

**Abirateron (Zytiga®)
w leczeniu opornego na kastrację
raka gruczołu krokowego
z przerzutami**

Analiza kliniczna



██████████
██████████ 2015

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

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

Konflikt interesów:

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
02-135 Warszawa
tel.: (+48 22) 237 60 00

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

Cezary Kiwała, ckiwala@its.jnj.com
Health & External Affairs Manager
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24, 02-135 Warszawa
tel.: (+48 22) 237 60 00

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego oraz 5 opracowań wtórnych przeprowadzono porównanie bezpośrednie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem (ABI+PRE) oraz prednizonu (PLA+PRE) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (**populacja ogólna**) oraz ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona (**populacja docelowa**). Dla docelowej populacji chorych wykorzystano dane nieopublikowane (dane Wnioskodawcy) pochodzące z badania COU-AA-302 (analiza *post hoc*).

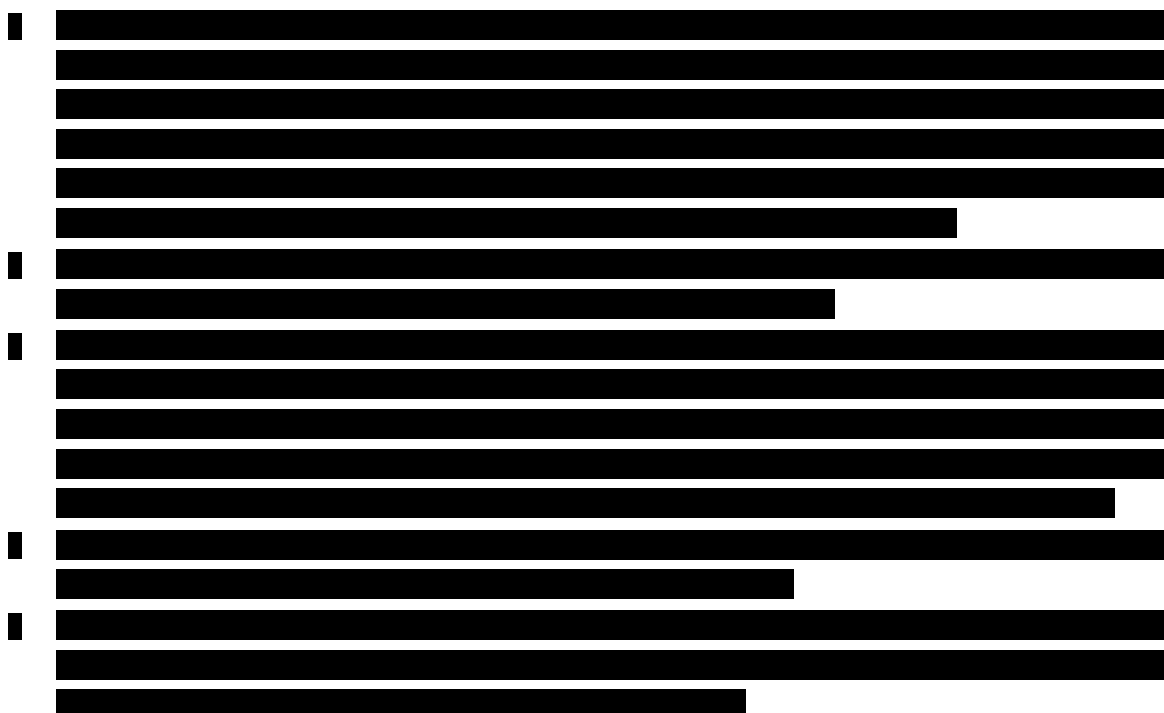
Do analizy skuteczności włączono 1088 chorych, z czego 546 chorych przyjmowało ABI+PRE, natomiast 542 – PLA+PRE (odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST oceniono u odpowiednio 220 i 218 pacjentów). Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 082 chorych, z czego 542 chorych przyjmowało ABI+PRE, natomiast 540 – PRE. W ramach populacji docelowej oceniono 207 pacjentów w grupie ABI+PRE i 215 pacjentów w grupie PRE, co stanowiło odpowiednio 38% i 40% populacji ogólnej.

