była ≥ 3 miesiące.

Kryteria wykluczenia chorych z badania zdefiniowano jedynie w badaniach *Berry 2002* i *Tannock 1996*. Do obu prób nie włączano pacjentów z innym nowotworem złośliwym w wywiadzie (w badaniu *Berry 2002* sprecyzowano, że nowotwór miał występować w ciągu ostatnich 5 lat, a w badaniu *Tannock 1996* dopuszczono możliwość wystąpienia nowotworu skóry innego niż czerniak). Kolejnym kryterium wykluczenia był rodzaj stosowanego wcześniej leczenia – w próbie *Berry 2002* wykluczano chorych po immunoterapii, chemioterapii lub jednoczesnym stosowaniu egzogennych kortykosteroidów, a w badaniu *Tannock 1996* po chemioterapii lub kortykosteroidach stosowanych w leczeniu raka oraz po radioterapii w poprzednim miesiącu lub leczeniu izotopem strontu (^{89}Sr) w ciągu ostatnich 2 miesięcy. Ponadto z udziału w badaniu *Berry 2002* dyskwalifikowano chorych z przerzutami do mózgu, a w badaniu *Tannock 1996* pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca i aktywnym zakażeniem oraz z przeciwwskazaniami do stosowania prednizonu, takimi jak aktywny wrzód trawienny.

Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załączniku.

4.3.2.2 Wyściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej zaprezentowano charakterystyki wyjściowe chorych włączonych do badań z randomizacją oceniających skuteczności i bezpieczeństwa mitoksantronu.

Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań z randomizacją oceniających efektywność kliniczną mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z kortykosteroidami.

Badanie	Grupa	Liczba chorych	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana stężenia PSA (zakres) [µg/l]	Status sprawności wg ECOG – n (%)**	Umiejscowienie przerzutów – n (%)	Nasilenie bólu – n (%)	Mierzalność guza – n (%)
Berry 2002	mitoksantron + kortykosteroidy*	56	70 (49-87)	56,7 (2,7-2375,0)	0: 42 (75%) 1: 13 (23%) 2: 1 (2%)	B: 48 (86%) LN: 10 (18%) L: 1 (2%) Li: 2 (4%)	bd.	M: 8 (14%) PSA: 2 (4%) NM: 46 (82%)
	kortykosteroidy*	63	74 (51-90)	71,0 (1,1-1233,0)	0: 47 (75%) 1: 16 (25%) 2: 0 (0%)	B: 50 (79%) LN: 11 (18%) L: 4 (6%) Li: 0 (0%)	bd.	M: 9 (14%) PSA: 5 (8%) NM: 49 (78%)
CALGB 9182 (Kantoff 1999)	mitoksantron + kortykosteroidy*	119	72 (67-75)	150 (52-362)	0/1: 101/119 (85%)	B: 108/119 (91%) LN: 11/117 (9%) L: 25/117 (21%) Li: 11/117 (9%)	bd.	bd.
	kortykosteroidy*	123	72 (65-75)	141 (54-416)	0/1: 107/122 (88%)	B: 111/123 (90%) LN: 18/110 (16%) L: 21/121 (17%) Li: 11/121 (9%)	bd.	bd.
Tannock 1996	mitoksantron + kortykosteroidy*	80	69 (63-75)	209 (66-678)	0: 5 (6%) 1: 45 (57%) 2: 21 (26%) 3: 8 (10%)	B: 78 (98%) LN: 18 (22%) V: 3 (4%) I: 7 (9%)	0: 1 (1%) 1: 30 (38%) 2: 30 (38%) 3: 15 (19%) 4: 4 (5%)	bd.
	kortykosteroidy*	81	67 (64-74)	158 (42-548)	0: 3 (4%) 1: 47 (59%) 2: 22 (28%) 3: 8 (10%)	B: 77 (95%) LN: 15 (19%) V: 3 (4%) I: 8 (10%)	0: 1 (1%) 1: 23 (28%) 2: 37 (46%) 3: 15 (19%) 4: 5 (6%)	bd.

* w badaniach Berry 2002 i Tannock 1996 chorym podawano prednizon, a w badaniu CALGB 9182 hydrokortyzon;

** status sprawności chorych w badaniu CALGB 9182 analizowano wg oceny CALGB (z ang. CALGB performance status);

B kości (z ang. bones); LN węzły chłonne (z ang. lymph nodes); L płuca (z ang. lungs); Li wątroba (z ang. liver); V trzewia (z ang. visceral); I inne (z ang. other); M mierzalny; PSA za pomocą stężenia PSA; NM niemierzalny.

W badaniach *Berry 2002* i *Tannock 1996* oceniających efektywność mitoksantronu podawanego doustnie nie zaobserwowano różnic między wydzielonymi grupami badawczymi w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych. Natomiast w próbie *CALGB 9182* zaobserwowano istotną różnicę ($p = 0,01$) między analizowanymi grupami pod względem odsetka chorych otrzymujących wcześniejsze leczenie progesteronami.

Największą, pod względem liczby pacjentów, była próba kliniczna *CALGB 9182*, w której ocenie poddano 242 chorych, natomiast w pozostałych badaniach analizowano około połowę i jedną trzecią pacjentów mniej – odpowiednio 119 w badaniu *Berry 2002* i 161 w próbie *Tannock 1996*. Łącznie badania oceniały 522 chorych – 136 pacjentów otrzymywało mitoksantron w połączeniu z prednizolem, 119 mitoksantron w skojarzeniu z hydrokortyzonem, 144 pacjentom aplikowano prednizon, a 123 chorych otrzymywało hydrokortyzon.

Mediana wieku pacjentów w poszczególnych badaniach była podobna i wynosiła około 70 lat (zakres od 49 do 90 lat).

W przypadku wyjściowego statusu sprawności w badaniu *Berry 2002* najwięcej chorych (75%) wykazywało sprawność prawidłową i było zdolnych do samodzielnego wykonywania codziennych czynności (stopień 0 wg ECOG), z kolei w badaniu *Tannock 1996* u największego odsetka pacjentów (57%) stwierdzono stopień 1 wg ECOG, który oznacza możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy, mimo obecności objawów choroby. Natomiast w próbie *CALGB 9182* odnotowano, że najwięcej chorych (86%) charakteryzowało się stopniem sprawności 0 lub 1 wg oceny CALGB (z ang. *CALGB performance status*), oznaczającymi dobrą sprawność pacjenta.

We wszystkich badaniach najczęstszym miejscem lokalizacji przerzutów u chorych były kości (82-96%). Drugie pod względem częstości rozprzestrzeniania się nowotworu u pacjentów z badań *Berry 2002* i *Tannock 1996* były węzły chłonne (18-20%), a w próbie *CALGB 9182* płuca (19%). Pozostałe umiejscowienia przerzutów występowały z częstością mniejszą niż 15% – wątroba (2-9%), trzewia (4%) oraz inna lokalizacja (9%).

Dodatkowo w badaniu *Tannock 1996* podano, że większość chorych (42%) wykazywała średnie nasilenie bólu, natomiast w próbie *Berry 2002*, że u większości pacjentów (80%) zmiana nowotworowa była niemierzalna.

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

We wszystkich badaniach interwencją stanowił mitoksantron podawany dożylnie co trzy tygodnie – w próbie *Berry 2002* i *Tannock 1996* lek podawano w dawce 12 mg/m², natomiast w badaniu *CALGB 9182* w dawce 14 mg/m² powierzchni ciała. W badaniu *Berry 2002* sprecyzowano, że mitoksantron podawano chorym w czasie 15-30 minut, a liczba cykli wynosiła 6. W badaniach *Berry 2002* i *Tannock 1996* razem z mitoksantronem chorym podawano 2 razy dziennie doustnie prednizon w dawce 5 mg, a w badaniu *CALGB 9182* hydrokortyzon doustnie w dawce 40 mg dziennie (30 mg rano i 10 mg wieczorem). W grupach kontrolnych te same leki co w grupach interwencji, ale bez mitoksantronu.

W poniższej tabeli przedstawiono zbiorczo informacje odnośnie interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach z randomizacją.

Tabela 77. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach włączonych do analizy klinicznej mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do kortykosteroidów – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Komparator	Dodatkowe leczenie
<i>Berry 2002</i>	Mitoksantron , dożylnie, w dawce 12 mg/m ² co trzy tygodnie + Prednizon , doustnie, w dawce 5 mg 2 × dziennie	Prednizon , doustnie, w dawce 5 mg 2 × dziennie	Leki dozwolone: <ul style="list-style-type: none"> • supresja androgenowa w przypadku chorych niepoddanych zabiegowi orchidektomii • leczenie podtrzymujące zależało od decyzji badacza Leki zabronione: <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie formy terapii hormonalnej
<i>CALGB 9182</i>	Mitoksantron , dożylnie, w dawce 14 mg/m ² co trzy tygodnie + Hydrokortyzon , doustnie, w dawce 40 mg dziennie (30 mg rano, 10 mg wieczorem)	Hydrokortyzon , doustnie, w dawce 40 mg dziennie (30 mg rano, 10 mg wieczorem)	Leki dozwolone: <ul style="list-style-type: none"> • alternatywna chemioterapia w każdym z ramion badania w przypadku stwierdzenia progresji choroby Leki zabronione: <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie czynników wzrostowych było odradzane • brak możliwości przejścia na terapię mitoksantronem lub doksorubicyną w przypadku chorych z grupy leczonej samym hydrokortyzonem
<i>Tannock 1996</i>	Mitoksantron , dożylnie, w dawce 12 mg/m ² co trzy tygodnie + Prednizon , doustnie, w dawce 5 mg 2 × dziennie	Prednizon , doustnie, w dawce 5 mg 2 × dziennie	Leki dozwolone: <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwbólowe w dawce dopasowanej do optymalnej kontroli bólu • prochlorperazyna jako lek przeciwwymiotny Leki zabronione: <ul style="list-style-type: none"> • deksametazon i inne steroidy

We wszystkich analizowanych badaniach interwencje stosowane były równolegle.

W każdym z badań możliwa była modyfikacja dawkowania leków, określona w protokole, w przypadku wystąpienia określonych działań niepożądanych. W próbie *Berry 2002* przerwanie lub opóźnienie leczenia następowało w momencie stwierdzenia uszkodzenia serca lub wątroby. W badaniu *CALGB 9182* modyfikacje dawki następowały w przypadku stwierdzenia toksyczności w układzie krwiotwórczym. Z kolei w próbie *Tannock 1996* chemioterapię podawano jeżeli liczba białych krwinek była większa niż $3 \times 10^9/l$, liczba granulocytów większa niż $1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi większa niż $100 \times 10^9/l$ – w przypadku innych wartości tych parametrów chemioterapia była wstrzymywana do momentu ich poprawy. Ponadto w sytuacji stwierdzenia nadiru liczby czerwonych krwinek mniejszego niż $0,5 \times 10^9/l$ lub płytek krwi mniejszego niż $50 \times 10^9/l$ dawka mitoksantronu była redukowana o 2 mg/m^2 w następnym cyklu leczenia, zaś w momencie stwierdzenia nadiru liczby czerwonych krwinek większego niż $1,0 \times 10^9/l$ lub płytek krwi większego niż $100 \times 10^9/l$ przy jednoczesnej niskiej niehematologicznej toksyczności, dawkę mitoksantronu zwiększano o 2 mg/m^2 w kolejnym cyklu terapii.

Jedynie w badaniu *Tannock 1996* podano szczegółowe dane na temat dawkowania mitoksantronu podczas trwania badania. Mediana dawki analizowanego leku w czasie cyklu wynosiła 12 mg/m^2 powierzchni ciała (zakres: 3-18). Dawka została zwiększona powyżej 12 mg/m^2 u 45% (36/80), zaś zredukowana poniżej tego poziomu u 25% pacjentów (20/80). Prawie wszyscy chorzy otrzymali chemioterapię w zaplanowanych 3-tygodniowych cyklach. Skumulowana dawka mitoksantronu u 36 chorych wyniosła więcej niż 100 mg/m^2 , a w przypadku 4 pacjentów więcej niż 140 mg/m^2 . U pięciu pacjentów, u których skumulowana dawka mitoksantronu mieściła się w przedziale od 116 do 214 mg/m^2 stwierdzono zaburzenia czynności serca.

We wszystkich analizowanych badaniach określono rodzaje leków, które można było stosować podczas trwania badania. W próbie *Berry 2002* u chorych niepoddanych orchidektomii dozwolona była supresja androgenowa, a leczenie podtrzymujące zależało od decyzji badacza, natomiast w badaniu *CALGB 9182* u pacjentów z progresją choroby możliwe było zastosowanie alternatywnej chemioterapii, zaś w próbie *Tannock 1996* pacjenci mogli stosować leki przeciwbólowe w dawce optymalnej dla kontroli bólu oraz prochlorperazynę jako lek przeciwwymiotny. Niedozwolone były następujące terapie: wszystkie formy leczenia hormonalnego (*Berry 2002*), przejście na mitoksantron lub doksorubicynę w przypadku chorych otrzymujących sam hydrokortyzon (*CALGB 9182*) oraz deksametazon i inne steroidy (*Tannock 1996*). Dodatkowo w badaniu *CALGB 9182* chorym odradzano terapię przy wykorzystaniu czynników wzrostowych stymulujących kolonie hematopoetyczne.

W żadnym z badań nie podano informacji na temat stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich (z ang. *compliance*). We wszystkich analizowanych badaniach interwencje stosowane były równolegle.

4.3.4 Skuteczność kliniczna

Ocena skuteczności mitoksantronu w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego opornym na terapię hormonalną została przeprowadzona na podstawie trzech badań z randomizacją, *Tannock 1996*, *Berry 2002* i *Kantoff 1999 (CALGB 9182)*. W dwóch pierwszych lek porównywano z prednizonem, a w trzecim z hydrokortyzonem. W badaniach mitoksantron podawano w skojarzeniu z lekiem, który otrzymywali pacjenci z grupy kontrolnej.

W badaniach *Berry 2002* i *CALGB 9182* chorzy poddani randomizacji włączani byli do grup z określoną interwencją i nie było możliwości jej zmiany po rozpoczęciu terapii. Natomiast w próbie *Tannock 1996* chorzy z grupy kontrolnej niewykazujący odpowiedzi mogli mieć wprowadzony mitoksantron.

W badaniu *Berry 2002* oceniano populację chorych bez objawów choroby (z ang. *asymptomatic*) z dobrym statusem sprawności (prawie 100% chorych miało status sprawności ECOG równy 0 lub 1) oraz niższym w porównaniu do pozostałych badań stężeniem PSA (mediana stężenia 3 do 4-krotnie mniejsza niż w pozostałych próbach) co sugeruje mniejsze obciążenie chorobą w tej populacji, a w konsekwencji może przekładać się na lepsze wyniki oceny skuteczności stosowanego leczenia niż w pozostałych dwóch badaniach.

W badaniu *Tannock 1996* w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, w próbie *CALGB 9182* do analizy włączano pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, natomiast autorzy badania *Berry 2002* podali, że w analizie skuteczności uwzględniono dane od 119 chorych (włączono 120 chorych, ale dla jednego wyniki nie były dostępne).

Wykaz wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu dla każdego z badań włączonych do przeglądu w formie tabelarycznej przedstawiono w załącznikach.

4.3.4.1 Przeżycie całkowite

We wszystkich badaniach przedstawiono dane o przeżyciu całkowitym chorych. W badaniu *CALGB 9182* przeżycie całkowite stanowiło główny punkt końcowy. Przeżycie całkowite zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do zgonu. W badaniu *CALGB 9182* dla żyjących pacjentów OS było cenzorowane do momentu ostatniej obserwacji. Uzyskane wyniki zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 78. Przeżycie całkowite; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania Tannock 1996, Berry 2002 i CALGB 9182.

Badanie	Okres obserwacji	Mitoksantron + kortykosteroidy			Kortykosteroidy			Istotność statystyczna
		N	Zgony	Mediana OS	N	Zgony	Mediana OS	
Tannock 1996	bd.	80	bd.	bd.	81	bd.	bd.	p = 0,27
Berry 2002	mediana 21,8 miesięcy	56	43 (77%)	23 mies. (zakres: 3-49)	63	48 (76%)	19 mies. (zakres: 2-50)	p = 0,48
CALGB 9182	mediana 5 cykli mitoksantronu	119	bd.	12,3 mies.	123	bd.	12,6 mies.	p = 0,77

W żadnym z badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym chorych leczonych mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem lub hydrokortyzonem a pacjentami nie otrzymującymi mitoksantronu (p = 0,27, p = 0,48 i p = 0,77). W badaniu CALGB 9182 mediana przeżycia całkowitego wyniosła 12,3 miesiąca w grupie mitoksantronu i 12,6 miesięcy w kontroli. U chorych w badaniu Berry 2002 mediana OS była prawie dwukrotnie większa, odpowiednio 23 miesiące i 19 miesięcy, jednak w badaniu tym uczestniczyli chorzy o mniejszym nasileniu choroby.

Mediana przeżycia całkowitego w podgrupie chorych wykazujących odpowiedź w badaniu Berry 2002 wyniosła 32 miesiące (zakres: 11,2-46,5) u chorych otrzymujących mitoksantron i 33 miesiące (zakres: 9,5-50) u chorych nieotrzymujących tego leku. W badaniu CALGB 9182 chorzy, którzy uzyskali $\geq 50\%$ lub $\geq 80\%$ redukcję stężenia PSA uzyskali medianę przeżycia całkowitego wynoszącą 20,5 miesięcy, była ona o 10,3 miesięcy większa w porównaniu do mediany OS uzyskanej u chorych bez takiej odpowiedzi (p < 0,001, test log-rank).

4.3.4.2 Czas do niepowodzenia leczenia

Dane na temat czasu do niepowodzenia leczenia przedstawili autorzy badań Berry 2002 i CALGB 9182. W badaniu Berry 2002 niepowodzenie leczenia stanowiło główny punkt końcowy i zdefiniowane było jako czas pomiędzy rozpoczęciem terapii i wystąpieniem progresji choroby (zdefiniowano w rozdziale poniżej), wycofaniem z badania lub rozpoczęciem innej terapii przeciwnowotworowej. W próbie CALGB 9182 niepowodzenie leczenia stwierdzane było w przypadku progresji choroby (definicja w rozdziale poniżej), wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności leczenia lub odmowy przez chorego kontynuowania leczenia. Tabela poniżej przedstawia wyniki uzyskane w powyższych badaniach.

Tabela 79. Czas do niepowodzenia leczenia; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania Berry 2002 i CALGB 9182.

Badanie	Okres obserwacji	Mitoksantron		Placebo		Istotność statystyczna
		N	Mediana czasu do niepowodzenia leczenia	N	Mediana czasu do niepowodzenia leczenia	
Berry 2002	mediana 21,8 miesięcy	56	8,1 mies. (zakres: 1-50)	63	4,1 mies. (zakres: 1-37)	p = 0,017
CALGB 9182	mediana 5 cykli mitoksantronu	119	3,7 mies.	123	2,3 mies.	p = 0,0254

Mediany czasu do niepowodzenia wyniosły 8,1 i 4,1 miesięcy odpowiednio w grupie mitoksantronu i kontrolnej (badanie *Berry 2002*), różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie ($p = 0,017$). W badaniu *CALGB 9182* różnica czasu do niepowodzenia leczenia była nieznacznie, ale istotnie statystycznie ($p = 0,0254$) większa u chorych leczonych mitoksantronem, mediana 3,7 vs 2,3 miesięcy.

4.3.4.3 Czas do progresji choroby

W dwóch badaniach (*Berry 2002* i *CALGB 9182*) przedstawiono wyniki dotyczące czasu do progresji choroby. Progresja choroby w badaniu *Berry 2002* stwierdzana była w przypadku 25% zwiększenia sumy dwuwymiarowych zmian patologicznych, wystąpienia nowych zmian w tkance miękkiej lub zwiększenia zmian patologicznych w kościach. Zwiększenie stężenia PSA nie było kryterium pozwalającym stwierdzić progresję choroby, ale wskazywało na progresję jeśli występowało wraz z jednym z kryteriów wymienionych powyżej. W próbie *CALGB 9182* progresja choroby zdefiniowana była jako pogorszenie statusu sprawności o ≥ 1 lub wystąpienie ≥ 2 nowych zmian patologicznych w obrazie radiologicznym kości lub zwiększenie stężenia PSA o $\geq 100\%$ w stosunku do wartości wyjściowych. Czas do progresji definiowano jako okres od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby lub zgonu. W tabeli poniżej zamieszczono uzyskane wyniki.

Tabela 80. Czas do progresji choroby; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania Berry 2002 i CALGB 9182.

Badanie	Okres obserwacji	Mitoksantron		Placebo		Istotność statystyczna
		N	Mediana czasu do progresji choroby	N	Mediana czasu do progresji choroby	
Berry 2002	mediana 21,8 miesięcy	56	8,1 mies. (zakres: 1-50)	63	4,1 mies. (zakres: 1-37)	p = 0,018
CALGB 9182	mediana 5 cykli mitoksantronu	119	3,7 mies.	123	2,3 mies.	p = 0,0218

W obydwu badaniach mediana czasu do progresji choroby była istotnie większa u chorych leczonych mitoksantronem niż u chorych z grupy kontrolnej ($p = 0,018$ i $p = 0,0218$ odpowiednio w badaniach *Berry 2002* i *CALGB 9182*). W próbie *Berry 2002* wyniosła odpowiednio 8,1 i 4,1 miesiący, a w *CALGB 9182* 3,7 i 2,3 miesiący.

W badaniu *Berry 2002* nie wykazano istotnych statystycznie różnic w medianie czasu do progresji choroby w podgrupie chorych wykazujących odpowiedź wg PSA 13,5 miesiący (zakres: 3,5-46,5) w grupie mitoksantronu i 11,7 miesiący (zakres: 6,5-46) w grupie kontrolnej. Natomiast w podgrupie chorych nie wykazujących odpowiedzi PSA mediana czasu do progresji u chorych leczonych mitoksantronem wyniosła 6,9 miesiący (zakres: 1,1-35) i była znamienne ($p = 0,007$) większa w porównaniu do grupy kontrolnej, 3,2 miesiący (zakres: 0,9-34,5).

4.3.4.4 Czas trwania paliacji objawów bólowych

Paliacja objawów bólowych (z ang. *palliative response*), główny punkt końcowy w badaniu *Tannock 1996*, była stwierdzana w przypadku wystąpienia 2-punktowej redukcji bólu w ocenie pacjentów za pomocą 6-punktowej skali PPI (lub całkowity jego zanik jeśli początkowa ocena bólu wynosiła ≥ 1) bez zwiększonego stosowania leków przeciwbólowych, utrzymująca się w dwóch kolejnych pomiarach przeprowadzonych w odstępie ≥ 3 tygodni. Czas trwania paliacji objawów bólowych był to czas od momentu rozpoczęcia leczenia do ostatniego momentu, w którym spełnione były kryteria odpowiedzi. Innym kryterium oceny odpowiedzi było 50% zmniejszenie zużycia środków przeciwbólowych bez zwiększenia nasilenia bólu, utrzymujące się w czasie dwóch kolejnych pomiarów wykonanych w odstępie przynajmniej 3 tygodni. Progresja zdefiniowana była jako wzrost nasilenia bólu o ≥ 1 punkt w porównaniu z najmniejszą uzyskaną wartością lub $> 25\%$ zwiększenie stosowania środków przeciwbólowych w stosunku do początku badania, obydwa utrzymujące się w dwóch kolejnych wizytach.

Dane dotyczące czasu trwania paliacji objawów bólowych, ocenianych za pomocą skali PPI (główny punkt końcowy) oraz zużycia środków przeciwbólowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Czas trwania paliacji objawów bólowych; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badanie *Tannock 1996*.

Paliacja objawów bólowych	Mitoksantron		Placebo		Istotność statystyczna
	N	Mediana czasu trwania odpowiedzi	N	Mediana czasu trwania odpowiedzi	
wg skali PPI	80	43 tyg.	81	18 tyg.	$p < 0,0001$
wg zużycia środków przeciwbólowych	80	33 tyg.	81	24 tyg.	bd.

W badaniu *Tannock 1996* czas trwania paliacji objawów bólowych ocenianych wg skali PPI był istotnie statystycznie ($p < 0,0001$; test log-rank) dłuższy w grupie mitoksantronu niż kontroli, mediana 43 vs 18 tygodni. Mediana czasu trwania tej odpowiedzi ocenianej na podstawie zużycia środków przeciwbólowych wyniosła 33 tygodnie w grupie leczonej mitoksantronem i 24 tygodnie w grupie kontrolnej, autorzy nie przedstawili oceny istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami. Jedenastu z pięćdziesięciu (22%) chorych włączonych do grupy kontrolnej odpowiedziało na leczenie po wprowadzeniu mitoksantronu, mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 18 tygodni (zakres: 9-69).

4.3.5 Bezpieczeństwo

W każdym z trzech badań oceniających mitoksantron (*Tannock 1996*, *Berry 2002* i *CALGB 9182*) przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania tego leku. Lek był dobrze tolerowany.

W analizie bezpieczeństwa w badaniach *Berry 2002* i *CALGB 9182* uwzględniani byli wszyscy chorzy, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę leku, a w próbie *Tannock 1996* bezpieczeństwo oceniano na liczbę podanych cykli mitoksantronu.

4.3.5.1 Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych

W próbie *Tannock 1996* podano, że jeden chory z cukrzycą przedwczesnie zakończył leczenie prednizonem z powodu działań niepożądanych, autorzy nie sprecyzowali, do której grupy należał ten pacjent, ale zaznaczyli, że toksyczność była związana z prednizonem.

4.3.5.2 Hematologiczne działania niepożądane

Dane na temat częstości hematologicznych działań niepożądanych przedstawili autorzy każdej z prób klinicznych. Wyniki zebrano w tabeli poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczono istotne statystycznie różnice. W próbie *Tannock 1996* przedstawiono dane dotyczące częstości hematologicznych AEs w przeliczeniu na liczbę cykli mitoksantronu ($N = 520$), w odróżnieniu od pozostałych badań, gdzie przedstawiono działania niepożądane w przeliczeniu na liczbę chorych, dlatego danych z tego badania nie umieszczono w tabeli, tylko opisano poniżej.

Tabela 82. Liczba i odsetek chorych z hematologicznymi działaniami niepożądanymi; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania *Berry 2002* i *CALGB 9182*.

AE	Badanie	Mitoksantron + kortykosteroidy			Kortykosteroidy			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
neutropenia ≥ 3 . stopnia	<i>Berry 2002</i> [^]	56	27	48%	63	6	10%	5,06 (2,36; 11,30); NNH = 3 (2; 5)*

AE	Badanie	Mitoksantron + kortykosteroidy			Kortykosteroidy			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
leukopenia ≥ 3. stopnia	<i>Berry 2002</i> [^]	56	11	20%	63	5	8%	2,48 (0,96; 6,50); NS*
	<i>CALGB 9182</i>	112	66*	59%	113	1*	1%	66,59 (12,10; 378,44); NNH = 2 (2; 3)*; p < 0,001
trombocytopenia ≥ 3. stopnia	<i>CALGB 9182</i>	112	7*	6%	112	0*	0%	15,00 (1,52; 150,84); NNH = 17 (8; 28)*; p < 0,01
granulocytopenia ≥ 3. stopnia	<i>CALGB 9182</i>	112	71*	63%	113	1*	1%	71,63 (13,03; 406,81); NNH = 2 (2; 2)*; p < 0,001
limfocytopenia ≥ 3. stopnia	<i>CALGB 9182</i>	110	77*	70%	111	17*	15%	4,57 (2,96; 7,26); NNH = 2 (2; 3)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w badaniu *Berry 2002* podano dane dla AEs związanych ze stosowanym lekiem o nasileniu > 3. stopnia;

NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Berry 2002* neutropenia ≥ 3. stopnia występowała istotnie częściej w grupie leczonej mitoksantronem w porównaniu do grupy kontrolnej, 48% vs 10%. Oszacowane ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego wyniosło 5,06 (95% CI: 2,36; 11,30). Lecząc trzech chorych mitoksantronem w skojarzeniu z prednizonem zamiast samym prednizonem przez okres o medianie 21,8 miesięcy ryzykujemy wystąpienie jednego dodatkowego przypadku neutropenii ≥ 3. stopnia, NNH = 3 (95% CI: 2; 5). Ryzyko wystąpienia leukopenii ≥ 3. stopnia również było większe w grupie mitoksantronu niż kontroli, ale wynik nie był istotny statystycznie (odstąpiono od wykonania metaanalizy danych z badań *CALGB 9182* oraz *Berry 2002* z powodu znamiennej heterogeniczności – p = 0,0002). Natomiast w badaniu *CALGB 9182* wykazano istotnie (p < 0,001) większe ryzyko wystąpienia takiego działania niepożądanego, RR = 66,59 (95% CI: 12,10; 378,44); NNH = 2 (95% CI: 2; 3). Również w przypadku pozostałych hematologicznych działań niepożądanych ≥ 3. stopnia (trombocytopenia, granulocytopenia, limfocytopenia) ryzyko ich wystąpienia było statystycznie znamienne większe (p < 0,01 lub p < 0,001) u chorych otrzymujących mitoksantron w porównaniu do grupy kontrolnej leczonej samym hydrokortyzonem.

W badaniu *Tannock 1996* tym odnotowano 9 przypadków gorączki z neutropenią 3. do 4. stopnia wśród 130 chorych, którzy otrzymali łącznie 796 cykli chemioterapii mitoksantronem. Wszystkie te przypadki wyleczono odpowiednią antybiotykoterapią. Najczęstszym hematologicznym działaniem niepożądanym (171 przypadków), związanym z 32% cykli mitoksantronu, była granulocytopenia (liczba granulocytów 0,5-1,0 × 10⁹/l). Liczba granulocytów < 0,5 × 10⁹/l raportowana była w 69 przypadkach (13% cykli mitoksantronu). Trombocytopenia występowała rzadko, obniżenie liczby płytek krwi

($50-100 \times 10^9/l$) stwierdzono w 22 przypadkach (4,2% z 520 cykli mitoksantronu), a poniżej $< 50 \times 10^9/l$ w 3 przypadkach (0,6% z 520 cykli mitoksantronu).

4.3.5.3 Niehematologiczne działania niepożądane

W każdym z badań odnaleziono dane na temat częstości niehematologicznych działań niepożądanych, przy czym w próbie *Berry 2002* podano dane o częstości AEs o > 3 . stopniu nasilenia związanych z leczeniem, w *CALGB 9182* wspomniano jedynie o AEs związanych z zaburzeniami pracy serca 3. lub 4. stopnia, a w *Tannock 1996* przedstawiano dane dotyczące częstości AEs w przeliczeniu na liczbę cykli podanego mitoksantronu.

Tabela 83. Liczba i odsetek chorych z niehematologicznymi działaniami niepożądanymi; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania *Berry 2002* i *CALGB 9182*.

AE	Badanie	Mitoksantron + kortykosteroidy			Kortykosteroidy			RR (95% CI)
		N	n	%	N	n	%	
Astenia > 3 . stopnia	<i>Berry 2002</i>	56	3	5%	63	3	5%	1,13 (0,27; 4,71); NS*
Powikłania płuca > 3 . stopnia	<i>Berry 2002</i>	56	4	7%	63	4	6%	1,13 (0,32; 3,94); NS*
Powikłania nerkowe > 3 . stopnia	<i>Berry 2002</i>	56	1	2%	63	3	5%	0,38 (0,05; 2,54); NS*
Powikłania ze strony układu pokarmowego > 3 . stopnia	<i>Berry 2002</i>	56	3	5%	63	1	2%	3,38 (0,50; 23,22); NS*
Sepsa > 3 . stopnia	<i>Berry 2002</i>	56	2	4%	63	0	0%	5,62 (0,52; 62,06); NS*
Czerniak > 3 . stopnia	<i>Berry 2002</i>	56	1	2%	63	0	0%	3,37 (0,28; 40,69); NS*
Zaburzenia pracy serca 3. lub 4. stopnia	<i>CALGB 9182</i>	bd.	bd.	5%	bd.	bd.	0%	NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Berry 2002* u kilku procent chorych wystąpiły powikłania płucne, nerkowe oraz ze strony układu pokarmowego 3. stopnia lub cięższe, odnotowano także astenię, sepsę oraz przypadki czerniaka takim nasileniu. Żadne z tych działań niepożądanych nie występowało istotnie statystycznie częściej w jednej z grup. Z kolei autorzy badania *CALGB 9182* stwierdzili, że działania niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z zaburzeniami pracy serca były częstsze u chorych z grupy otrzymującej mitoksantron wobec grupy kontrolnej (5% vs 0%), jednak różnica nie była istotna statystycznie.

W próbie *Tannock 1996* nudności i wymioty oceniano dla 654 cykli mitoksantronu u 120 pacjentów (włącznie ze zmianą leku). Nie odnotowano żadnego z tych działań niepożądanych po podaniu 71% cykli, a ciężkie nudności i wymioty (3. lub 4. stopnia) ustąpiły po 3 cyklach (0,5%). Dziewięćdziesiąt

z tych pacjentów (76%) nie raportowało wystąpienia łysienia, a u pozostałych utrata włosów była minimalna lub niepełna.

4.4 Status refundacyjny leków stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego

Tabela 84. Wycena docetakselu dla umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej zawieranych do 30 czerwca 2012 r. (NFZ 34/2012/DGL).

Kod substancji czynnej CH	Nazwa substancji czynnej	droga podania	wielkość Jednostkowa	Wycena punktowa 2012 jednostki leku [pkt]	Maksymalna dawka dzienna zaakceptowana przez Konsultantów Krajowych
5.08.03.0000370	Docetaxelum	wstrzyknięcie	1 mg	0,3893	100 mg/m ²

Tabela 85. Wycena preparatów docetakselu dla umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej zawieranych od 1 lipca 2012 r. (MZ 2012/49).

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności
Docetaxel	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 1 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	244,41	bezpłatne
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 4 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	917,89	bezpłatne
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml; 1 fiol. a 7 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	2 405,04	bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg; 1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	263,24	bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg; 1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	1 067,08	bezpłatne
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg; 1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	1 127,75	bezpłatne
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 2 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	69,34	bezpłatne
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 8 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	277,34	bezpłatne

Substancja czynna	Preparaty	Grupa limitowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Wysokość limitu finansowania [zł]	Poziom odpłatności
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml; 1 fiol. a 16 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	520,02	bezpłatne
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml; 1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	75,88	bezpłatne
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml; 1 fiol. 2 ml + 1 fiol. rozp. 6 ml	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	303,55	bezpłatne
	Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml; 1 fiol. a 0,5 ml (+ rozp.1,5 ml)	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	104,84	bezpłatne
	Taxegis, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2m; 1 fiol. a 2 ml (+ rozp.6 ml)	1013.0, Docetaxelum	B.6.; C.19.	576,64	bezpłatne

B.6. Załącznik B.6. - leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34);