W przeglądzie uwzględniono wyniki uzyskane w populacji docelowej i populacji ogólnej dla analizy końcowej (mediana czasu obserwacji – 49,2 mies.) i III okresu obserwacji (mediana czasu obserwacji - 27,1 mies.) oraz dodatkowo w populacji ogólnej dla II okresu obserwacji (mediana czasu obserwacji - 22,2 mies.) i I okresu obserwacji (do 20 grudnia 2010 r.).

SKUTECZNOŚĆ

Populacja docelowa (analiza końcowa, mediana czasu obserwacji – 49,2 mies., analiza *post hoc*):





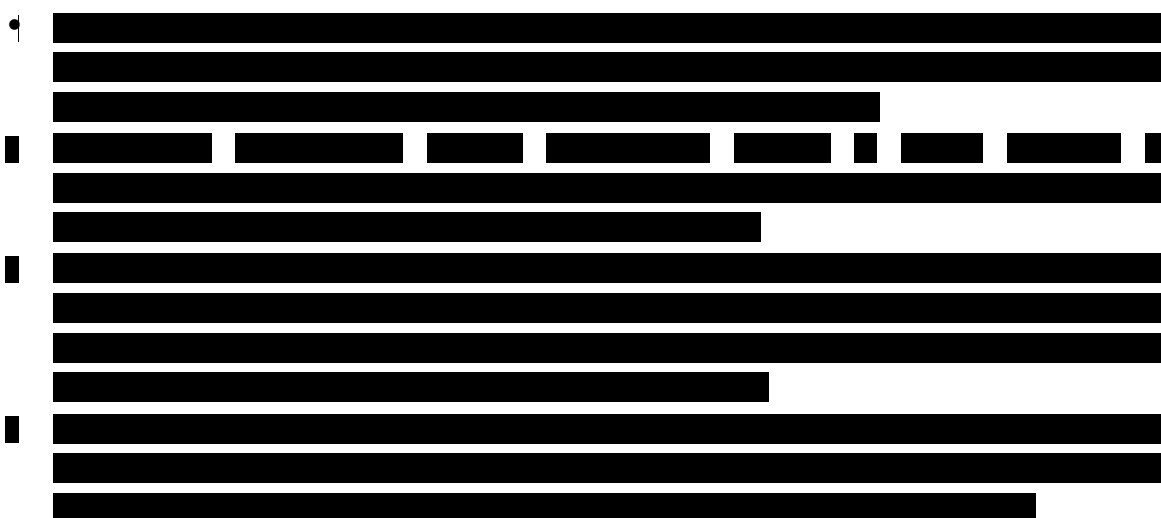
Populacja ogólna (analiza końcowa, III analiza okresowa, II analiza okresowa; mediana czasu obserwacji – odpowiednio 49,2 mies., 27,1 mies., 22,2 mies.):