C.19. C00 nowotwory złośliwe wargi, C00.0 powierzchnia zewnętrzna wargi górnej, C00.1 powierzchnia zewnętrzna wargi dolnej, C00.2 powierzchnia zewnętrzna wargi, nieokreślona, C00.3 powierzchnia wewnętrzna wargi górnej, C00.4 powierzchnia wewnętrzna wargi dolnej, C00.5 powierzchnia wewnętrzna wargi nieokreślonej (górną lub dolną), C00.6 spoidło wargi, C00.8 zmiana przekraczająca granice wargi, C00.9 warga, nieokreślona, C01 nowotwór złośliwy nasady języka, C02 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części języka, C02.0 powierzchnia grzbietowa języka, C02.1 brzeg języka, C02.2 dolna powierzchnia języka, C02.3 przednie dwie trzecie części języka, część nieokreślona, C02.4 migdałek językowy, C02.8 zmiana przekraczająca granice języka, C02.9 język, nieokreślony, C03 nowotwór złośliwy dziąsła, C03.0 dziąsło górne, C03.1 dziąsło dolne, C03.9 dziąsło, nieokreślone, C04 nowotwór złośliwy dna jamy ustnej, C04.0 przednia część dna jamy ustnej, C04.1 boczna część dna jamy ustnej, C04.8 zmiana przekraczająca granice dna jamy ustnej, C04.9 dno jamy ustnej, nieokreślone, C05 nowotwór złośliwy podniebienia, C05.0 podniebienie twarde, C05.1 podniebienie miękkie, C05.2 języczek, C05.8 zmiana przekraczająca granice podniebienia miękkiego, C05.9 podniebienie, nieokreślone, C06 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części jamy ustnej, C06.0 śluzówka policzka, C06.1 przedsionek jamy ustnej, C06.2 przestrzeń zatrzonowa, C06.8 zmiana przekraczająca granice innych i nieokreślonych części jamy ustnej, C06.9 jama ustna, nieokreślona, C07 nowotwór złośliwy ślinianki przyusznej, C08 nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych dużych gruczołów ślinowych, C08.0 ślinianka podżuchwowa, C08.1 ślinianka podjęzykowa, C08.8 zmiana przekraczająca granice dużych gruczołów ślinowych, C08.9 duże gruczoły ślinowe, nieokreślone, C09 nowotwory złośliwe migdałka, C09.0 dół migdałkowy, C09.1 łuki podniebienne (podniebienno-językowy) (podniebienno-gardłowy), C09.8 zmiana przekraczająca granice migdałka, C09.9 migdałek, nieokreślony, C10 nowotwór złośliwy części ustnej gardła (*oropharynx*), C10.0 dolinka nagłośniowa, C10.1 przednia powierzchnia nagłośni, C10.2 ściana boczna części ustnej gardła, C10.3 ściana tylna części ustnej gardła, C10.4 szczelina skrzelowa, C10.8 zmiana przekraczająca granice części ustnej gardła, C10.9 część ustna gardła, nieokreślona, C11 nowotwór złośliwy części nosowej gardła (*nasopharynx*), C11.0 ściana górna części nosowej gardła, C11.1 ściana tylna części nosowej gardła, C11.2 ściana boczna części nosowej gardła, C11.3 ściana przednia części nosowej gardła, C11.8 zmiany przekraczające granice części nosowej gardła, C11.9 część nosowa gardła, nieokreślona, C12 nowotwór złośliwy zchylku gruszkowatego, C13 nowotwór złośliwy części krtańowej gardła (*hypopharynx*), C13.0 okolica płytki chrząstki pierścieniowatej, C13.1 fałd nalewkowo-nagłośniowy i powierzchnia gardłowa fałdu nalewkowo-nagłośniowego, C13.2 tylna ściana części krtańowej gardła, C13.8 zmiana przekraczająca granice części krtańowej gardła, C13.9 część krtańowa gardła, nieokreślona, C14 nowotwór złośliwy o innym i o bliżej nieokreślonym umiejscowieniu w obrębie wargi, jamy ustnej i gardła, C14.0 gardło o umiejscowieniu nieokreślonym, C14.2 pierścień chłonny gardłowy Waldeyera, C14.8 zmiana przekraczająca granice wargi, jamy ustnej i gardła, C16 nowotwór złośliwy żołądka, C16.0 wpust, C16.1 dno żołądka, C16.2 trzon żołądka, C16.3 ujście odźwiernika, C16.4 odźwiernik, C16.5 krzywizna mniejsza żołądka, nieokreślona, C16.6 krzywizna większa żołądka, nieokreślona, C16.8 zmiana przekraczająca granice żołądka, C16.9 żołądek, nieokreślony, C40 nowotwór złośliwy kości i chrząstki stawowej kończyn, C40.0 łopąt-

ka i kości długie kończyny górnej, C40.1 kości krótkie kończyny górnej, C40.2 kości długie kończyny dolnej, C40.3 kości krótkie kończyny dolnej, C40.8 zmiana przekraczająca granice kości i chrząstki stawowej kończyn, C40.9 kości i chrząstki stawowe kończyn, nieokreślone, C48.0 przestrzeń zaotrzewnowa, C49.1 tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem, C49.2 tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem, C49.5 tkanka łączna i tkanka miękka miednicy, C50 nowotwór złośliwy sutka, C50.0 brodawka i otoczka brodawki sutkowej, C50.1 centralna część sutka, C50.2 ćwiartka górna wewnętrzna sutka, C50.3 ćwiartka dolna wewnętrzna sutka, C50.4 ćwiartka górna zewnętrzna sutka, C50.5 ćwiartka dolna zewnętrzna sutka, C50.6 część pachowa sutka, C50.8 zmiana przekraczająca granice sutka, C50.9 sutek, nieokreślony, C56 nowotwór złośliwy jajnika, C61 nowotwór złośliwy gruczołu krokowego.

Tabela 86. Charakterystyka świadczenia chemioterapia niestandardowa (NFZ 28/2012/DGL).

Kod substancji czynnej PT	Nazwa substancji czynnej	droga podania	wielkość	Jednostka	Wycena punktowa 2012 jednostki leku [pkt.]
5.08.04.0000000	Chemioterapia niestandardowa		1		

Tabela 87. Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego, dostępnych w ramach importu docelowego (NFZ 34/2012/DGL).

Kod substancji czynnej CH	Nazwa substancji czynnej	droga podania	wielkość	Jednostka	Wycena punktowa 2012 jednostki leku [pkt]	Maksymalna dawka dzienna zaakceptowana przez Konsultantów Krajowych
5.08.03.0000400	Mitoxantronum ¹	inj	1	mg	imp. doc.	14 mg/m ²

¹ sprowadzanego na wniosek Świadczeniodawcy na podst. art. 4 Ustawy Prawo farmaceutyczne Dz.U.2008.45.271 (z późn. zm.).

4.5 Opis skal wykorzystanych w raporcie

4.5.1 Skala sprawności ECOG

W celu dokładnego określenia rokowań, a także podjęcia decyzji co do sposobu leczenia, konieczne jest określenie stopnia sprawności pacjenta. Jednym z najczęściej stosowanych narzędzi służących ocenie stanu sprawności jest skala ECOG (z ang. *Eastern Cooperative Oncology Group*), której poszczególne stopnie wraz z opisem przedstawiono w tabeli poniżej (Oken 1982, Rzyman 2008).

Tabela 88. Ocena stanu sprawności według skali ECOG.

Stopień	Opis
0	Bezobjawowy. Pełna aktywność
1	Objawowy. Zredukowana aktywność — wykonuje lekką pracę
2	Objawowy, < 50% czasu przebywa w łóżku
3	Możliwa jedynie ograniczona aktywność, > 50% czasu przebywa w łóżku
4	Przebywa cały czas w łóżku
5	Zgon

Skala ta składa się z sześciu stopni, od 0 do 5, gdzie 0 określa stan pełnej aktywności, bez objawów choroby, natomiast stopień 5 to zgon.

4.5.1 Skala Karnofsky'ego

Skala sprawności Karnofsky'ego (z ang. *Karnofsky performance statust scale*) jest narzędziem pomiarowym służącym do określenia stopnia upośledzenia funkcjonowania chorego w pracy, w warunkach domowych oraz oceniającym ciężkość objawów i konieczność bezpośredniej opieki medycznej. Skala ta uważana jest za „złoty standard” oceny sprawności fizycznej chorych w onkologii klinicznej (Schaafsma 1994). Wynik przedstawiony jest w postaci wartości liczbowej zawierającej się pomiędzy 100 (chory bezobjawowy, funkcjonowanie niezaburzone) a 0 (zgon chorego) (Schaafsma 1994). Szczegółowe informacje dotyczące poszczególnych stopni skali zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89. Szczegółowy opis stopni skali Karnofsky'ego (za Schaafsma 1994 - zmodyfikowane).

Stopień skali	Opis
100	Normalne funkcjonowanie; brak objawów.
90	Zdolność do normalnej aktywności codziennej, minimalne objawy choroby.

Stopień skali	Opis
80	Zachowanie normalnej aktywności wymaga wysiłku, obecne są niewielkie objawy choroby.
70	Chory jest w stanie zadbać o siebie, nie jest w stanie zachować normalnej aktywności codziennej oraz pracować.
60	Chory wymaga czasowej opieki, jest jednak w stanie samodzielnie zadbać o podstawowe potrzeby.
50	Chory wymaga znacznej pomocy w codziennym funkcjonowaniu oraz częstej opieki medycznej.
40	Upośledzone funkcjonowanie, wymaga specjalnej opieki.
30	Znacznie upośledzone funkcjonowanie, wskazana jest hospitalizacja.
20	Ciężko chory, hospitalizacja jest niezbędna, konieczne jest aktywne leczenie podtrzymujące.
10	Chory wyniszczony, szybka progresja choroby.
0	Zgon.

4.5.2 Kategorie odpowiedzi na leczenie według klasyfikacji RECIST

Informacje na temat klasyfikacji odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST zaczerpnięto z polskiego podręcznika „Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011” pod redakcją prof. Andrzeja Szczeklika (Krzakowski 2011). Poszczególne kategorie odpowiedzi według tych kryteriów zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 90. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.

Odpowiedź	Opis
Całkowita odpowiedź (z ang. <i>complete response</i> , CR)	Ustąpienie wszystkich zmian docelowych ¹
Częściowa odpowiedź (z ang. <i>partial response</i> , PR)	Zmniejszenie o $\geq 30\%$ sumy wymiarów wszystkich zmian docelowych
Stabilizacja choroby (z ang. <i>stable disease</i> , SD)	Odpowiedź nie spełnia kryteriów CR i PR oraz PD
Progresja choroby (z ang. <i>progressive disease</i> , PD)	Zwiększenie o $\geq 20\%$ sumy wymiarów zmian docelowych lub wystąpienie nowych zmian

¹ wybrane zmiany nowotworowe reprezentujące wszystkie zajęte narządy (≤ 5 w 1 narządzie i ≤ 10 ogółem) o największej średnicy i nadające się do dokładnych powtarzalnych pomiarów.

4.5.3 BPI-SF

Brief Pain Inventory stanowi narzędzie służące ocenie bólu związanego z chorobą nowotworową zarówno w wymiarze receptorowym (poprzez nasilenie dolegliwości) oraz jego wpływu na aktywność codzienną chorego (Cleeland 2009). Wczesna wersja kwestionariusza znana była pod nazwą Wisconsin Brief Pain Questionnaire i zawierała ocenę w dwóch sytuacjach – najgorszego doznanego bólu (z ang. „worst pain”) oraz bólu w chwili wykonywania oceny (z ang. „pain now”). Kwestionariusz BPI

został rozszerzony o ocenę dwóch kolejnych sytuacji – najłżejszego odczuwanego bólu (z ang. „*least pain*”) oraz przeciętnego nasilenia bólu (z ang. „*avarage*”).

Krótką wersją kwestionariusza (z ang. *BPI Short Form*) składa się z następujących elementów:

- diagramów przedstawiających dwustronnie sylwetki człowieka;
- czterech elementów dotyczących nasilenia bólu (z ang. „*pain severity*”) i siedmiu elementów oceniających wpływ bólu na codzienną aktywność chorego (z ang. „*pain interference*”) ocenianych w skali od 0 do 10 punktów;
- pytania dotyczącego procentowej zmiany nasilenia bólu osiągniętej dzięki lekom przeciwbólowym.

Wszystkie rozważane pytania należy odnosić do czasu 24 godzin poprzedzających moment wypełnienia kwestionariusza BPI-SF (*Cleeland 2009*). Nasilenie dolegliwości bólowych może być przedstawiane jako średnia z czterech ocenianych sytuacji klinicznych (najmniejszy odczuwany ból, przeciętnie odczuwany ból, najsilniejszy odczuwany ból, ból w momencie wypełniania kwestionariusza), jednak rekomendowanym przez autorów kwestionariusza podejściem jest prezentowanie wszystkich czterech wyników. Wpływ na życie chorego oceniany jest w odniesieniu do ogólnego stopnia aktywności, chodzenia, pracy, nastroju, zadowolenia z życia, relacji z otoczeniem oraz snu. **Wyższe wartości** poszczególnych podskal interpretować należy jako **większe nasilenie** dolegliwości oraz ich destrukcyjnego wpływu na życie pacjentów (*Cleeland 2009*).

4.6 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

4.6.1 Badania RCT

- Berry 2002** Berry W, Dakhil S, Modiano M, Gregurich M, Asmar L. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *Journal of Urology* 2002;168(6):2439-2443.
- de Bono 2010** De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, MacHiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, MacKenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. *The Lancet* 2010;376(9747):1147-1154.
- de Bono 2011** De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman Jr OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(21):1995-2005.
- Kantoff 1999** Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506-2513.
- Logothetis 2011** Logothetis C, de Bono JS, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): Results from the COU-AA-301 phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(15 Suppl.), abstract no. 4520.
- Oudard 2010** Oudard SM, De Bono JS, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J, Shen L, Gupta S, Sartor AO. Cabazitaxel plus prednisone/prednisolone significantly increases overall survival compared to mitoxantrone plus prednisone/prednisolone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with docetaxel: final results with updated overall survival of a multinational phase III trial (TROPIC). *Annals of Oncology* 2010;21(Suppl. 8):viii272, abstract no. 871PD.
- Saad 2011** Saad F, de Bono, Haqq CM, et al. Abiraterone Acetate plus low-dose prednisone has a favorable safety profile, improves survival and produces PSA and radiographic responses in metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: results from COU-AA-301, a randomized double-blind, placebo-controlled, phase III study. *AUA Annual Meeting* 14-19 May 2011, abstract no. 705.
- Scher 2011** Scher HI, Heller G, Molina A, et al. Evaluation of circulating tumor cell (CTC) enumeration as an efficacy response biomarker of overall survival (OS) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Planned final analysis (FA) of COU-AA-301, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of abiraterone acetate (AA) plus low-dose prednisone (P) post docetaxel. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(18 Suppl.), abstract no. LBA4517.
- Tannock 1996** Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-1764.

4.6.2 Badania obserwacyjne***Danila 2010***

Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1496-501.

Efstathiou 2012

Efstathiou, Eleni, Mark Titus, Dimitra Tsavachidou, Vassiliki Tzelepi, Sijin Wen, Anh Hoang, Arturo Molina, et al. „Effects of abiraterone acetate on androgen signaling in castrate-resistant prostate cancer in bone”. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30, nr. 6 (luty 20, 2012): 637-643.

4.7 Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

- Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16(1):203-211.
- Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, Carducci MA, Tannock I, de Wit R, Eisenberger M. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3965-3970.
- Armstrong AJ, Garrett-Mayer EL, Eisenberger M. Re: Adaptive therapy for androgen-independent prostate cancer: a randomized selection trial of four regimens. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(9):681-682; author reply 682-683.
- Armstrong AJ, Garrett-Mayer ES, Yang YC, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007;13(21):6396-6403.
- Armstrong AJ, Halabi S, de Wit R, Tannock IF, Eisenberger M. The relationship of body mass index and serum testosterone with disease outcomes in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;12(1):88-93.
- Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, George DJ, Eisenberger M, Halabi S. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival. *Eur J Cancer* 2010;46(3):517-525.
- Attard G, Reid AH, A'Hern R, Parker C, Oommen NB, Folklerd E, Messiou C, Molife LR, Maier G, Thompson E, Olmos D, Sinha R, Lee G, Dowsett M, Kaye SB, Dearnaley D, Kheoh T, Molina A, de Bono JS. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3742-3748.
- Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settattree S, Barrett M, Parker C, Martins V, Folklerd E, Clark J, Cooper CS, Kaye SB, Dearnaley D, Lee G, de Bono JS. Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 2008;26(28):4563-4571.
- Berthold DR, Pond GR, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Survival and PSA response of patients in the TAX 327 study who crossed over to receive docetaxel after mitoxantrone or vice versa. *Annals of Oncology* 2008;19(10):1749-1753.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26(2):242-245.
- Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock AI, investigators TAX. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res* 2008;14(9):2763-2767.
- Nieprawidłowa populacja – analiza *post-hoc* do badania TAX327 (ocena czynników predykcyjnych dla przeżycia całkowitego po chemioterapii)
- Nieprawidłowa populacja – analiza *post-hoc* do badania TAX327 (ocena stężenia PSA i nasilenia bólu jako surogatów dla przeżycia całkowitego po chemioterapii)
- Opracowanie wtórne
- Nieprawidłowa populacja – analiza *post-hoc* do badania TAX327 (ocena czynników predykcyjnych dla przeżycia całkowitego po chemioterapii, z wykorzystaniem nomogramu)
- Nieprawidłowa populacja – analiza *post-hoc* do badania TAX327 (ocena zależności między wyjściowym BMI i stężeniem testosteronu w osoczu a odpowiedzią na leczenie)
- Nieprawidłowa populacja – analiza *post-hoc* do badania TAX327 (ocena czynników predykcyjnych dla osiągnięcia co najmniej 30% redukcji stężenia PSA w trakcie 3 pierwszych miesięcy leczenia)
- Niewłaściwa populacja – chorzy bez wcześniejszej chemioterapii
- Niewłaściwa populacja – chorzy bez wcześniejszej chemioterapii
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post-hoc* do badania TAX327 (analiza pacjentów, którzy zmienili leczenie mitoksantronem na docetaxel i na odwrót)
- Nieprawidłowa populacja – dodatkowe wyniki oceny przeżycia do badania TAX327
- Nieprawidłowa populacja – analiza *post-hoc* do badania TAX327 (ocena zależności między stężeniem PSA, nasileniem bólu, jakością życia a przeżyciem całkowitym)

- Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T, Panzarella T, Smith TJ, Warde P, Willan AR, Ernst S, Moore MJ, Neville A, Tannock IF. Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: Based on a Canadian randomized trial with palliative end points. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16(6):2272-2279.
- Cabrespine A, Guy L, Khenifar E, Cure H, Fleury J, Penault-Llorca F, Kwiatkowski F, Barthomeuf C, Chollet P, Bay JO. Randomized Phase II study comparing paclitaxel and carboplatin versus mitoxantrone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2006;67(2):354-359.
- Caffo O, Sava T, Comploj E, Fariello A, Zustovich F, Segati R, Sacco C, Vecchia A, Galligioni E. Impact of docetaxel-based chemotherapy on quality of life of patients with castration-resistant prostate cancer: results from a prospective phase II randomized trial. *BJU Int* 2011;108(11):1825-1832.
- Dorff TB, Flaig TW, Tangen CM, Hussain MH, Swanson GP, Wood DP, Jr., Sakr WA, Dawson NA, Haas NB, Crawford ED, Vogelzang NJ, Thompson IM, Glode LM. Adjuvant androgen deprivation for high-risk prostate cancer after radical prostatectomy: SWOG S9921 study. *J Clin Oncol* 2011;29(15):2040-2045.
- Fossa SD. A randomized phase II trial comparing weekly taxotere plus prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2008;41:108-116.
- Fossa SD, Jacobsen AB, Ginman C, Jacobsen IN, Overn S, Iversen JR, Urnes T, Dahl AA, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007;52(6):1691-1698.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Anderson J, Popert RJ, Sanders K, Morgan RC, Stansfeld J, Dwyer J, Masters J, Parmar MK. STAMPEDE: Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer--a multi-arm multi-stage randomised controlled trial. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(8):577-581.
- James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Anderson J, Popert RJ, Sanders K, Morgan RC, Stansfeld J, Dwyer J, Masters J, Parmar MK. Systemic therapy for advancing or metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a multi-arm, multistage randomized controlled trial. *BJU Int* 2009;103(4):464-469.
- Krainer M, Tomek S, Elandt K, Horak P, Albrecht W, Eisenmenger M, Holtl W, Schramek P, Stackl W, Zielinski C, Reibenwein J. A prospective, open label, randomized phase II trial of weekly docetaxel versus weekly vinorelbine as first line chemotherapy in patients with androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2007;177(6):2141-2145; discussion 2145.
- Lara Jr PN, Chee KG, Longmate J, Ruel C, Meyers FJ, Gray CR, Edwards RG, Gumerlock PH, Twardowski P, Doroshow JH, Gandara DR. Trastuzumab Plus Docetaxel in HER-2/neu-Positive Prostate Carcinoma: Final Results from the California Cancer Consortium Screening and Phase II Trial. *Cancer* 2004;100(10):2125-2131.
- Massard C. Phase 1 of abiraterone: Anti-aromatase of prostate cancer or how to rediscover androgen-dependence of prostate cancer. *Bull Cancer* 2009;96(3):257.
- Montgomery B, Lavori P, Garzotto M, Lee K, Brophy M, Thaneemit-Chen S, Kelly W, Basler J, Ringer R, Yu W, Whittemore A, Lin DW. Veterans Affairs Cooperative Studies Program study 553: Chemotherapy after prostatectomy, a phase III randomized study of prostatectomy versus prostatectomy with adjuvant docetaxel for patients with high-risk, localized prostate cancer. *Urology* 2008;72(3):474-480.
- Nieprawidłowy rodzaj badania – analiza ekonomiczna na podstawie danych z badania TAX327
- Nieprawidłowy komparator – mitoksantron + prednizon w niskich dawkach vs paklitaksel + karboplatyna + prednizon w niskich dawkach
- Nieprawidłowy komparator – docetaksel vs docetaksel + estramustyna
- Nieprawidłowa interwencja – mitoksantron + goserelina + bicalutamid vs goserelina + bicalutamid
- Nieprawidłowa interwencja – docetaksel w dawce 30 mg/m² pc.
- Nieprawidłowa interwencja – docetaksel w dawce 30 mg/m² pc.
- Nieprawidłowy rodzaj badania – opis metodyki badania STAMPEDE (*Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer d A Multi-Arm Multi-Stage Randomised Controlled Trial*)
- Nieprawidłowy rodzaj badania – opis metodyki badania STAMPEDE (*Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer d A Multi-Arm Multi-Stage Randomised Controlled Trial*)
- Nieprawidłowy komparator – docetaksel vs winorelbina
- Nieprawidłowa interwencja – docetaksel w dawce 30 mg/m² pc.
- Opracowanie wtórne
- Opracowanie wtórne

- Montgomery RB, Goldman B, Tangen CM, Hussain M, Petrylak DP, Page S, Klein EA, Crawford ED. Association of Body Mass Index With Response and Survival in Men With Metastatic Prostate Cancer: Southwest Oncology Group Trials 8894 and 9916. *Journal of Urology* 2007;178(5):1946-1951.
- Netto GJ, Eisenberger M, Epstein JI. Interobserver variability in histologic evaluation of radical prostatectomy between central and local pathologists: Findings of TAX 3501 multinational clinical trial. *Urology* 2011;77(5):1155-1160.
- O'Donnell A, Judson I, Dowsett M, Raynaud F, Dearnaley D, Mason M, Harland S, Robbins A, Halbert G, Nutley B, Jarman M. Hormonal impact of the 17 α -hydroxylase/C(17,20)-lyase inhibitor abiraterone acetate (CB7630) in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90(12):2317-2325.
- Olmos D, Arkenau HT, Ang JE, Ledaki I, Attard G, Carden CP, Reid AHM, A'Hern R, Fong PC, Oomen NB, Molife R, Dearnaley D, Parker C, Terstappen LWMM, de Bono JS. Circulating tumour cell (CTC) counts as intermediate end points in castration-resistant prostate cancer (CRPC): A single-centre experience. *Annals of Oncology* 2009;20(1):27-33.
- Osoba D, Tannock IF, Ernst DS, Neville AJ. Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 1999;17(6):1654-1663.
- Oudard S, Banu E, Beuzebec P, Voog E, Dourthe LM, Hardy-Bessard AC, Linassier C, Scotte F, Banu A, Coscas Y, Guinet F, Poupon MF, Andrieu JM. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3343-3351.
- Petrylak DP, Ankerst DP, Jiang CS, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Evaluation of prostate-specific antigen declines for surrogacy in patients treated on SWOG 99-16. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(8):516-521.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moynour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1513-1520.
- Pienta KJ. Radiation therapy oncology group p-0014: A phase 3 randomized study of patients with high-risk hormone-naive prostate cancer: Androgen blockade with 4 cycles of immediate chemotherapy versus androgen blockade with delayed chemotherapy. *Urology* 2003;62(SUPPL. 1):95-101.
- Pond GR, Armstrong AJ, Wood BA, Brookes M, Leopold L, Berry WR, de Wit R, Eisenberger MA, Tannock IF, Sonpavde G. Evaluating the value of number of cycles of docetaxel and prednisone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2012;61(2):363-369.
- Protheroe A. Does docetaxel plus prednisone prolong the survival of men with metastatic hormone-refractory prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(2):68-69.
- Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, Molife LR, Hunt J, Messiou C, Parker C, Dearnaley D, Swennenhuis JF, Terstappen LW, Nieprawidłowy komparator – mitoksantron + prednizon vs docetaksel + estramustyna
- Nieprawidłowa populacja – analiza *post-hoc* do badania TAX3501; ocena zgodności pomiędzy obserwatorami, a także ocena efektywności klinicznej terapii ADT z lub bez docetakselu u chorych po radykalnej prostatektomii
- Nieprawidłowa populacja – chorzy bez wcześniejszej chemioterapii lub niepoddani kastracji
- Nieprawidłowy rodzaj badania – badanie bez randomizacji
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena jakości życia chorych
- Nieprawidłowy komparator – mitoksantron + prednizon vs docetaksel w dawce 70 mg/m² lub 35 mg/m² pc. + estramustyna
- Nieprawidłowy komparator – mitoksantron + prednizon vs docetaksel w dawce 60 mg/m² pc. + estramustyna + dekadron
- Nieprawidłowy komparator – mitoksantron + prednizon vs docetaksel w dawce 60 mg/m² pc. + estramustyna + deksametazon
- Nieprawidłowy rodzaj badania – opis metodyki badania *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) P-0014*
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – porównanie wyników dotyczących skuteczności leczenia docetakselu w skojarzeniu z prednizonem w zależności od liczby cykli z dwóch badań: TAX327 i CS-205
- Opracowanie wtórne
- Nieprawidłowa interwencja – abirateron podawany w monoterapii

<p>Lee G, Kheoh T, Molina A, Ryan CJ, Small E, Scher HI, de Bono JS. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(9):1489-1495.</p>	
<p>Rexer H. [Start of a new Working Group on Urological Oncology (AUO) study of prostate cancer]. <i>Urologe A</i>. 2005;44(8):924.</p>	Opracowanie wtórne
<p>Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G, Gross M, Hutcheon D, Small EJ. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. <i>Cancer</i> 2007;110(3):556-563.</p>	Nieprawidłowy komparator – mitoksantron + prednizon vs iksabepilon
<p>Ryan C. Abiraterone in prostate cancer. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2010;8(11):761-762.</p>	Opracowanie wtórne
<p>Ryan CJ, Shah S, Efsthathiou E, Smith MR, Taplin ME, Bubley GJ, Logothetis CJ, Kheoh T, Kilian C, Haqq CM, Molina A, Small EJ. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. <i>Clin Cancer Res</i> 2011;17(14):4854-4861.</p>	Nieprawidłowa populacja – chorzy bez wcześniejszej chemioterapii
<p>Ryan CJ, Smith MR, Fong L, Rosenberg JE, Kantoff P, Raynaud F, Martins V, Lee G, Kheoh T, Kim J, Molina A, Small EJ. Phase I clinical trial of the CYP17 inhibitor abiraterone acetate demonstrating clinical activity in patients with castration-resistant prostate cancer who received prior ketoconazole therapy. <i>J Clin Oncol</i> 2010;28(9):1481-1488.</p>	Nieprawidłowa populacja – chorzy bez wcześniejszej chemioterapii
<p>Scher HI, Jia X, Chi K, de Wit R, Berry WR, Albers P, Henick B, Waterhouse D, Ruether DJ, Rosen PJ, Meluch AA, Nordquist LT, Venner PM, Heidenreich A, Chu L, Heller G. Randomized, open-label phase III trial of docetaxel plus high-dose calcitriol versus docetaxel plus prednisone for patients with castration-resistant prostate cancer. <i>J Clin Oncol</i> 2011;29(16):2191-2198.</p>	Nieprawidłowy komparator – docetaksel + prednizon + deksametazon vs docetaksel + kalcytrol + deksametazon
<p>Sonpavde G, Pond GR, Berry WR, de Wit R, Eisenberger MA, Tannock IF, Armstrong AJ. The association between radiographic response and overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving chemotherapy. <i>Cancer</i> 2011;117(17):3963-3971.</p>	Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza <i>post-hoc</i> badania TAX327 (ocena zależności między częstością występowania odpowiedzi radiologicznej a przeżyciem całkowitym)
<p>Southwest Oncology G, Berry DL, Moynour CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, Lara PN, Jones S, Taplin ME, Burch PA, Hussain MH, Crawford ED. Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. <i>J Clin Oncol</i> 2006;24(18):2828-2835.</p>	Nieprawidłowy komparator – mitoksantron + prednizon vs docetaksel + estramustyna + deksametazon
<p>Sweeney CJ. ECOG 3805: CHAARTED - ChemoHormonal therapy versus androgen ablation randomized trial for extensive disease in prostate cancer. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> 2006;4(8):588-589.</p>	Nieprawidłowy rodzaj badania – opis metodyki badania ECOG 3805
<p>Sydes MR, Parmar MK, James ND, Clarke NW, Dearnaley DP, Mason MD, Morgan RC, Sanders K, Royston P. Issues in applying multi-arm multi-stage methodology to a clinical trial in prostate cancer: the MRC STAMPEDE trial. <i>Trials</i> 2009;10:39.</p>	Nieprawidłowy rodzaj badania – opis metodyki badań typu <i>multi-arm multi-stage</i> na przykładzie badania STAMPEDE
<p>Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2004;351(15):1502-1512.</p>	Nieprawidłowa populacja – badanie TAX327 (pierwsza linia leczenia docetaksem)
<p>Walczak JR, Carducci MA. Phase 3 randomized trial evaluating second-line hormonal therapy versus docetaxel-estramustine combination chemother-</p>	Opracowanie wtórne

apy on progression-free survival in asymptomatic patients with a rising prostate-specific antigen level after hormonal therapy for prostate cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group (E1899), intergroup/Clinical Trials Support Unit study. *Urology* 2003;62(SUPPL. 1):141-146.

Wang J, Halford S, Rigg A, Roycastle R, Lynch M, Waxman J. Adjuvant mitoxantrone chemotherapy in advanced prostate cancer. *BJU Int* 2000;86(6):675-680.

Woods Ignatoski KM, Friedman J, Escara-Wilke J, Zhang X, Daignault S, Dunn RL, Smith DC, Keller ET. Change in markers of bone metabolism with chemotherapy for advanced prostate cancer: Interleukin-6 response is a potential early indicator of response to therapy. *Journal of Interferon and Cytokine Research* 2009;29(2):105-111.

Nieprawidłowa interwencja – mitoksantron + flutamid + leuprorelina vs flutamid + leuprorelina

Nieprawidłowa interwencja – 1 cykl: docetaksel + estramustyna vs kwas zoledronowy; kolejne cykle: docetaksel + estramustyna + kwas zoledronowy

4.8 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 91. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją i obserwacyjnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	abiraterone[all]	180
2	zytiga[tw]	2
3	CB-7598[tw]	1
4	CB7598[tw]	1
5	cabazitaxel[all]	86
6	jevtana[tw]	2
7	docetaxel[all]	7694
8	taxotere[tw]	913
9	RP-56976[tw]	17
10	RP56976[tw]	14
11	NSC-628503[tw]	9
12	NSC628503[tw]	0
13	mitoxantrone[all]	4865
14	onkotrone[tw]	2
15	novantron[tw]	9
16	ralenova[tw]	2
17	novantrone[tw]	147
18	mitroxone[tw]	0
19	pralifan[tw]	0
20	mitozantrone[tw]	118
21	NSC-301739D[tw]	1
22	NSC301739D[tw]	0
23	CL-232325[tw]	0
24	CL232325[tw]	0
25	NSC-301739[tw]	15
26	NSC301739[tw]	0

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
27	NSC-279836[tw]	7
28	NSC279836[tw]	0
29	NSC-287836[tw]	1
30	NSC287836[tw]	0
31	NSC-299195[tw]	0
32	NSC299195[tw]	0
33	1-32/OR	12634
34	randomized controlled trial[PT]	316015
35	random allocation[MH]	72479
36	random*[TIAB]	584717
37	controlled[TIAB]	399503
38	34-37/OR	958051
39	prostate cancer[all]	98397
40	33 AND 38 AND 39	290
41	1-4/OR	180
42	Clinical Trial[pt]	655961
43	Validation Studies[pt]	52638
44	Comparative Study[pt]	1546579
45	Evaluation Studies[pt]	156970
46	Cohort Studies[mh]	1126812
47	Case-Control Studies[mh]	525620
48	cohort[tiab]	180533
49	case-control[tiab]	61070
50	prospective[tiab]	290461
51	observational[tiab]	54545
52	pragmatic trial[tw]	119
53	pragmatic trials[tw]	136
54	practical clinical trial[tw]	18
55	comparative effectiveness[all]	2103

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
56	evidence based practice[mh]	47915
57	product surveillance, postmarketing[mh]	9208
58	registries[mh]	44904
59	registry[tw]	39978
60	registries[tw]	47728
61	42-60/OR	3275547
62	39 AND 41 AND 61	20
63	40 OR 62	307

Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją i obserwacyjnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	abiraterone	478
2	zytiga	15
3	'cb 7598'	13
4	cb7598	1
5	cabazitaxel	216
6	jevtana	35
7	docetaxel	23568
8	taxotere	3056
9	'rp 56976'	76
10	rp56976	10
11	'nsc 628503'	25
12	nsc628503	0
13	mitoxantrone	16008
14	onkotrone	10
15	novantron	120
16	ralenova	28
17	novantrone	798
18	mitroxone	0
19	pralifan	1
20	mitozantrone	124
21	'nsc 301739d'	2
22	nsc301739d	0
23	'cl 232325'	0
24	cl232325	0
25	'nsc 301739'	59
26	nsc301739	1
27	'nsc 279836'	25

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
28	nsc279836	1
29	'nsc 287836'	2
30	nsc287836	0
31	'nsc 299195'	0
32	nsc299195	0
33	1-32/OR	37959
34	[randomized controlled trial]/lim	221336
35	random*:ab,ti	566337
36	controlled:ab,ti	390709
37	randomization:de	31837
38	34-37/OR	859053
39	'prostate cancer'/exp	96613
40	33 AND 38 AND 39	639
41	1-4/OR	478
42	'clinical trial'/exp	696008
43	'validation study'/exp	13918
44	'comparative study'/exp	464160
45	'evaluation'/exp	59964
46	'cohort analysis'/exp	88627
47	'case control study'/exp	36750
48	cohort:ab,ti	204856
49	'case-control':ab,ti	60818
50	prospective:ab,ti	307581
51	observational:ab,ti	59759
52	'pragmatic trial':ab,ti	123
53	'pragmatic trials':ab,ti	129
54	'practical clinical trial':ab,ti	15
55	'comparative effectiveness'/exp	2367
56	'evidence based practice':de	15324

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
57	'postmarketing surveillance':de	3685
58	registries:de	0
59	registry:ab,ti	44536
60	42-59/OR	1647722
61	39 AND 41 AND 60	192
62	40 OR 61	811

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 93. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	(abiraterone) in Clinical Trials	1
2	(zytiga) in Clinical Trials	0
3	(CB-7598) in Clinical Trials	0
4	(CB7598) in Clinical Trials	0
5	(cabazitaxel) in Clinical Trials	1
6	(jevtana) in Clinical Trials	0
7	docetaxel in Clinical Trials	1132
8	(taxotere) in Clinical Trials	140
9	(RP-56976) in Clinical Trials	3
10	(RP56976) in Clinical Trials	0
11	(NSC628503) in Clinical Trials	0
12	(NSC-628503) in Clinical Trials	1
13	(mitoxantrone) in Clinical Trials	773
14	(onkotrone) in Clinical Trials	0
15	(novantron) in Clinical Trials	1
16	(ralenova) in Clinical Trials	0
17	(novantrone) in Clinical Trials	43
18	(mitroxone) in Clinical Trials	0
19	(pralifan) in Clinical Trials	0
20	(mitozantrone) in Clinical Trials	44
21	(NSC-301739D) in Clinical Trials	0
22	(NSC301739D) in Clinical Trials	0
23	(CL-232325) in Clinical Trials	0
24	(CL232325) in Clinical Trials	0
25	(NSC-301739) in Clinical Trials	0
26	(NSC301739) in Clinical Trials	0
27	(NSC-279836) in Clinical Trials	0
28	(NSC279836) in Clinical Trials	0

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
29	(NSC-287836) in Clinical Trials	0
30	(NSC287836) in Clinical Trials	0
31	(NSC-299195) in Clinical Trials	0
32	(NSC299195) in Clinical Trials	0
33	1-32/OR	1972
34	(prostate cancer) in Clinical Trials	4273
35	33 AND 34	133

Tabela 94. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	abiraterone[all]	180
2	zytiga[tw]	2
3	CB-7598[tw]	1
4	CB7598[tw]	1
5	1-4/OR	180
6	meta-analysis[ptyp]	30611
7	systematic[sb]	168529
8	6 OR 7	168899
9	5 AND 8	10

Tabela 95. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	zytiga	15
2	abiraterone	478
3	'cb 7598'	13
4	cb7598	1
5	1-4/OR	478

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
6	[meta analysis]/lim	48009
7	[systematic review]/lim	46967
8	6 OR 7	74107
9	5 AND 8	7

* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 96. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	(abiraterone) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	2
2	(zytiga) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	0
3	(CB-7598) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	0
4	(CB7598) in Cochrane Reviews, Other Reviews and Technology Assessments	0

4.9 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

4.9.1 Badania RCT

4.9.1.1 Abirateron

Tabela 97. Charakterystyka (critical appraisal) badania de Bono 2011.

de Bono 2011 (NCT00638690), doniesienia konferencyjne <i>Logothetis 2011, Saad 2011, Scher 2011</i>	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z kontrolą placebo, fazy III
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R 2; B 2; W 1)
Liczba ośrodków	147 ośrodków w 13 krajach
Okres obserwacji	mediana 12,8 miesiąca
Oszacowanie wielkości próby	dla głównego punktu końcowego wymagana liczebność 1158 chorych, analiza końcowa po wystąpieniu 797 zgonów
Analiza statystyczna	ocena wyższości (<i>superiority</i>) abirateronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem nad samym prednizonem; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla przeżycia całkowitego, ze względu na przeprowadzenie analizy wstępnej (zaplanowanej po wystąpieniu 534 zgonów), zgodnie z kryteriami O'Brien-Fleminga przyjęto poziom istotności 0,0124
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do progresji PSA (TTPP, z ang. <i>time to prostate-specific antigen progression</i>) – wg kryteriów PSAWG (z ang. <i>Prostate Specific Antigen Working Group</i>) przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) – na podstawie oceny radiologicznej odpowiedź na leczenie wg PSA (z ang. <i>PSA response rate</i>) – zmniejszenie stężenie PSA $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych, potwierdzone po ≥ 4 tyg. w dodatkowej ocenie PSA (wg kryteriów PSAWG) paliacja objawów bólowych (z ang. <i>pain palliation response rate</i>) – $\geq 30\%$ redukcja wyniku uzyskiwanego w ocenie stopnia nasilenia najgorszego bólu według skali BPI-SF (z ang. <i>Brief Pain Inventory-Short Form</i>), odnotowana w trakcie 24 godzin w dwóch pomiarach wykonanych w odstępie 4 tygodni, bez zwiększenia dawki stosowanych środków przeciwbólowych

de Bono 2011 (NCT00638690), doniesienia konferencyjne *Logothetis 2011, Saad 2011, Scher 2011*

- paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność (z ang. *palliation of pain interference*)
- czas do wystąpienia paliacji objawów bólowych (TPR, *time to palliation response*)
- czas do wystąpienia paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność (TPF, *time to palliation of pain interference*)
- progresja nasilenia bólu
- progresja nasilenia wpływu bólu na codzienną aktywność
- czas do progresji nasilenia bólu (TPPI, z ang. *time to progression of pain intensity*)
- czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność (TPPF, z ang. *time to progression of pain interference*)
- czas do wystąpienia pierwszych zdarzeń związanych z układem kostnym (TSRE, z ang. *time to first skeletal-related event*), zdarzenia obejmowały wszelkie złamania patologiczne, wystąpienie ucisku rdzenia kręgowego, radioterapia paliatywna kośćca (z ang. *palliative radiation to bone*) oraz operacje na kościach
- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **Abirateron:** abirateron + prednizon
- **Kontrola:** placebo + prednizon

Abirateron raz dziennie w dawce 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) podawane przynajmniej 1 h przed lub 2 h po posiłku; prednizon 2 × dziennie w dawce po 5 mg; tabletki placebo dopasowane do abirateronu.