- stosowanie ABI+PRE powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko radiograficznej progresji choroby lub zgonu w porównaniu z PLA+PRE o 44% (HR=0,56 [95% CI: 0,48; 0,65], p<0,0001); wyniki wskazują na 2-krotne wydłużenie mediany przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie ABI+PRE w porównaniu do grupy PLA+PRE (16,5 mies. vs 8,3 mies.) – analiza końcowa;
- stosowanie ABI+PRE powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w porównaniu z PLA+PRE o 19% (HR=0,81 [95% CI: 0,70; 0,93], p=0,0033); zgodnie z wynikami analizy eliminującej efekt zmiany terapii z PLA na ABI po odśledzeniu badania, ABI redukuje ryzyko wystąpienia zgonu o 26% (HR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,88]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie ABI+PRE w porównaniu do grupy PLA+PRE (34,7 mies. vs 30,3 mies.) – analiza końcowa;
- w grupie pacjentów przyjmujących ABI+PRE w porównaniu do grupy PLA+PRE wyniki badania wskazują na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do:
 - zastosowania opiatów w bólu nowotworowym (o 10 mies.; HR=0,72 [95% CI: 0,61; 0,85], p<0,0001) – analiza końcowa;
 - rozpoczęcia chemioterapii (o 9,5 mies.; HR=0,71 [95% CI: 0,61; 0,83], p<0,0001) – analiza końcowa;
 - pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG (o 1,4 mies.; HR=0,83 [95% CI: 0,74; 0,95], p=0,0049) – analiza końcowa;
 - wystąpienia progresji PSA (o 5,5 mies.; HR=0,65 [95% CI: 0,56; 0,75], p<0,0001) – analiza końcowa.
- odpowiedź PSA (≥50% spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) niepotwierdzoną istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (RR=1,80 [95% CI: 1,60;

- 2,04], $p < 0,00001$, RD=0,30 [95% CI: 0,25; 0,36], $p < 0,00001$, NNT_{49,2 \text{ mies.}}}=4 [95% CI: 3; 5]) – analiza końcowa;
- odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) potwierdzoną istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (RR=1,88 [95% CI: 1,65; 2,15], $p < 0,00001$, RD=0,30 [95% CI: 0,24; 0,36], $p < 0,00001$, NNT_{49,2 \text{ mies.}}}=4 [95% CI: 3; 5]) – analiza końcowa;
 - odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST - II analiza okresowa:
 - odpowiedź obiektywna wg kryteriów RECIST występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do grupy PLA+PRE (RR=2,27 [95% CI: 1,59; 3,25], $p < 0,00001$, RD=0,20 [95% CI: 0,12; 0,28], $p < 0,00001$, NNT_{22,2 \text{ mies.}}}=6 [95% CI: 4; 9]);
 - progresja choroby wg kryteriów RECIST występowała istotnie statystycznie częściej w grupie PLA+PRE w porównaniu do grupy ABI+PRE (RR=0,12 [95% CI: 0,04; 0,33], $p < 0,0001$, RD=-0,13 [95% CI: -0,18; -0,08], $p < 0,00001$, NNT_{22,2 \text{ mies.}}}=8 [95% CI: 6; 13]);
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w odniesieniu do częstości występowania choroby stabilnej wg kryteriów RECIST;
 - w grupie pacjentów przyjmujących ABI+PRE wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji bólu wpływającego na codzienną aktywność w porównaniu do grupy PLA+PRE (10,3 vs 7,4 mies., HR=0,80 [95% CI: 0,68; 0,93], $p=0,005$); nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w zakresie czasu do progresji średniego nasilenia bólu, nasilenia najgorszego bólu oraz potwierdzonej progresji bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym; w przypadku użycia zasady wzrostu 2-punktowego obserwowano redukcję ryzyka progresji średniego nasilenia bólu i nasilenia najgorszego bólu w grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (odpowiednio: HR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,91], $p=0,0107$ oraz HR=0,77 [95% CI: 0,61; 0,98], $p=0,0357$; mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup) – III analiza okresowa;
 - stosowanie ABI+PRE spowodowało istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia wyniku FACT-P, wyniku FACT-G, wyniku skali specyficznej dla raka gruczołu krokowego (PCS), wyniku TOI, wyniku skali dotyczącej stanu fizycznego, stanu emocjonalnego oraz funkcjonowania w życiu codziennym w porównaniu do PLA+PRE; w przypadku skali dotyczącej życia towarzyskiego/rodzinnego nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE - III analiza okresowa;
 - przeżycie po progresji choroby (PPS) było istotnie statystycznie dłuższe w grupie pacjentów przyjmujących prednizon w porównaniu do grupy leczonej abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (o 2,3 mies.; HR=1,17 [95% CI: 1,01; 1,35], $p=0,0321$) – analiza końcowa;
 - czas leczenia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy leczonej prednizonem (o 5,5 mies.; HR=0,52 [95% CI: 0,46; 0,59], $p < 0,0001$) – analiza końcowa.