Każdy cykl terapii wynosił 28 dni. Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji, ocenianej na podstawie stężenia PSA (25% wzrost w stosunku do wartości wyjściowej, przy minimalnym wzroście o 5 ng/ml), oceny radiologicznej (wystąpienie ≥ 2 nowych zmian patologicznych niezwiązane z gwałtownym wzrostem stężenia testosteronu (*tumor flare*), potwierdzona w kolejnej ocenie radiologicznej przeprowadzonej po ≥ 6 tygodniach, wykazującej kolejną ≥ 1 nową zmianę) oraz progresji objawów (progresja stopnia nasilenia bólu, rozwój zdarzeń związanych z układem kostnym, konieczność zwiększenia dawki prednizonu lub prednizolonu lub zmiana na silniej działający GKS, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej).

Po analizie wstępnej chorym z grupy placebo zaproponowano stosowanie abirateronu.

Leczenie dodatkowe:

- Dozwolone: agoniści LHRH, tradycyjne multiwitaminy, suplementy selenu i soi, dodatkowe glukokortykoidy, bifosfoniany, transfuzja krwi, środki stymulujące hematopoezę
- Dozwolone w określonych przypadkach¹: radioterapia paliatywna, bisfosfoniany, dodatkowe glikokortykosteroidy
- Zabronione: leki eksperymentalne, inna terapia przeciwnowotworowa (w tym leki cytotoksyczne i hormonalne, z wyjątkiem agonistów LHRH), immunoterapia
- Ograniczone²: inhibitory 5- α -reduktazy, chemioterapia, immunoterapia, ketokonazol, dietylostilbestrol, PC-SPES, radiofarmaceutyki, np. strontu (89Sr) lub samaru (153Sm), aldakton, spironol

¹ u pacjentów z progresją choroby, ale niespełniających wszystkich 3 kryteriów przerwania leczenia

² leki zabronione według protokołu mogły być stosowane według decyzji badacza na podstawie oceny bezpieczeństwa życia pacjenta

Populacja

Kryteria włączenia

- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego bez zróżnicowania neuroendokrynnego lub charakteru drobnokomórkowego

de Bono 2011 (NCT00638690), doniesienia konferencyjne *Logothetis 2011, Saad 2011, Scher 2011*

Kryteria wykluczenia

- progresja choroby wg kryteriów *Prostate Cancer Working Group* (ciągły wzrost PSA określoną wartością potwierdzony w dwóch kolejnych pomiarach) lub radiologiczna progresja w tkance miękkiej lub kościach z/lub bez progresją w ocenie stężenia PSA
- kastracja chemiczna lub chirurgiczna, trwająca supresja androgenów – stężenie testosteronu w surowicy ≤ 50 ng/dl ($\leq 2,0$ nmol/l)
- niepowodzenie leczenia docetakselem – nie więcej niż 2 rodzaje chemioterapii
- mężczyźni w wieku ≥ 18 lat
- status sprawności wg ECOG ≤ 2
- stężenie hemoglobiny $\geq 9,0$ g/dl
- liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu\text{l}$
- stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl
- stężenie kreatyniny w surowicy $< 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min.
- stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l
- nieprawidłowa aktywność aminotransferaz: AspAT lub AIAT $\geq 2,5 \times$ GGN (u pacjentów z przerzutami w wątrobie AspAT lub AIAT $\leq 5 \times$ GGN było dozwolone)
- stężenie bilirubiny w surowicy $\geq 1,5 \times$ GGN (nie dotyczy pacjentów z zespołem Gilberta)
- poważna współistniejąca choroba niezłośliwa, aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe BP ≥ 95 mmHg), zaburzenia funkcji przysadki lub nadnerczy w wywiadzie, klinicznie istotna choroba serca
- wcześniejsze stosowanie ketokonazolu

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn w wieku ≥ 75 lat (%)	Umiejscowienie przerzutów – n (%)	Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii – n (%)	Mediana (zakres) wyniku oceny bólu wg skali BPI-SF
abirateron	797	69 (42-95)	220 (28%)	B: 709 (89%) N: 361 (45%) L: 90 (11%)	1: 558 (70%) 2: 239 (30%)	3,0 (0-10)
kontrola	398	69 (39-90)	111 (28%)	B: 357 (90%) N: 164 (41%) L: 30 (8%)	1: 275 (69%) 2: 123 (31%)	3,0 (0-10)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

Chorzy poddani randomizacji, pop. ITT (ocena skuteczności)

Chorzy otrzymujący leczenie (ocena bezpieczeństwa)

abirateron

797

791

de Bono 2011 (NCT00638690), doniesienia konferencyjne Logothetis 2011, Saad 2011, Scher 2011

kontrola	398	394
łącznie	1195	1185

Wyniki

Skuteczność kliniczna – abirateron vs kontrola

- mediana czasu leczenia: 8 vs 4 mies.
- **OS:** mediana 14,8 vs 10,9 mies.; HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77); p < 0,001
- **PFS:** mediana 5,6 vs 3,6 mies.; HR = 0,67 (95% CI: 0,59; 0,78); p < 0,001
- **odpowiedź na leczenie wg PSA:** 29,1% vs 5,5%; p < 0,001
- **odpowiedź radiologiczna:** 55/392 (14,0%) vs 5/181 (2,8%); RB = 5,1 (95% CI: 2,1; 12,5); p < 0,001
- **paliacja objawów bólowych:** 155/349 (44%) vs 44/163 (27%); p = 0,0002
- **paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność:** 132/223 (59,2%) vs 38/100 (38,0%), p = 0,0004
- **TPR:** mediana 169 (95% CI: 113; 302) vs 312 (95% CI: 165; 450) dni, p = 0,001
- **TPF:** mediana 21 (95% CI: 28; 58) vs 113 (95% CI: 82; 135), p = 0,0009
- **progresja nasilenia bólu:**
 - 22% vs 28% (6 miesiąc)
 - 30% vs 38% (12 miesiąc)
 - 35% vs 46% (18 miesiąc)
- **Progresja nasilenia wpływu bólu na codzienną aktywność:**
 - 20% vs 31% (6 miesiąc)
 - 28% vs 32% (12 miesiąc)
 - 30% vs 35% (18 miesiąc)
- **TPPI:** 25 percentyl 225 (95% CI: 171; 315) vs 142 (95% CI: 91; 253) dni, p = 0,0056
- **TPPF:** 25 percentyl 282 (95% CI: 225; 392) vs 139 (95% CI: 85; 197) dni, p = 0,0019
- **TTPP:** mediana 10,2 vs 6,6 mies.; HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,73); p < 0,001
- **TSRE:** mediana 9,9 vs 4,9 mies. (301 vs 150 dni); p = 0,0006
- **dane uaktualnione, mediana okresu obserwacji 20,2 miesiąca – OS:** mediana 15,8 vs 11,2 mies.; HR = 0,74 (95% CI: 0,638; 0,859), p < 0,001

Bezpieczeństwo

- w grupie abirateronu częściej obserwowano AEs związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykosteroidów: zatrzymanie wody w organizmie (z ang. *fluid retention*), nadciśnienie tętnicze, hypokaliemia
- zgony: 333 (42%) w grupie abirateronu, 219 (55%) w grupie kontrolnej
- najczęstsze AEs: zmęczenie (występowało z podobną częstością w obu grupach), ból pleców, nudności, zaparcia, ból kości, zapalenie stawów
- AEs występujące istotnie częściej w grupie abirateronu: zakażenie dróg moczowych (12% vs 7%; p = 0,02)
- zakończenie leczenia z powodu AEs – 19% vs 23%; p = 0,09
- AEs prowadzące do modyfikacji dawki leków występowały z podobną częstością w obu grupach
- przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych: 150 (19%) vs 91 (23%)
- zgony (do momentu analizy wstępnej): 333 (42%) vs 219 (55%)

Uwagi

- randomizacja – blokowa za pomocą interaktywnego systemu internetowego (IWRS, z ang. *interactive web-based response system*)
- czynniki stratyfikacji – status sprawności wg ECOG (0-1 vs 2), największy wynik oceny bólu wg skali BPI-SF (0-3 vs 4-10); liczba wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs 2); rodzaj progresji (wzrost stężenia PSA vs radiograficzna z lub bez wzrostu stężenia PSA)
- przydział do grup w stosunku 2:1 (abirateron:kontrola)

de Bono 2011 (NCT00638690), doniesienia konferencyjne Logothetis 2011, Saad 2011, Scher 2011

- populacja ITT – wszyscy pacjenci poddani randomizacji; główna analiza w obrębie populacji ITT, analiza bezpieczeństwa w obrębie populacji chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku
- zaplanowano wykonanie analizy wstępnej (*interim analysis*) po wystąpieniu 534 zgonów (67% z 797 możliwych zdarzeń)
- okres obserwacji – do momentu zgonu, utraty chorego z badania (*lost to follow-up*) lub do 60 mies. (5 lat)
- pomiary do oceny skuteczności i bezpieczeństwa wykonywane w 15. dniu 1. cyklu terapii i potem w 1. dniu każdego kolejnego cyklu, w momencie zakończenia leczenia i na końcu badania
- z powodu wysokiej skuteczności badanego leku przewyższającej oczekiwane efekty dla planowanej wstępnej analizy (*interim analysis*) zdecydowano się na zniesienie zaślepienia i zaoferowano abirateron chorym z grupy kontrolnej
- analiza wstępna – przeprowadzona po wystąpieniu 552 (69%) z 797 zgonów (mediana okresu obserwacji: 12,8 miesiąca)
- aktualizacja wyników OS – po wystąpieniu 775 zgonów, przed rozpoczęciem podawania abirateronu chorym z grupy kontrolnej (okres obserwacji 20,2 miesiąca)

B – kości (z ang. *bones*); N – węzły (z ang. *nodes*); L – wątroba (z ang. *liver*)

4.9.1.2 Komparatory

Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania Berry 2002.

Berry 2002	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy III
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	1 (R 1; B 0; W 0)
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Okres obserwacji	mediana 21,8 (zakres: 2,4-50) miesięcy
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie różnicy w medianie czasu do niepowodzenia leczenia
Analiza statystyczna	ocena wyższości (<i>superiority</i>) mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem nad samym prednizonem przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do niepowodzenia leczenia (TTF, z ang. <i>time to treatment failure</i>) – czas od rozpoczęcia leczenia do progresji choroby, wykluczenia z badania lub do rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • progresja choroby (PD, z ang. <i>progressive disease</i>) – > 25% wzrost sumy masy zmian mierzalnych dwuwymiarowo, wystąpienie nowych zmian lub wzrost zmian w kościach (samo zwiększenie stężenia PSA nie stanowiło kryterium PD, ale było jej wskaźnikiem jeśli wystąpiło wraz z jedną z powyższych zmian) • czas do progresji choroby (TTP, z ang. <i>time to progression</i>) • odpowiedź na leczenie wg PSA (z ang. <i>PSA response rate</i>) – zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych, wraz ze stabilnym statusem lub poprawą statusu sprawności • czas do wystąpienia $\geq 50\%$ zmniejszenia stężenia PSA • odpowiedź obiektywna – ocena u pacjentów z mierzalną chorobą • czas trwania odpowiedzi • przeżycie całkowite • ocena bezpieczeństwa

Berry 2002

Interwencja i komparatory

- **Mitoksantron:** mitoksantron + prednizon
- **Kontrola:** prednizon

Mitoksantron dożylnie w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała w czasie 15-30 minut, co 3 tygodnie, 6 cykli; prednizon doustnie 2 × dziennie w dawce 5 mg.

Leczenie dodatkowe:

- Leki dozwolone: supresja androgenowa w przypadku chorych niepoddanych zabiegowi orchidektomii, leczenie podtrzymujące zależało od decyzji badacza
- Leki zabronione: wszystkie formy terapii hormonalnej

Populacja

Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • bezobjawowi chorzy z gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne • progresja choroby po ≥ 1 terapii hormonalnej (orchidektomia lub terapia analogami LHRH lub syntetycznym niesteroidowym estrogenem) definiowana jako wzrost stężenia PSA (≥ 2-krotny wzrost w 2 oznaczeniach), 25% wzrost liczby patologicznych zmian tkanki kostnej w obrazie lub 25% wzrost wielkości patologicznych zmian tkanki miękkiej w obrazie • czas od zakończenia terapii antyandrogenowej, ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami lub radioterapii ≥ 4 tygodni • czas od poważnej operacji chirurgicznej ≥ 3 tygodnie • liczba neutrofilów ≥ 1,5 × 10³/μl (norma 1,5-7,5 × 10³) • liczba płytek krwi ≥ 150 × 10³/μl (norma 140-450 × 10³) • stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (norma 12-18) • prawidłowa czynność wątroby i serca • status sprawności wg ECOG w zakresie 0-2 					
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • inny nowotwór złośliwy w historii w ciągu 5 lat • przerzuty do mięszu mózgu • wcześniejsza immunoterapia, chemioterapia lub jednoczesne stosowanie egzogennych kortykosteroidów 				
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Status sprawności wg ECOG – n (%)	Umiejscowienie przerzutów – n (%)	Mierzalność guza – n (%)	Mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]
mitoksantron	56	70 (49-87)	0: 42 (75%) 1: 13 (23%) 2: 1 (2%)	B: 48 (86%) N: 10 (18%) Lu: 1 (2%) Li: 2 (4%)	M: 8 (14%) PSA: 2 (4%) NM: 46 (82%)	56,7 (3,7-2375,0)
prednizon	63	74 (51-90)	0: 47 (75%) 1: 16 (25%)	B: 50 (79%) N: 11 (18%) Lu: 4 (6%)	M: 9 (14%) PSA: 5 (8%)	71,0 (1,1-1233,0)

Berry 2002

2: 0 (0%) Li: 0 (0%) NM: 49 (78%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

Chorzy poddani randomizacji, pop. ITT (ocena skuteczności klinicznej)

Chorzy otrzymujący leczenie (ocena bezpieczeństwa)

mitoksantron	56	56
prednizon	63	63
łącznie	119	119

Wyniki

Skuteczność kliniczna – mitoksantron + prednizon vs prednizon

- **TTF:** mediana 8,1 vs 4,1 miesięcy, p = 0,017
- **TTP:** mediana 8,1 vs 4,1 miesięcy, p = 0,018
- **12-mies. PFS:** 36% vs 15%
- **24-mies. PFS:** 13% vs 10%
- **odpowiedź na leczenie wg PSA:** 48% vs 24%, p = 0,007
- **czas do wystąpienia ≥ 50% zmniejszenia stężenia PSA:** mediana 2,2 miesiąca dla obu grup
- **OS:** mediana 23 vs 19 miesięcy, p = 0,48
- **12-mies. OS:** 82% vs 76%
- **24-mies. OS:** 45% vs 44%
- wśród pacjentów z chorobą mierzalną nie odnotowano przypadków całkowitej odpowiedzi, częściową odpowiedź stwierdzono u 4 pacjentów (po 2 w każdej z grup)

Bezpieczeństwo – mitoksantron + prednizon vs prednizon

- zgon: 43 (77%) vs 48 (76%), przeważnie z powodu progresji choroby
- nie odnotowano zgonów związanych ze stosowanym leczeniem
- w grupie mitoksantronu najczęściej obserwowanymi AEs > 3. stopnia związanymi z leczeniem były neutropenia (48% vs 10%) i leukopenia (20% vs 8%)
- pozostałe AEs > 3. stopnia związane z leczeniem: powikłania związane z płucami (7% vs 6%), astenia (5% vs 5%), zaburzenia czynności nerek (2% vs 5%), zaburzenia czynności układu pokarmowego (5% vs 2%), sepsa (4% vs 0%), czerniak (2% vs 0%)
- nie przedstawiono żadnych danych dotyczących odsetka chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych

Uwagi

- pacjentów pozostających przy życiu obserwowano przez 4 lata

Berry 2002

- redukcja dawki mitoksantronu – maksymalnie dwie 25% redukcje dawki (wg zaleceń ASCO), maksymalnie 2-tygodniowe opóźnienie podania dawki w celu powrotu do zdrowia po ostrej toksyczności
- nie stosowano redukcji dawki prednizonu
- w przypadku wycofania mitoksantronu kontynuowano stosowanie prednizonu
- zabronione było zmienianie interwencji pomiędzy grupami (*crossover*)
- chorzy po orchidektomii kontynuowali stosowanie terapii mającej na celu supresję androgenów przez cały okres badania, pozostałe rodzaje terapii hormonalnej były zabronione
- analiza bezpieczeństwa uwzględniła chorych, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę leku
- nie przedstawiono opisu przepływu pacjentów, podobnie jak opisu procesu randomizacji, nie utrzymywano zaślepienia – badanie uzyskało 1 punkt w skali Jadad
- w badaniu nie przedstawiono opisu przepływu chorych, jak również opisu procesu randomizacji za co odjęto po punkcie w ocenie jakości Jadad; dodatkowo odjęto punkty za brak zaślepienia

B – kości (z ang. *bones*); N – węzły (z ang. *nodes*); Lu – płuca (z ang. *lungs*); Li – wątroba (z ang. *liver*)

Tabela 99. Charakterystyka (critical appraisal) badania CALGB 9182 (Kantoff 1999).

CALGB 9182 (Kantoff 1999)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	2 (R 1; B 0; W 1)
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Okres obserwacji	okres leczenia – mediana 5 cykli terapii mitoksantronem
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania różnicy w czasie przeżycia
Analiza statystyczna	ocena wyższości (<i>superiority</i>) mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z hydrokortyzonem nad samym hydrokortyzonem; poziom istotności statystycznej < 0,05
Punkty końcowe	<p>Główny:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (z ang. <i>survival duration</i>) – od momentu randomizacji do zgonu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> progresja choroby – pogorszenie oceny statusu sprawności o ≥ 1 punkt lub wystąpienie ≥ 2 nowych zmian patologicznych w obrazie radiologicznym kości lub zwiększenie stężenia PSA względem wartości wyjściowej o $\geq 100\%$ czas do progresji choroby (z ang. <i>time to disease progression</i>) – od momentu randomizacji do zgonu lub wystąpienia progresji choroby niepowodzenie leczenia – progresja choroby, wystąpienie działań niepożądanych związanych z toksycznością lub brak zgody na kontynuowanie terapii czas do niepowodzenia leczenia (z ang. <i>time to treatment failure</i>) – od momentu randomizacji do niepowodzenia leczenia całkowita odpowiedź (CR, z ang. <i>complete response</i>) – brak obecności choroby w ocenie radiologicznej i normalizacja stężenia PSA (≤ 4 ng/ml), utrzymujące się przez ≥ 28 tygodni częściowa odpowiedź (PR, z ang. <i>partial response</i>) – $\geq 80\%$ redukcja stężenia PSA względem wyjściowej wartości, utrzymująca się przez ≥ 6 tygodni lub dodatkowo u chorych z mierzalną chorobą $\geq 50\%$ redukcja dwuwymiarowych zmian patologicznych utrzymująca się przez ≥ 4 tygodnie stabilna choroba (SD, z ang. <i>stable disease</i>) – zdefiniowana według kryteriów

CALGB 9182 (Kantoff 1999)

National Prostate Cancer Project

- odsetek chorych z $\geq 50\%$ i $\geq 80\%$ redukcją stężenia PSA względem wartości wyjściowych, odnotowane między 4. a 8. tygodniem okresu obserwacji
- jakość życia – ocena za pomocą 5 skal: FLIC (*The Functional Living Index-Cancer*), *The symptoms Distress Scale*, *The Sexual and Urologic Functioning Scale*, *The Problems in daily activity scale*, *The Impact of pain on daily activities*
- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **Mitoksantron:** mitoksantron + hydrokortyzon
- **Kontrola:** hydrokortyzon

Mitoksantron dożylnie w dawce 14 mg/m^2 powierzchni ciała co 3 tygodnie; hydrokortyzon doustnie w dawce 40 mg/dziennie (30 mg rano i 10 mg wieczorem). Chemioterapia była podawana w 3-tygodniowych cyklach.

Leczenie dodatkowe:

- Leki dozwolone: alternatywna chemioterapia w każdym z ramion badania w przypadku stwierdzenia progresji choroby
- Leki zabronione: stosowanie czynników wzrostowych było odradzane brak możliwości przejścia na terapię mitoksantronem lub doksorubicyną w przypadku chorych z grupy leczonej samym hydrokortyzonem

Populacja

Kryteria włączenia

- chorzy z przerzutowym nowotworem gruczołu krokowego opornym na leczenie hormonalne (mHRPC, z ang. *metastatic hormone-refractory prostate cancer*)
- chorzy po nie więcej niż jednej terapii hormonalnej z progresją choroby stwierdzoną przed włączeniem do badania
- prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego
- kontynuowanie terapii agonistami LHRH u chorych niepoddanych orchidektomii

Kryteria wykluczenia

- nie przedstawiono kryteriów wykluczenia

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (IQR) [lata]	Mediana stężenia PSA (IQR) [ng/ml]	Status sprawności wg CALGB, n (%)	Umiejscowienie przerzutów, n (%)
Mitoksantron	119	72 (67-75)	150 (52-362)	0, 1: 101/119 (85%)	B: 108/119 (91%) L: 25/117 (21%) Li: 11/117 (9%) LN: 11/117 (9%)

CALGB 9182 (Kantoff 1999)

						B: 111/123 (90%)
Hydrokortyzon	123	72 (65-75)	141 (54-416)	0, 1:	107/122 (88%)	L: 21/121 (17%)
						Li: 11/121 (9%)
						LN: 18/110 (16%)

Wyjściowe różnice między grupami

brak istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami z wyjątkiem odsetka chorych otrzymujących wcześniej leczenie progesteronami ($p = 0,010$)

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Chorzy otrzymujący leczenie (ocena bezpieczeństwa)	Analiza przeżycia	Ocena skuteczności klinicznej
Mitoksantron	119	117	117	116
Hydrokortyzon	123	121	121	118
łącznie	242	238	238	234

Wyniki

Skuteczność kliniczna – mitoksantron + hydrokortyzon vs hydrokortyzon

- **przeżycie całkowite:** mediana 12,3 vs 12,6 miesiąca, $p = 0,77$
- **czas do niepowodzenia leczenia lub progresji choroby:** mediana 3,7 vs 2,3 miesiąca, odpowiednio $p = 0,0254$ lub $p = 0,0218$
- w żadnej z ocenianych grup nie odnotowano odpowiedzi całkowitej
- **częściowa odpowiedź (PR):** 8/116 (7%) vs 5/118 (4%); $p = 0,375$
- **stabilna choroba (SD):** 65/116 (56%) vs 50/118 (42%)
- **≥ 50% redukcja stężenia PSA:** 18/96 (18,7%) vs 13/91 (14,3%); $p = 0,412$
- **≥ 80% redukcja stężenia PSA:** 4/96 (4,2%) vs 4/91 (4,3%)
- **progresja choroby:**
 - radiologiczna: 29/94 (31%) vs 28/104 (27%)
 - wg oceny radiologicznej kości: 66/96 (69%) vs 77/108 (71%)
 - wg PSA: 54/94 (57%) vs 48/104 (46%)
 - wg statusu sprawności: 38/97 (39%) vs 42/108 (39%)
- analiza *post hoc* (po 8 tygodniach okresu obserwacji):
 - PR, CR lub SD: 73/116 (64%) vs 55/118 (47%), $p = 0,012$
 - ≥ 50% redukcja stężenia PSA: 42/112 (37,5%) vs 25/116 (21,5%); $p = 0,008$
 - ≥ 80% redukcja stężenia PSA: 22/112 (19,6%) vs 11/116 (9,5%); $p = 0,029$
- nie stwierdzono różnic między porównywanymi grupami w ogólnej jakości życia (skala FLIC), jak również pod względem ogólnej punktacji uzyskiwanej we wszystkich pozostałych skalach jakości życia

CALGB 9182 (Kantoff 1999)

Bezpieczeństwo – mitoksantron + hydrokortyzon vs hydrokortyzon

- nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem
- AEs związane z sercem (3. lub 4. stopnia): 5% vs 0%, obserwowane różnice nieistotne statystycznie; nie odnotowano zgonów związanych z zaburzeniami pracy serca
- hematologiczne działania niepożądane (3. lub 4. stopnia):
 - leukopenia: 66/112 (59%) vs 1/113 (1%), $p < 0,001$
 - trombocytopenia: 7/112 (6%) vs 0/112 (0%), $p < 0,01$
 - granulocytopenia: 71/112 (63%) vs 1/113 (1%), $p < 0,001$
 - limfocytopenia: 77/110 (70%) vs 17/111 (15%), $p < 0,001$
- nie przedstawiono danych dotyczących odsetka chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych

Uwagi

- czynniki stratyfikacyjne: status sprawności (0 lub 1 vs 2), status choroby (mierzalna w dwóch wymiarach vs mierzalna w jednym wymiarze, z ang. *measurable vs assessable*); po włączeniu do badania 60 chorych uwzględniono trzeci czynnik – liczbę wcześniejszych terapii hormonalnych (1 vs ≥ 2)
- po włączeniu do próby 60 chorych zmodyfikowano kryteria włączenia w celu uwzględnienia chorych, którzy byli leczeni > 1 terapią hormonalną
- nie zastosowano zaślepienia
- modyfikacja dawek leków była dozwolona w celu kontroli hematologicznych działań niepożądanych
- stosowanie czynników stymulujących hematopoezę było ograniczane (z ang. *discouraged*)
- chorzy otrzymujący hydrokortyzon w monoterapii nie mogli otrzymywać leczenia mitoksantronem (*cross over*), jednak dopuszczano leczenie alternatywną chemioterapią po wystąpieniu progresji choroby
- ocenę jakości życia przeprowadzono w obrębie chorych, którzy wypełnili ≥ 1 kwestionariusz spośród 5 stosowanych w badaniu, oraz którzy uczestniczyli w ≥ 1 takiej ocenie w trakcie okresu obserwacji
- ogólną jakość życia (z ang. *global QOL*) oceniano z wykorzystaniem skali FLIC
- w badaniu zaplanowano analizę wstępną (*interim analysis*) oraz analizę *post hoc* (odsetka chorych z poszczególnymi kategoriami redukcji stężenia PSA), którą wykonano po 56 dniach okresu obserwacji
- badanie uzyskało 2 punkty w ocenie Jadad, odejmowano punkty za brak opisu procesu randomizacji i brak zaślepienia
- od października 1992 do września 1995 242 chorych było włączonych do badania
- w wyniku randomizacji do grupy mitoksantronu i placebo przydzielono odpowiednio 119 i 123 chorych; 2 chorych w każdej z grup nie otrzymało leczenia;
- 1 i 3 pacjentów odpowiednio w grupach z mitoksantronem lub hydrokortyzonem nie spełniło kryteriów włączenia, jednakże zostali oni włączeni do analizy przeżycia
- stosowanie hydrokortyzonu kontynuowano do momentu progresji choroby lub niepowodzenia leczenia (sugerowano stosowanie aż do zgonu), mediana liczby cykli podanego mitoksantronu wyniosła 5

B – kości (z ang. *bone*); LN – węzły chłonne (z ang. *lymph node*); Li – wątroba (z ang. *liver*) L – płuca (z ang. *lung*).

Tabela 100. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tannock 1996.

Tannock 1996	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy III
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	1 (R 1; B 0; W 0)
Liczba ośrodków	11 ośrodków w Kanadzie
Okres obserwacji	brak danych
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oceny odpowiedzi dotyczącej intensywności bólu
Analiza statystyczna	ocena wyższości (<i>superiority</i>) mitoksantronu podawanego w skojarzeniu z prednizonem nad samym prednizonem; przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> paliacja objawów bólowych (zmniejszenie intensywności bólu) – 2-punktowa redukcja bólu w ocenie pacjentów za pomocą 6-punktowej skali PPI (lub całkowity jego zanik jeśli początkowa ocena bólu wynosiła 1+) bez zwiększonego stosowania leków przeciwbólowych, utrzymująca się w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie ≥ 3 tygodni <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> $\geq 50\%$ redukcja zużycia środków przeciwbólowych bez zwiększonej intensywności bólu, utrzymująca się w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie ≥ 3 tygodni czas trwania odpowiedzi przeżycie całkowite jakość życia związana ze zdrowiem (HRQoL, z ang. <i>health-related quality of life</i>) – oceniana za pomocą skal LASA (<i>linear analog self-assessment scale</i>), PROSQOLI (<i>Prostate Cancer-Specific Quality-of-Life Instrument</i>), EORTC (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>) ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

- **Mitoksantron:** mitoksantron + prednizon
- **Kontrola:** prednizon

Mitoksantron dożylnie w dawce 12 mg/m^2 powierzchni ciała; prednizon doustnie $2 \times$ dziennie w dawce 5 mg. Chemioterapia była podawana w 3-tygodniowych cyklach, jeśli liczba białych krwinek $> 3 \times 10^9/l$, granulocy-

Tannock 1996

tów $> 1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. W przypadku innych wartości tych parametrów chemioterapia była wstrzymywana aż do uzyskania takich wartości.

Leczenie dodatkowe:

- Leki dozwolone: leki przeciwbólowe w dawce dopasowanej do optymalnej kontroli bólu, prochlorperazyna jako lek przeciwwymiotny
- Leki zabronione: deksametazon i inne steroidy

Populacja						
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • objawowy gruczolakorak gruczołu krokowego z przerzutami, oporny na leczenie hormonalne • ból jako jeden z objawów • progresja choroby pomimo standardowej terapii hormonalnej • status sprawności wg ECOG ≤ 3 • oczekiwana długość życia ≥ 3 miesiące • zdolni do samodzielnego wypełniania skal oceniających ból i jakość życia • liczba granulocytów $> 1,5 \times 10^9/l$ • liczba płytek krwi $> 150 \times 10^9/l$ • liczba białych krwinek $> 3,0 \times 10^9/l$ • stężenie bilirubiny $< 54 \mu\text{mol/l}$ • stężenie testosteronu $< 3,5 \text{ nmol/l}$ 					
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór złośliwy w historii (z wyjątkiem nowotworu skóry innego niż czerniak) • wcześniejsza chemioterapia lub leczenie raka kortykosteroidami • radioterapia w poprzednim miesiącu lub leczenie izotopem strontu (^{89}Sr) w ciągu ostatnich 2 miesięcy • przeciwwskazania do stosowania prednizonu, takie jak aktywny wrzód trawienny • niekontrolowana niewydolność serca lub aktywne zakażenie 					
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana stężenia PSA (IQR) [$\mu\text{g/l}$]	Status sprawności wg ECOG – n (%)	Umiejscowienie przerzutów – n (%)	Nasilenie bólu – n (%)
mitoksantron	80	69 (63-75)	209 (66-678)	0: 5 (6%) 1: 45 (57%) 2: 21 (26%) 3: 8 (10%)	B: 78 (98%) N: 18 (22%) V: 3 (4%) I: 7 (9%)	0: 1 (1%) 1: 30 (38%) 2: 30 (38%) 3: 15 (19%) 4: 4 (5%)
prednizon	81	67 (64-74)	158 (42-548)	0: 3 (4%) 1: 47 (59%) 2: 22 (28%) 3: 8 (10%)	B: 77 (95%) N: 15 (19%) V: 3 (4%) I: 8 (10%)	0: 1 (1%) 1: 23 (28%) 2: 37 (46%) 3: 15 (19%) 4: 5 (6%)

Tannock 1996

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:

Chorzy poddani randomizacji, pop. ITT, chorzy otrzymujący leczenie – ocena skuteczności klinicznej i ocena bezpieczeństwa

mitoksantron	80
prednizon	81
łącznie	161

Wyniki

Skuteczność kliniczna – mitoksantron + prednizon vs prednizon

- **paliacja objawów bólowych:** 23/80, 29% (95% CI: 19%; 40%) vs 10/81, 12% (95% CI: 6%; 22%), p = 0,01, dodatkowo po 7 chorych w każdej z grup miało ≥ 50% redukcję zużycia środków przeciwbólowych bez wzrostu intensywności bólu (alternatywna definicja odpowiedzi paliatywnej); 50 chorych z grupy prednizonu miało wprowadzony mitoksantron, 11 (22%) wykazało odpowiedź po wprowadzeniu leku, mediana czasu odpowiedzi 18 tygodni (zakres: 9-69)
- **czas trwania odpowiedzi:** mediana 43 vs 18 tygodni, p < 0,0001
- **≥ 25% zmniejszenie stężenia PSA:** 28/57 (49%) vs 25/54 (46%)
- **≥ 50% zmniejszenie stężenia PSA:** 19/57 (33%) vs 12/54 (22%)
- **≥ 75% zmniejszenie stężenia PSA:** 13/57 (23%) vs 5/54 (9%)
- **przeżycie całkowite:** brak istotnych różnic pomiędzy grupami, p = 0,27
- **LASA:** istotne różnice na korzyść mitoksantronu dla oceny bólu (p = 0,01), zaparcia (p < 0,05), oceny nastroju (p = 0,06 dla mediany zmian, p = 0,02 dla najlepszych zmian)
- **EORTC:** istotne różnice na korzyść mitoksantronu dla oceny bólu (p < 0,05), zaparcia (p < 0,05 dla najlepszych zmian)

Bezpieczeństwo

- zgony: 140 (do kwietnia 1995)
- 1 pacjent z cukrzycą zakończył leczenie prednizonem z powodu toksyczności
- nudności i wymioty oceniano dla 654 cykli mitoksantronu u 120 pacjentów (włącznie z chorymi, którzy mieli wprowadzony ten lek później); nie odnotowano żadnego z tych działań niepożądanych po podaniu 71% cykli, a ciężkie nudności i wymioty (3. lub 4. stopnia) ustąpiły po 3 cyklach (0,5%)
- odnotowano 9 przypadków gorączki z neutropenią (z ang. *fever with neutropenia*) (3. do 4. stopnia nasilenia) w trakcie 796 cykli mitoksantronu u 130 chorych (w tym pacjenci, którzy zmienili terapię z prednizonu na mitoksantron); u wszystkich chorych działania te były skutecznie kontrolowane za pomocą antybiotyków
- 34 chorych miało łączną dawkę mitoksantronu > 100 mg/m², u 4 dawka była > 140 mg/m², u 5 chorych, którzy otrzymywali łączną dawkę 116-214 mg/m² wystąpiły zaburzenia związane z sercem, ale żaden z chorych nie zmarł z tego powodu

Uwagi

- czynniki stratyfikacji – status sprawności wg ECOG (0, 1 vs 2, 3)
- progresja – wzrost natężenia bólu o ≥ 1 punkt skali względem nadiru lub wzrost zużycia środków przeciwbólowych o 25% w porównaniu do wartości wyjściowych, utrzymujące się w 2 kolejnych wizytach; wy-

Tannock 1996

- stąpienie nowych zmian patologicznych, progresja radiologiczna lub konieczność radioterapii również oznaczało progresję choroby
- chorzy kontynuowali stosowanie terapii mającej na celu supresję androgenów (orchidektomia, agoniści LHRH, estrogen, cyproteron); stosowanie samego flutamidu nie było uznawane za wystarczające do uzyskania odpowiedniej supresji androgenowej (po zakończeniu stosowania flutamidu chorzy byli obserwowani przez ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania)
 - w badaniu nie przedstawiono opisu przepływu chorych co było podstawą odjęcia punktu w ocenie jakości Jadad; dodatkowo odejmowano punkty za brak zaślepienia i opisu procesu randomizacji
 - większość chorych zakończyła stosowanie dodatkowej terapii antyandrogenowej
 - chorzy kontynuowali stosowanie środków przeciwbólowych, dawkowanie było dostosowywane, aby uzyskać optymalną kontrolę bólu
 - prochlorperazyna była zalecana jako lek przeciwwymiotny; deksametazon i inne sterydy nie były stosowane
 - chorzy z grupy mitoksantronu otrzymywali leczenie w cyklach, których mediana wynosiła 6 (zakres: 1-16), mediana dawki na cykl 12 mg/m^2 (zakres: 3-18), dawka zwiększona powyżej 12 mg/m^2 u 36/80, zmniejszona u 20
 - modyfikacja dawki mitoksantronu – dawka była zmniejszana o 2 mg/m^2 , jeśli nadir liczby granulocytów $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ lub płytek krwi $< 50 \times 10^9/\text{l}$; jeśli nadir liczby granulocytów $> 1,0 \times 10^9/\text{l}$ lub płytek krwi $> 100 \times 10^9/\text{l}$, przy jednoczesnej niskiej niehematologicznej toksyczności, dawka leku była zwiększana o 2 mg/m^2 w następnym cyklu
 - chorzy nieodpowiadający na leczenie lub wykazujący progresję objawów po ≥ 6 tygodniach stosowania prednizonu (grupa kontrolna) mieli wprowadzany dodatkowo mitoksantron
 - aby uchronić chorych przed kardiotoksycznym działaniem mitoksantronu, w przypadku otrzymania łącznej dawki tego leku w wysokości 140 mg/m^2 , pomimo utrzymującej się odpowiedzi na leczenie, wycofano go, pozostawiając chorych na terapii prednizonem
 - analiza wstępna (*interim*) została zaplanowana po włączeniu do badania 80 chorych

B – kości (z ang. *bone*); N – węzły chłonne (z ang. *lymph node*); V – trzewia (z ang. *visceral*); I – inne (z ang. *other*)

Tabela 101. Charakterystyka (critical appraisal) badania TROPIC.