BEZPIECZEŃSTWO:

Populacja docelowa (analiza końcowa, mediana czasu obserwacji - 49,2 mies., analiza *post hoc*):



Populacja ogólna (analiza końcowa, mediana czasu obserwacji - 49,2 mies.):

- zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i redukcji dawki występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE;
- najczęstszą przyczyną zgonu w grupie ABI+PRE była progresja choroby (3/542, 1%) oraz ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego, jako objaw progresji klinicznej (3/542, 1%), żaden zgon nie był związany z przyjmowaniem abirateronu;
- spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zatrzymanie płynów/obrzęk, hipokaliemia, nadciśnienie, zaburzenia serca, wzrost ALT, wzrost AST występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE;
- większość raportowanych zdarzeń niepożądanych było 1-2 stopnia; spośród zdarzeń niepożądanych 3 stopnia jedynie zaburzenia serca oraz wzrost ALT i AST występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE;
- w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu oraz zdarzeń niepożądanych 4 i 5 stopnia nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- biegunka występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE, natomiast odwrotną zależność obserwowano w przypadku złamań.

Wnioski

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem powodowało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia bez radiograficznej progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, jak również czasu do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym i czasu do zastosowania leczenia cytotoksycznego, czasu do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG oraz progresji PSA wg PCWG2 w porównaniu do prednizonu. W grupie przyjmującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem istotnie statystycznie częściej raportowano odpowiedź PSA oraz odpowiedź

obiektywną wg RECIST, podczas gdy w grupie prednizonu obserwowano zwiększoną częstość progresji choroby wg RECIST.

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w docelowej populacji chorych dawało lepsze wyniki w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby i przeżycia całkowitego) oraz czasu do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG i odpowiedzi PSA w porównaniu do wyników uzyskanych w populacji ogólnej, co wskazuje na tę subpopulację, jako mogącą odnieść najwięcej korzyści z zastosowanego leczenia. Analiza wyników dotyczących przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby i przeżycia całkowitego w innych subpopulacjach chorych również wskazuje na większe korzyści ze stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu.

Wyniki dotyczące punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, tj. czasu do progresji bólu wg BPI-SF oraz pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P także wskazują na przewagę abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu w populacji ogólnej, podczas gdy w populacji docelowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie progresji bólu wg BPI-SF oraz pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P (z wyjątkiem wyników dla skali specyficznej dla raka gruczołu krokowego, które wskazywały na istotnie statystycznie większe korzyści ze stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu).

W populacji ogólnej w grupie przyjmującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem istotnie statystycznie częściej raportowano zatrzymanie płynów/obrzęk, hipokaliemię, nadciśnienie, zaburzenia serca, wzrost ALT, wzrost AST, biegunkę co przełożyło się na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub redukcji dawki w tej grupie chorych, podczas gdy w grupie prednizonu przeważały jedynie złamania. Niemniej jednak, zgodnie z wnioskami autorów badania COU-AA-302, wykazano korzystny profil bezpieczeństwa abirateronu, również u chorych przyjmujących lek dłużej niż 2 lata, zwłaszcza że główną przyczyną przerwania badania była progresja choroby, a nie zdarzenia niepożądane. Terapia abirateronem i prednizonem była lepiej tolerowana przez populację docelową w porównaniu do populacji ogólnej.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, abirateron w skojarzeniu z prednizonem może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w porównaniu do prednizonu zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby oraz przeżycie całkowite), jak i poprawy jakości życia pacjentów, wydłużając czas do zastosowania leczenia cytotoksycznego oraz czas do pogorszenia stopnia sprawności, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

Słowa kluczowe

abirateron, prednizon, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami,
analiza kliniczna