TROPIC (de Bono 2010; NCT00417079); doniesienie konferencyjne Oudard 2010	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą, fazy III
Zaślepienie	brak
Skala Jadad/NOS	3 (R 2; B 0; W 1)
Liczba ośrodków	146 ośrodków w 26 krajach
Okres obserwacji	mediana 12,8 (IQR: 7,8-16,9) miesiąca; (do 10 cykli leczenia mitoksantronem)
Oszacowanie wielkości próby	dla głównego punktu końcowego wymagana populacja 720 chorych; analizę końcową zaplanowano po wystąpieniu 511 zgonów
Analiza statystyczna	ocena wyższości (<i>superiority</i>) kabazytakselu nad mitoksantronem; dla przeżycia całkowitego, ze względu na przeprowadzenie analizy wstępnej, zgodnie z kryterium O'Brien-Fleminga przyjęto poziom istotności 0,016; dla analizy głównej przyjęto poziom istotności 0,0452
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) – czas od momentu randomizacji do zgonu <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • złożony punkt końcowy: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) – czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji PSA, radiologicznej, nasilenia bólu lub zgonu • odpowiedź na leczenie wg PSA – $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA u pacjentów z wyjściowym stężeniem wynoszącym $\geq 20 \mu\text{g/l}$ • progresja PSA – wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ w stosunku do nadiru i stężenie PSA $\geq 5 \mu\text{g/l}$ u pacjentów z brakiem odpowiedzi PSA lub wzrost stężenia PSA o $\geq 50\%$ w stosunku do nadiru u pacjentów z odpowiedzią PSA • czas do progresji PSA • obiektywna odpowiedź radiologiczna u pacjentów z mierzalną chorobą – wg kryteriów RECIST • czas do progresji radiologicznej (TTTP, z ang. <i>time to tumor progression</i>) – liczba miesięcy od randomizacji do wystąpienia progresji choroby wg RECIST • odpowiedź na leczenie w ocenie stopnia nasilenia bólu (z ang. <i>pain response</i>) – redukcja o ≥ 2 punkty wyniku PPI bez zwiększania wyniku punktowego dotyczącego zużycia środków przeciwbólowych (AS, z ang. <i>analgesic score</i>) lub redukcja o $\geq 50\%$ zużycia środków przeciwbólowych bez wzrostu bólu, utrzymująca się przez ≥ 3 tygodnie (u chorych z medianą wyniku PPI ≥ 2 lub średnim wynikiem AS ≥ 10 punktów na początku badania) • progresja intensywności bólu (z ang. <i>pain progression</i>) – wzrost mediany wyniku PPI o ≥ 1 punkt w stosunku do wartości referencyjnej lub o $\geq 25\%$ śred-

TROPIC (de Bono 2010; NCT00417079); doniesienie konferencyjne Oudard 2010

niego wyniku punktowego dotyczącego zużycia środków przeciwbólowych lub konieczność zastosowania radioterapii paliatywnej

- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

- **Kabazytaksel:** kabazytaksel + prednizon (lub prednizolon)
- **Mitoksantron** (aktywna kontrola): mitoksantron + prednizon (lub prednizolon)

Kabazytaksel dożylnie w dawce 25 mg/m² powierzchni ciała w czasie 1 godz.; mitoksantron dożylnie w dawce 12 mg/m² powierzchni ciała w czasie 15-30 minut; prednizon (prednizolon) doustny w dawce 10 mg/dzień.

Cykl terapii dla obu leków wynosił 21 dni.

W przypadku niedostępności prednizonu w obu grupach stosowano prednizolon w takich samych dawkach i częstotliwości.

Leczenie dodatkowe:

- **Premedykacja** – pojedyncze dożylne podanie leku przeciwhistaminowego, podawanie kortykosteroidów (deksametazon w dawce 8 mg lub inny w dawce równoważnej) lub antagonistów receptora histaminowego H₂ (z wyjątkiem cymetydyny) na ≥ 30 minut przed podaniem kabazytakselu
- **Leki przeciwwymiotne** według uznania lekarza

Populacja

Kryteria włączenia

- mężczyźni w wieku ≥ 18 lat
- histopatologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego
- progresja choroby w trakcie lub po zakończeniu leczenia docetakselem, potwierdzona wg kryteriów RECIST (≥ 1 ogniskiem przerzutowym do trzewi lub tkanki miękkiej) lub na podstawie zwiększenia stężenia PSA względem wyjściowych wartości w dwóch kolejnych pomiarach w odstępie ≥ 1-tygodniowym, odpowiednio u chorych z mierzalną i niemierzalną chorobą
- status sprawności wg ECOG: 0-2
- kastracja w wyniku orchidektomii lub stosowania agonistów LHRH (lub oboma metodami jednocześnie)
- zakończenie leczenia antyandrogenami po progresji choroby musiało wystąpić ≥ 4 tygodnie przed włączeniem do badania (6 tygodni w przypadku bicalutamidu)
- prawidłowe funkcje wątroby, nerek i serca
- frakcja wyrzutowa lewej komory serca > 50%, oceniona na podstawie angiografii radioizotopowej lub echokardiogramu

Kryteria wykluczenia

- wcześniejsze leczenie mitoksantronem, radioterapia ≥ 40% szpiku kostnego lub terapia przeciwnowotworowa (z wyjątkiem analogów LHRH) w trakcie 4 tygodni przed włączeniem do badania
- neuropatia obwodowa lub zapalenie śluzówki jamy ustnej ≥ 2. stopnia ciężkości
- inne poważne choroby (w tym nowotwory wtórne)
- nadwrażliwość na prednizon lub leki zawierające polisorbate 80

TROPIC (de Bono 2010; NCT00417079); doniesienie konferencyjne Oudard 2010

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Liczba mężczyzn w wieku ≥ 75 lat, n (%)	Mediana stężenia PSA (zakres) [µg/l]	Umieszczenie przerzutów, n (%)	Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, n (%)
mitoksantron	377	67 (61-72)	70 (19%)	127,5 (44,0-419,0)	B: 328 (87%) V: 94 (25%)	1: 268 (71%) 2: 79 (21%) > 2: 30 (8%)
kabazytaksel	378	68 (62-73)	69 (18%)	143,9 (51,1-416,0)	B: 303 (80%) V: 94 (25%)	1: 260 (69%) 2: 94 (25%) > 2: 24 (6%)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach pomiędzy grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji (ITT)	Ocena skuteczności klinicznej (ITT)	Ocena bezpieczeństwa	Chorzy kończący zaplanowany okres leczenia
mitoksantron	377	377	371	46
kabazytaksel	378	378	371	105
łącznie	755 (100%)	742 (98%)	742 (98%)	151 (20%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna kabazytaksel vs mitoksantron

- **OS:** mediana 15,1 (95% CI: 14,1; 16,3) vs 12,7 (95% CI: 11,6; 13,7) miesiąca, HR = 0,70 (95% CI: 0,59; 0,83), p < 0,0001
- **PFS:** mediana 2,8 (95% CI: 2,4; 3,0) vs 1,4 (95% CI: 1,4; 1,7) miesiąca, HR = 0,74 (95% CI: 0,64; 0,86), p < 0,0001
- **obiektywna odpowiedź radiologiczna:** 4,4% (95% CI: 1,6%; 7,2%) vs 14,4% (95% CI: 9,6%; 19,3%), p = 0,0005
- **TTTP:** mediana 5,4 (95% CI: 2,3; 10) vs 8,8 (95% CI: 3,9; 12,0) miesiąca, HR = 0,61 (95% CI: 0,49; 0,76), p < 0,0001
- **odpowiedź na leczenie wg PSA:** 58/325 (17,8%) (95% CI: 13,7%; 22,0%) vs 129/329 (39,2%) (95% CI: 33,9%; 44,5%), p = 0,0002
- **czas do progresji PSA:** mediana 3,1 (95% CI: 0,9; 9,1) vs 6,4 (95% CI: 2,2; 10,1) miesięcy, HR = 0,75 (95% CI: 0,63; 0,90), p = 0,001
- **odpowiedź na leczenie wg stopnia intensywności bólu:** 7,7% (95% CI: 3,7%; 11,8%) vs 9,2% (95% CI: 4,9%; 13,5%), p = 0,63
- brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami pod względem czasu do progresji intensywności bólu; zbliżony odsetek chorych w obu grupach uzyskujący zarówno redukcję jak również zwiększenie stopnia intensywności bólu
- uaktualnione wyniki **OS** (okres obserwacji 13,7 mies.): HR = 0,72 (95% CI: 0,61; 0,84), p < 0,0001

TROPIC (de Bono 2010; NCT00417079); doniesienie konferencyjne Oudard 2010

Bezpieczeństwo kabazytaksel vs mitoksantron

- mediana liczby zastosowanych cykli leczenia: 6 vs 4
- **najczęstsze działania niepożądane:**
 - biegunka: 173 (47%) vs 39 (11%) pacjentów, ≥ 3 . stopnia: 23 (6%) vs 1 (< 1%)
 - zmęczenie: 136 (37%) vs 102 (27%), ≥ 3 . stopnia: 18 (5%) vs 11 (3%)
 - nudności: 127 (34%) vs 85 (23%), ≥ 3 . stopnia: 7 (2%) vs 1 (< 1%)
- **najczęstsze zaburzenia hematologiczne (≥ 3 . stopnia):** neutropenia, leukopenia, anemia
- **neuropatia obwodowa 3. stopnia:** odnotowano u 3 chorych w jednej i u 3 w drugiej grupie (po 1%)
- **neuropatia obwodowa (wszystkich stopni):** 52 (14%) w grupie kabazytakselu i 12 (3%) z grupy mitoksantronu
- **obrzęk obwodowy (wszystkich stopni):** u 34 (9%) chorych w obu grupach
- **zgon w trakcie badania:** 227 (61%) vs 275 (74%)
 - zgony w trakcie ≤ 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leków: 18 (5%) vs 9 (2%)
 - zgony > 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki leków: 209 (56%) vs 266 (72%)
- **przedwczesne zakończenie leczenia:** 266 (70%) vs 325 (86%)
 - Zakończenie leczenia z powodu progresji choroby: 180 (48%) vs 267 (71%)
 - Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych: 67 (18%) vs 32 (8%)
 - Utrata z obserwacji: 0 vs 2 (1%)
 - Niespełnianie wymogów protokołu: 1 (< 1%) vs 0
 - Decyzja chorego o zakończeniu leczenia: 8 (2%) vs 17 (5%)
 - Inne przyczyny zakończenia leczenia: 10 (3%) vs 7 (2%)

Uwagi

- randomizacja – w oparciu o komputerowo generowany schemat alokacyjny, wdrożona za pomocą interaktywnego systemu głosowego
- metoda alokacji dynamicznej – zastosowana w celu uniknięcia różnic w leczeniu między poszczególnymi ośrodkami
- czynniki stratyfikacyjne – status sprawności wg ECOG (0-1 vs 2), mierzalność choroby (tak vs nie)
- analiza skuteczności klinicznej w obrębie populacji ITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji)
- analiza bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leków
- w badaniu utrzymywano zaślepienie zespołu analizującego wyniki
- po włączeniu do badania 59 chorych wprowadzono zmianę protokołu w celu wykluczenia pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej docetaksel w skumulowanej dawce $< 225 \text{ mg/m}^2$
- okres leczenia – do ≤ 10 cykli w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia zaburzeń serca związanych z mitoksantronem
- okres obserwacji – do wystąpienia zgonu lub daty odcięcia danych (z ang. *cutoff date*), 25.09.2009
- 2 pacjentów w grupie z kabazytakselem nie otrzymało wcześniej terapii hormonalnej ani orchidektomii
- premedykacja – pojedyncze dożylne podanie leku przeciwhistaminowego, podawanie kortykosteroidów (deksametazon w dawce 8 mg lub inny w dawce równoważnej) lub antagonistów receptora histaminowego H_2 (z wyjątkiem cymetydyny) na ≥ 30 minut przed podaniem kabazytakselu; leki przeciwwymiotne stosowano według zaleceń lekarza
- leki dozwolone: bifosfoniany w przypadku stosowania stabilnych dawek tych leków przez 12 tygodni przed włączeniem do badania
- stosowanie preparatów G-CSF (z ang. *granulocyte colony-stimulating factor*) było zabronione w trakcie 1. cyklu leczenia, natomiast dozwolone po pierwszym wystąpieniu neutropenii przez ≥ 7 dni lub neutropenii z powikłaniami w postaci gorączki lub zakażenia
- dozwolone było opóźnienie w podawaniu leków do 2 tygodni, wraz z jedнокrotną redukcją dawki (kabazytaksel 20 mg/m^2 lub mitoksantron 10 mg/m^2)
- utrata chorych z obserwacji: 2 (1%) vs 0, odpowiednio w grupie mitoksantronu i kabazytakselu

B – kości (z ang. *bone*); V – trzewne (z ang. *visceral*).

4.9.2 Badania obserwacyjne

Tabela 102. Charakterystyka (critical appraisal) badania Danila 2010.

Danila 2010	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie otwarte, typu <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej, fazy II
Zaślepienie	brak
Ocena wg NICE	7/8
Liczba ośrodków	7 (6 w USA, 1 w Wielkiej Brytanii)
Okres obserwacji	do 12 cykli leczenia (do 84 tygodni) + co najmniej 16 tygodni obserwacji po zakończeniu ostatniego cyklu
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania odpowiedzi PSA
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie wg PSA – redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych o $\geq 50\%$, maksymalna redukcja stężenia PSA oraz ocena w 12. tygodniu po zakończeniu leczenia musiała być potwierdzona po ≥ 4 tyg. (wg kryteriów PSAWG) <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> czas do progresji PSA odsetek chorych ze zmianą punktacji w skali ECOG redukcja liczby krążących komórek nowotworowych (CTC, z ang. <i>circulating tumor cells</i>) – $< 5/7,5$ ml krwi ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	

- Abirateron:** abirateron + prednizon (1 cykl leczenia)

Abirateron raz dziennie w dawce 1000 mg (4 tabletki po 250 mg rano na czczo); prednizon 2 × dziennie w dawce po 5 mg.

Każdy cykl terapii wynosił 28 dni. Leczenie kontynuowano do 12. cykli.

Leczenie dodatkowe: antagoniści receptora mineralokortykoidowego (eplerenon)

Danila 2010

Populacja

Kryteria włączenia

- chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (stężenie testosteronu < 50 ng/dl lub < 2,0 nmol/l)
- niepowodzenie wcześniejszego leczenia: supresji androgenowej (ADT, z ang. *androgen deprivation therapy*) i chemioterapii (≤ 2 schematów), zdefiniowane jako progresja choroby na podstawie kryteriów PSWAG I i stężenia PSA > 5 ng/ml
- przynajmniej jeden z dwóch schematów chemioterapii musiał być z udziałem docetakselu
- chorzy leczeni wcześniej ketokonazolem
- status sprawności wg ECOG ≤ 2 lub Karnowskiego ≥ 50%
- prawidłowe stężenie potasu i parametrów hematologicznych
- prawidłowa czynność wątroby i nerek
- od zakończenia wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej lub antyandrogenowej musiało upłynąć odpowiednio 4 i 6 tygodni (z wyj. agonistów LHRH)

Kryteria wykluczenia

- przerzuty nowotworu do mózgu lub uciskające rdzeń kręgowy
- choroba autoimmunologiczna w aktywnym stadium, wymagająca leczenia GKS
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
- zmniejszona frakcja wyrzutowa serca lub niewydolność serca w historii (III lub IV klasy w skali NYHA)
- klinicznie istotna choroba współistniejąca

Charakterystyka populacji

	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]	Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, n (%)
abirateron	58	69,5 (44-86)	189,6 (10,1-3,85)	V: 13 (22%) B: 11 (19%) S: 8 (14%) BS: 26 (45%)	1 44 (76%) > 1 14 (24%)

Liczba chorych:

Chorzy włączeni do badania, ocena skuteczności klinicznej i ocena bezpieczeństwa

abirateron	58
------------	----

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- **odpowiedź na leczenie wg PSA (w 12. tygodniu):** u 36% (95% CI: 24%; 48%) chorych
 - odpowiedź na leczenie wg PSA (w ≥ 16. tygodniu): u 43% (95% CI: 30%; 55%) pacjentów
 - redukcja stężenia PSA o ≥ 30% lub o ≥ 90%: odpowiednio u 47% i 16% chorych
- **czas do progresji PSA:** mediana 169 (95% CI: 86; 200) dni
- **poprawa punktacji w skali ECOG (poprawa statusu sprawności):** u 16/58 (28%) chorych
- **redukcja liczby CTC (< 5/7,5 ml krwi):** u 10/29 (34%) pacjentów z wyjściową liczbą CTC ≥ 5/7,5 ml krwi

Danila 2010

Bezpieczeństwo

- leczenie abirateronem było dobrze tolerowane
- AEs 3. lub 4. stopnia raportowano rzadko – odnotowano jeden przypadek zmęczenia 3. stopnia
- nie odnotowano żadnego istotnego klinicznie przypadku nadciśnienia lub hipokaliemii
- żaden z chorych nie wymagał leczenia antagonistami mineralokortykosteroidów (eplerenon)
- ucisk rdzenia kręgowego: u 2 (3%) pacjentów, oba przypadki uznano za związane z progresją choroby
- najczęstsze AEs związane z leczeniem ($\geq 5\%$ chorych): nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zwiększona aktywność AspAT i AlAT, hipokaliemia, duszności

Uwagi

- progresja choroby – udokumentowana według kryteriów PSAWG (*Prostate Specific Antigen Working Group 1*) i stężenie PSA > 5 ng/ml lub obiektywna progresja radiologiczna według kryteriów RECIST u pacjentów z mierzalną chorobą
- czas do progresji PSA – czas do momentu zwiększenia stężenia PSA względem nadiru o 50% i > 5 ng/ml u pacjentów z odpowiedzią PSA lub czas do momentu zwiększenia stężenia PSA względem wartości wyjściowych o 25% u pacjentów bez odpowiedzi PSA
- dane na temat liczby CTC były dostępne dla 42 pacjentów
- nie przedstawiono informacji o utracie chorych w trakcie badania

B – kości (z ang. *bone*); V – trzewia (z ang. *visceral*); S – tkanka miękka (z ang. *soft tissue*); BS – kości i tkanka miękka (z ang. *bone and soft tissue*)

Tabela 103. Charakterystyka (critical appraisal) badania Efstathiou 2012.