Spis treści

Streszczenie	5
Słowa kluczowe	11
Spis treści	12
Skróty i akronimy	15
1 Cel analizy efektywności klinicznej	17
2 Analiza problemu decyzyjnego	18
2.1 Uzasadnienie zakresu analizy	18
2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO	18
2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne	19
2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnej – status finansowania.....	21
3 Metody	24
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia.....	24
3.1.1 Kryteria włączenia.....	24
3.1.2 Kryteria wykluczenia.....	25
3.2 Źródła danych.....	26
3.3 Strategia wyszukiwania badań	26
3.4 Selekcja informacji.....	30
3.5 Ocena wiarygodności badań.....	30
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	31
3.7 Analiza statystyczna.....	31
4 Wyniki przeglądu systematycznego	33
4.1 Wyniki wyszukiwania badań.....	33
4.2 Badania wtórne.....	35
4.3 Badania pierwotne	38
4.3.1 Metodyka badania	38
4.3.2 Ocena jakości badania	42
4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	43
4.3.4 Charakterystyka populacji.....	43
4.3.5 Zestawienie punktów końcowych	46

4.3.6	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	48
5	Analiza kliniczna – ocena skuteczności	51
5.1	Populacja docelowa.....	53
5.1.1	Pierwszorzędowe punkty końcowe.....	53
5.1.1.1	Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS).....	53
5.1.1.2	Przeżycie całkowite (OS).....	54
5.1.2	Drugorzędowe punkty końcowe.....	55
5.1.3	Odpowiedź na leczenie	55
5.1.4	Punkty końcowe ocenione przez pacjentów	57
5.1.4.1	Czas do progresji bólu wg BPI-SF.....	57
5.1.4.2	Czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P	57
5.1.5	Pozostałe punkty końcowe	58
5.1.5.1	Przeżycie po progresji choroby (PPS).....	58
5.1.5.2	Czas leczenia.....	58
5.2	Populacja ogólna	59
5.2.1	Pierwszorzędowe punkty końcowe.....	59
5.2.1.1	Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS).....	59
5.2.1.2	Przeżycie całkowite (OS).....	66
5.2.2	Drugorzędowe punkty końcowe.....	73
5.2.3	Odpowiedź na leczenie	73
5.2.4	Punkty końcowe ocenione przez pacjentów	76
5.2.4.1	Czas do progresji bólu wg BPI-SF.....	76
5.2.4.2	Czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P	77
5.2.5	Pozostałe punkty końcowe	79
5.2.5.1	Przeżycie po progresji choroby (PPS).....	79
5.2.5.2	Czas leczenia.....	79
6	Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa	80
6.1	Populacja docelowa (analiza końcowa)	82
6.2	Populacja ogólna	85
6.2.1	II analiza okresowa	85
6.2.2	III analiza okresowa.....	88

6.2.3	Analiza końcowa.....	97
7	Ograniczenia.....	101
8	Dyskusja.....	103
9	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych.....	108
10	Wnioski	113
11	Aneks.....	115
11.1	Wykresy forest plot.....	115
11.1.1	Populacja docelowa.....	115
11.1.1.1	Odpowiedź na leczenie.....	115
11.1.1.2	Zdarzenia niepożądane	116
11.1.2	Populacja ogólna	126
11.1.2.1	Pierwszorzędowe punkty końcowe	126
11.1.2.2	Odpowiedź na leczenie.....	154
11.1.2.3	Zdarzenia niepożądane – II analiza okresowa	157
11.1.2.4	Zdarzenia niepożądane – III analiza okresowa.....	167
11.1.2.5	Zdarzenia niepożądane – analiza końcowa.....	190
11.2	Narzędzia do oceny skuteczności terapii.....	204
11.2.1	Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF)	204
11.2.2	Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów (FACT-P)	204
11.2.3	Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2)	205
11.2.4	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	205
11.2.5	Kryteria RECIST	206
11.3	Arkusze oceny badania wg Jadad.....	208
11.4	Spis badań włączonych do przeglądu	208
11.5	Spis badań wykluczonych z przeglądu	210
11.6	Krytyczna ocena badań.....	211
11.7	Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ.....	213
	Spis tabel.....	215
	Spis rycin	218
	Piśmiennictwo	223

Skróty i akronimy

95% CI	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i>)
ABI	Abirateron
ALK-P	fosfataza alkaliczna (zasadowa)
ALT	aminotransferaza alaninowa
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Polsce
AST	aminotransferaza asparaginianowa
BPI-SF	Krótki Inwentarz Bólu (<i>Brief Pain Inventory–Short Form</i>)
bd	brak danych
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FACT-G	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – ogólny (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-General</i>)
FACT-P	kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (<i>Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
mCRPC	oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. <i>metastatic castration-resistant prostate cancer</i>)
MZ	Minister Zdrowia
n	liczba zdarzeń
N	liczba chorych, u których oceniono dany punkt końcowy
na	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i>)

NNH _x	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy w określonym czasie (ang. <i>number needed to harm</i>); w indeksie dolnym podano medianę okresu obserwacji
NNT _x	liczba pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i>); w indeksie dolnym podano medianę okresu obserwacji
no	nie osiągnięto
ns	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PCS	<i>Prostate Cancer Subscale</i>
PCWG2	<i>Prostate Cancer Working Group 2</i>
PICO	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome</i>)
PLA	placebo
PPS	przeżycie po progresji choroby (ang. <i>post progression survival</i>)
PRE	prednizon
PSA	swoisty antygen sterczowy (ang. <i>prostate specific antigen</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RGK	rak gruczołu krokowego
rPFS	przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (ang. <i>radiographic progression-free survival</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAEs	zdarzenia niepożądane występujące podczas leczenia (ang. <i>treatment emergent adverse events</i>)
TOI	<i>Trial Outcome Index</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ZN	zdarzenia niepożądane

1 Cel analizy efektywności klinicznej

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania abirateronu (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.; ABI) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie w porównaniu do prednizonu (placebo + prednizon, najlepsze leczenie wspomagające, ang. *best supportive care*, BSC).

Proponowane we wniosku wskazanie refundacyjne dla preparatu Zytiga® zawęża populację do dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie oraz:

- stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG),
- wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Zgodnie z wytycznymi *European Association of Urology* (EAU) z 2015 r.¹ stopień sprawności < 1 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oraz wynik w skali Gleasona < 8 stanowią czynniki prognostyczne wskazujące na dobre przeżycie chorych, co uzasadnia wybór tej populacji jako grupy chorych, która może odnieść najwięcej korzyści ze stosowania abirateronu w analizowanym wskazaniu.

Wybór komparatora podyktowany był wytycznymi klinicznymi, obecną praktyką kliniczną w Polsce konsultowaną w środowisku ekspertów, aktualnym statusem finansowania oraz dostępnością dowodów klinicznych dla zalecanych opcji terapeutycznych w leczeniu docelowej populacji chorych. Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.²

2 Analiza problemu decyzyjnego

2.1 Uzasadnienie zakresu analizy

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie.²

Wybór komparatorów powinien być zgodny z wytycznymi AOTM oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań.^{3,4} Szczegółowy wybór komparatora, zgodnie z istniejącą praktyką kliniczną w Polsce przedstawiono w rozdz. 5 *Analizy problemu decyzyjnego*.²

2.2 Kontekst kliniczny wg schematu PICO

Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Populacja oraz interwencja określone w PICO odpowiadają populacji docelowej wskazanej we wniosku refundacyjnym i odpowiadają zakresowi wskazanemu w charakterystyce wnioskowanej technologii.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
populacja (P)	dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (populacja ogólna) oraz ze stopniem sprawności 0 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona (populacja docelowa)
interwencja (I)	abirateron (Zytiga®, Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.) w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem
komparator (C)	prednizon (placebo + prednizon, najlepsze leczenie wspomagające, ang. <i>best supportive care</i> , BSC)
efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) • przeżycie całkowite (OS) • czas do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym • czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego • czas do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG • czas do progresji PSA wg PCWG2 • czas do progresji bólu wg BPI-SF