Efstathiou 2012			
Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie otwarte, typu <i>pretest/posttest</i> , bez grupy kontrolnej		
Zaślepienie	brak		
Ocena wg NICE	6/8	Klasyfikacja AOTM	IVA
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe	Sponsor	Ortho Biotech Oncology Research & Development, Prostate Cancer Foundation Young Investigator Award, granty z US Department of Defense Prostate Cancer Clinical Trials Consortium oraz z National Cancer Institute, Janssen Global Services
Okres obserwacji	mediana okresu leczenia wyniosła 233 (zakres: 28-945) dni		
Oszacowanie wielkości próby	na podstawie oszacowania wpływu abirateronu na stężenie testosteronu w szpiku kostnym		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena zależności między szlakami sygnalizacyjnymi testosteronu w komórkach nowotworowych szpiku kostnego, stężenia testosteronu w szpiku i krwi z odpowiedzią kliniczną <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) stabilna choroba (SD, z ang. <i>stable disease</i>) częściowa odpowiedź (PR, z ang. <i>partial response</i>) $\geq 30\%$ redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych $\geq 90\%$ redukcja stężenia PSA względem wartości wyjściowych ocena bezpieczeństwa i tolerancji 		
Interwencja i komparatory			
<ul style="list-style-type: none"> Abirateron: abirateron + prednizon <p><u>Abirateron</u> doustnie, raz dziennie w dawce 1000 mg (4 tabletki po 250 mg) na ≥ 1 przed lub 2 godziny po posiłku; <u>prednizon</u> doustnie 2 × dziennie w dawce 5 mg.</p> <p><u>Leczenie dodatkowe:</u> bisfosfoniany (u chorych otrzymujących te leki > 4 tygodni przed rozpoczęciem badania)</p>			
Populacja			
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego oporny na kastrację przerzuty nowotworu do szpiku kostnego chorzy leczeni wcześniej ≤ 2 różnych schematów chemioterapii, w tym jeden z udziałem taksanów 		

Efstathiou 2012

Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • czas od zakończenia wcześniejszej terapii hormonalnej \geq 4 tygodnie (z wyjątkiem analogów LHRH) • czas od zakończenia wcześniejszej terapii ogólnoustrojowymi GKS, chemio- lub radioterapii \geq 4 tygodnie • progresja choroby w tkance kostnej lub miękkiej wg kryteriów PCWG II • status sprawności wg ECOG \leq 2 • stężenie testosteronu \leq 50 ng/dl (podtrzymywane przez hormonalną lub chirurgiczną kastrację) • prawidłowe stężenie potasu • prawidłowa czynność wątroby, nerek i szpiku kostnego 				
	<ul style="list-style-type: none"> • chorzy z przerzutami nowotworu w mózgu lub jakąkolwiek poważną chorobą współistniejącą 				
Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Mediana wieku (zakres) [lata]	Mediana (zakres) stężenia PSA [ng/dl]	Mediana (zakres) statusu sprawności ECOG, n (%)	Rodzaj wcześniejszej chemioterapii, n (%)
abirateron	57	70 (48-87)	95,3 (3-2725)	2 (0-2)	C: 48 (84%) D: 45 (79%) R: 7 (12%)

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa
abirateron	57	56	57

Wyniki

Skuteczność kliniczna

- mediana czasu trwania leczenia wyniosła 233 dni (7,6 miesięcy; zakres: 28-945+ dni; 95% CI: 196; 400 dni)
- **OS:** mediana 555 dni (18,2 miesięcy; zakres: 49-1037+ dni; 95% CI: 440; 965 dni)
- **\geq 30% redukcja stężenia PSA:** 34/56 (59%)
- **\geq 50% redukcja stężenia PSA:** 28/56 (50%)
- **\geq 90% redukcja stężenia PSA:** 9/56 (16%)
- **poprawa w ocenie radiologicznej kości** (po 6 mies.): 3/36 (8,3%)
- **SD w ocenie radiologicznej kości** (po 6 mies.):
 - chorzy z wykonanym obrazem kości: 26/36 (72%)
 - chorzy z wykonanym obrazem i przerzutami w wątrobie: 1/2 (50%)
 - chorzy z wykonanym obrazem i przerzutami w węzłach chłonnych: 2/10 (20%)
- **PR w ocenie radiologicznej kości** (chorzy z wykonanych obrazem kości po 6 mies.):
 - chorzy z przerzutami w wątrobie: 1/2 (50%)
 - chorzy z przerzutami w płucach: 1/3 (33%)
 - chorzy z przerzutami w węzłach chłonnych: 5/10 (50%)
- **> 2 nowe zmiany patologiczne w ocenie radiologicznej kości** (po 6 mies.): 7/36 (19,4%)

Bezpieczeństwo

- leczenie abirateronem było dobrze tolerowane
- zakończenie leczenia z powodu klinicznej progresji choroby: 30/57 (53%) (w tym 15 z powodu progresji

Efstathiou 2012

- radiologicznej, 6 z powodu progresji PSA)
- 13 chorych zakończyło leczenie z powodu progresji radiologicznej i PSA, bez obecności klinicznej progresji choroby
- zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych: 2/57 (4%); w obu przypadkach działania niepożądane nie były związane ze stosowanym leczeniem lub chorobą
- zakończenie leczenia z innych powodów: 4/57 (7%)
- większość obserwowanych działań niepożądanych była 1. lub 2. stopnia
- ciężkie działania niepożądane 3. stopnia prawdopodobnie były związane z terapią skojarzoną: hiperglikemia związana ze steroidami (n = 3), podwyższona aktywność wątroby (n = 2), hipokaliemia (n = 1), nadciśnienie (n = 1)
- przedwczesne zakończenie leczenia: 49/57 (86%)
 - z powodu działań niepożądanych: 2/57 (4%)
 - z powodu klinicznej progresji choroby: 30/57 (53%)
 - z powodu progresji radiologicznej lub PSA: 13/57 (23%)
 - z innych powodów: 4/57 (7%)

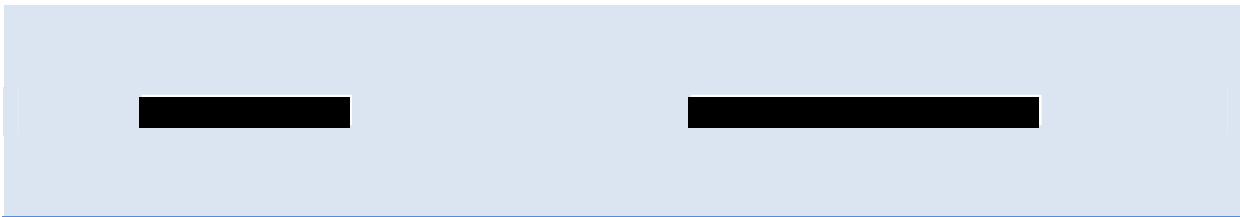
Uwagi

- głównym celem badania była ocena szlaków sygnalizacyjnych testosteronu w komórkach nowotworowych naciekających do szpiku kostnego i stężenia testosteronu próbkach krwi i szpiku, a następnie ocena korelacji tych wyników z odpowiedzią kliniczną na leczenie abirateronem – w raporcie nie analizowano takich punktów końcowych
- ocena jakości badań według kryteriów NICE: 6/8 punktów; odjęto po jednym punkcie za to, że badanie nie było wieloośrodkowe i za brak informacji dotyczących ciągłości procesu rekrutacji pacjentów
- leczenie kontynuowano do momentu odnotowania progresji klinicznej, zdefiniowanej jako wystąpienie nowych lub nasilenie występujących objawów związanych z chorobą
- progresja choroby – progresja choroby w tkance kostnej lub miękkiej lub progresja wg stężenia PSA udokumentowana według kryteriów PCWG II
- dozwolone było kontynuowanie terapii bisfosfonianami u chorych, którzy rozpoczęli przyjmowanie tych leków na > 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia abirateronem i prednizonem
- do badania włączono 57 chorych (między 10.2007 a 03.2010); w analizie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniono odpowiednio 56 i 57 pacjentów

C – chemioterapia (z ang. *chemotherapy*); D – deksametazon (z ang. *dexamethasone*); R – radioterapia (z ang. *radiopharmaceuticals*)

4.10 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



4.11 Spis tabel

Tabela 1. Objawy raka prostaty w zależności od stadium zaawansowania choroby (Dadej 2002).....	24
Tabela 2. Klasyfikacja stopnia zaawansowania (TNM) raka gruczołu krokowego (EAU 2012).	26
Tabela 3. Poszczególne grupy ryzyka na podstawie zaawansowania klinicznego (Krzemieniecki 2011, Siedlecki 2007).....	28
Tabela 4. Czynniki definiujące opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (EAU 2012).....	28
Tabela 5. Odsetki chorych leczonych poszczególnymi schematami w przypadku braku powodzenia chemioterapii docetakselem (Aestimo 2012).	40
Tabela 6. Dostępne w Polsce preparaty kabazytakselu (za mz.gov.pl).	53
Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	66
Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie EmBase przez Elsevier.....	68
Tabela 9. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane.....	70
Tabela 10. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	73
Tabela 11. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.	74
Tabela 12. Strategia wyszukiwania badań wtórnych w bazie Cochrane i CRD.	74
Tabela 13. Opis przeglądu systematycznego Beltran 2011.....	80
Tabela 14. Opis przeglądu systematycznego Pagliarulo 2010.	80
Tabela 15. Opis przeglądu systematycznego Sonpavde 2011.....	81
Tabela 16. Charakterystyka metodyki badania włączonego do oceny efektywności abirateronu w porównaniu do placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem); pacjenci z przerzutowym CRPC po niepowodzeniu chemioterapii; badanie de Bono 2011.	89
Tabela 17. Wynik oceny jakości badania porównującego abirateron z placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem) według skali Jadad.	90
Tabela 18. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania de Bono 2011 porównującego abirateron z placebo (oba w skojarzeniu z prednizonem).....	90
Tabela 19. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania z randomizacją; populacja chorych po niepowodzeniu chemioterapii; badanie de Bono 2011.....	93
Tabela 20. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie de Bono 2011 – opis interwencji.	95
Tabela 21. Przeżycie całkowite; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	98
Tabela 22. Przeżycie wolne od progresji choroby; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	101
Tabela 23. Czas do progresji PSA; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	102
Tabela 24. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.	102
Tabela 25. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź PSA; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	103
Tabela 26. Liczba i odsetek chorych uzyskujących odpowiedź obiektywną; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	103
Tabela 27. Liczba i odsetek chorych uzyskujących określoną odpowiedź według oceny objawów bólowych; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.	104
Tabela 28. Czas do progresji objawów bólowych; badanie de Bono 2011.....	106
Tabela 29. Liczba i odsetek zgonów w okresie 30 dni po ostatniej dawce leków; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	107

Tabela 30. Liczba i odsetek zgonów w wyniku działań niepożądanych; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	107
Tabela 31. Liczba i odsetek chorych, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	108
Tabela 32. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	108
Tabela 33. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z zaburzeniami pracy serca; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	110
Tabela 34. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	112
Tabela 35. Liczba i odsetek chorych, u których zastosowano redukcję dawki abirateronu lub placebo; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	117
Tabela 36. Liczba i odsetek chorych, u których zastosowano redukcję dawki prednizonu; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.....	118
Tabela 37. Metodyka badań obserwacyjnych oceniających leczenie abirateronem; badania Efsthathiou 2012 i Danila 2010.....	121
Tabela 38. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych; badania Danila 2010 i Efsthathiou 2012.....	123
Tabela 39. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach Danila 2010 i Efsthathiou 2012 – opis interwencji.....	125
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z określoną największą redukcją stężenia PSA; badania Danila 2010 i Efsthathiou 2012.....	127
Tabela 41. Liczba i odsetek chorych, którzy uzyskali określoną odpowiedź wg PSA w 12. tygodniu obserwacji; badanie Danila 2010.....	127
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych z określoną odpowiedzią radiologiczną; badania Danila 2010 i Efsthathiou 2012.....	129
Tabela 43. Liczba chorych z określoną zmianą statusu sprawności wg ECOG; badania Danila 2010 i Efsthathiou 2012.....	130
Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie; badanie Efsthathiou 2012.....	131
Tabela 45. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły działania niepożądane związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów; badania Danila 2010 i Efsthathiou 2012.....	132
Tabela 46. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; badania Danila 2010 i Efsthathiou 2012.....	133
Tabela 47. Częstość działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Zytiga®.....	135
Tabela 48. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania abirateronu.....	139
Tabela 49. Zestawienie ważniejszych kryteriów włączenia oraz wykluczenia chorych w poszczególnych badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	143
Tabela 50. Zestawienie głównych charakterystyk wyjściowych chorych w poszczególnych ramionach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	146
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS).....	149
Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS) – analiza wrażliwości z danymi pochodzącymi z publikacji pełnotekstowych.....	151

Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS) – analiza wrażliwości z danymi dla podgrupy chorych po jednym schemacie chemioterapii.	152
Tabela 54. Przeżycie wolne od progresji choroby w badaniach oceniających abirateron oraz kabazytaksel.	155
Tabela 55. Częstość występowania wybranych działań niepożądanych w ramionach abirateronu oraz kabazytakselu.	156
Tabela 56. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE: abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.	166
Tabela 57. Zalecana modyfikacja dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów otrzymujących kabazytaksel.	206
Tabela 58. Charakterystyka metodyki badania włączonego do analizy kabazytakselu w porównaniu do mitoksantronu – badanie TROPIC.	218
Tabela 59. Wynik oceny jakości badania TROPIC porównującego kabazytaksel z mitoksantronem według skali Jadad.	219
Tabela 60. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania porównującego kabazytaksel z mitoksantronem – badanie TROPIC.	219
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania TROPIC.	221
Tabela 62. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbie TROPIC – opis interwencji.	223
Tabela 63. Przeżycie całkowite; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	225
Tabela 64. Przeżycie wolne od progresji choroby; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC. .	227
Tabela 65. Czas do progresji radiologicznej; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	228
Tabela 66. Czas do progresji PSA; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	228
Tabela 67. Czas do progresji bólu; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	229
Tabela 68. Liczba i odsetek zgonów w okresie ≤ 30 dni od otrzymania ostatniej dawki leku; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	229
Tabela 69. Liczba i odsetek zgonów w wyniku działań niepożądanych; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	230
Tabela 70. Liczba i odsetek chorych, którzy przedwcześnie zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	230
Tabela 71. Liczba i odsetek chorych z hematologicznymi działaniami niepożdanymi; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	231
Tabela 72. Liczba i odsetek chorych z niehematologicznymi działaniami niepożdanymi; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	232
Tabela 73. Charakterystyka metodyki badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z kortykosteroidami.	235
Tabela 74. Wynik oceny jakości badań porównujących mitoksantron z kortykosteroidami według skali Jadad.	236
Tabela 75. Opis utraty pacjentów na poszczególnych etapach badań porównujących mitoksantron z kortykosteroidami.	236
Tabela 76. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do poszczególnych badań z randomizacją oceniających efektywność kliniczną mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu z kortykosteroidami.	239

Tabela 77. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach włączonych do analizy klinicznej mitoksantronu w skojarzeniu z kortykosteroidami w porównaniu do kortykosteroidów – opis interwencji.	241
Tabela 78. Przeżycie całkowite; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania Tannock 1996, Berry 2002 i CALGB 9182.	244
Tabela 79. Czas do niepowodzenia leczenia; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania Berry 2002 i CALGB 9182.	245
Tabela 80. Czas do progresji choroby; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania Berry 2002 i CALGB 9182.	245
Tabela 81. Czas trwania paliacji objawów bólowych; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badanie Tannock 1996.	246
Tabela 82. Liczba i odsetek chorych z hematologicznymi działaniami niepożądanymi; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania Berry 2002 i CALGB 9182.	247
Tabela 83. Liczba i odsetek chorych z niehematologicznymi działaniami niepożądanymi; mitoksantron + kortykosteroidy vs kortykosteroidy; badania Berry 2002 i CALGB 9182.	249
Tabela 84. Wycena docetakselu dla umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej zawieranych do 30 czerwca 2012 r. (NFZ 34/2012/DGL).	251
Tabela 85. Wycena preparatów docetakselu dla umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej zawieranych od 1 lipca 2012 r. (MZ 2012/49).	251
Tabela 86. Charakterystyka świadczenia chemioterapia niestandardowa (NFZ 28/2012/DGL).	253
Tabela 87. Charakterystyka substancji czynnych stosowanych w leczeniu raka gruczołu krokowego, dostępnych w ramach importu docelowego (NFZ 34/2012/DGL).	253
Tabela 88. Ocena stanu sprawności według skali ECOG.	254
Tabela 89. Szczegółowy opis stopni skali Karnofsky'ego (za Schaafsma 1994 - zmodyfikowane).	254
Tabela 90. Kategorie odpowiedzi na leczenie według kryteriów RECIST.	255
Tabela 91. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją i obserwacyjnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.	264
Tabela 92. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych z randomizacją i obserwacyjnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.	267
Tabela 93. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.	270
Tabela 94. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.	271
Tabela 95. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.	271
Tabela 96. Strategia wyszukiwania badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.	272
Tabela 97. Charakterystyka (critical appraisal) badania de Bono 2011.	273
Tabela 98. Charakterystyka (critical appraisal) badania Berry 2002.	278
Tabela 99. Charakterystyka (critical appraisal) badania CALGB 9182 (Kantoff 1999).	282
Tabela 100. Charakterystyka (critical appraisal) badania Tannock 1996.	286
Tabela 101. Charakterystyka (critical appraisal) badania TROPIC.	290
Tabela 102. Charakterystyka (critical appraisal) badania Danila 2010.	295
Tabela 103. Charakterystyka (critical appraisal) badania Efsthathiou 2012.	298

4.12 Spis wykresów

Wykres 1. Schemat leczenia raka gruczołu krokowego w zależności od stadium zaawansowania guza (PUO 2011).	30
Wykres 2. Schemat zależności pomiędzy lekami biologicznymi wykorzystanymi w niniejszej analizie (OS – przeżycie całkowite).	77
Wykres 3. Diagram opisujący proces wyszukiwania publikacji.	86
Wykres 4. Ryzyko wystąpienia zgonu w określonych podgrupach chorych; abirateron vs placebo; badanie de Bono 2011.	100
Wykres 5. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS).	150
Wykres 6. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS); analiza wrażliwości – publikacje pełnotekstowe.	152
Wykres 7. Wyniki porównania pośredniego hazardu względnego zgonu (ocena OS); analiza wrażliwości – dane i dla podgrupy chorych po jednym schemacie chemioterapii.	154
Wykres 8. Ryzyko wystąpienia zgonu w określonych podgrupach chorych; kabazytaksel vs mitoksantron; badanie TROPIC.	226