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none">• czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P• odsetek odpowiedzi PSA ($\geq 50\%$ redukcja poziomu PSA)• odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby)• przeżycie po progresji choroby (PPS) ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">• zdarzenia niepożądane łącznie• ciężkie zdarzenia niepożądane• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia• zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu• inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem

BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; PCWG2 - *Prostate Cancer Working Group 2*; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

2.3 Opis problemu zdrowotnego – dane epidemiologiczne

Rak gruczołu krokowego jest drugim na świecie pod względem częstości diagnozowania nowotworem występującym u mężczyzn (ok. 1,1 mln nowych przypadków w 2012 roku, co stanowi 15% przypadków zachorowań na nowotwory u mężczyzn), a czwartym w przypadku obu płci. 70% zarejestrowanych przypadków ma miejsce w krajach rozwiniętych (ok. 759 tys. przypadków).⁵

Wskaźniki zachorowalności na raka gruczołu krokowego różnią się ponad 25-krotnie pomiędzy krajami świata. Najwyższe wskaźniki obserwuje się w Australii/Nowej Zelandii i Ameryce Północnej (odpowiednio 111,6 i 97,2 zachorowań na 100 000 osób), zachodniej i północnej Europie, głównie z powodu rozpowszechnionych w tych obszarach testów przesiewowych PSA i następującej po nich biopsji. Wskaźniki zachorowalności są względnie wysokie również w mniej rozwiniętych regionach, jak Karaiby, Afryka Południowa i Ameryka Południowa. Najniższy standaryzowany na wiek wskaźnik zachorowalności oszacowano w południowo-środkowej Azji (4,5 na 100 000 osób).⁵

W 2012 roku liczbę zgonów oszacowano w przybliżeniu na 307 tys., co uczyniło raka gruczołu krokowego piątą z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów u mężczyzn (6,6%). Ponieważ testy przesiewowe PSA mają większy wpływ na zachorowalność niż umieralność, współczynnik umieralności różni się między krajami świata jedynie 10-krotnie w porównaniu do 25-krotnej różnicy we wskaźnikach zachorowalności, a liczba zgonów z powodu raka gruczołu krokowego jest prawie taka sama na rozwiniętych i rozwijających się obszarach. Wskaźniki umieralności są przeważnie wyższe wśród osób rasy czarnej (Karaiby – 29 zgonów na 100 000 osób,

Afryka Subsaharyjska – 19-24 na 100 000 osób – wskaźniki standaryzowane na wiek), bardzo niskie w Azji (wskaźnik standaryzowany na wiek 2,9 na 100 000 osób w południowo-centralnej Azji) i pośrednie w Ameryce i Oceanii.⁵

Według Światowej Organizacji Zdrowia, w 1998 roku na raka gruczołu krokowego zachorowało w Unii Europejskiej około 145 000 mężczyzn, z czego ponad 56 000 zmarło.⁶

Według danych epidemiologicznych Centrum Onkologii na 2012 r. RGK był drugim najczęściej rejestrowanym nowotworem złośliwym u mężczyzn w Polsce, o standaryzowanym współczynniku zachorowalności wynoszącym 35,61/100 000 i trzecią przyczyną zgonów wśród mężczyzn, o standaryzowanym współczynniku umieralności wynoszącym 12,41/100 000.⁷ Życiowe ryzyko zachorowania (AMP) u mężczyzn na RGK w 2010 r. wyniosło 4,5%, a skumulowane ryzyko zachorowania (CUM, 0-79) – 6%.⁸ RGK występuje głównie po 60. roku życia (70% zachorowań i 90% zgonów). Częstość rozpoznawania RGK w Polsce zaczęła wzrastać gwałtownie od momentu rozpowszechnienia się oznaczania poziomu PSA we krwi i ultrasonografii przezodbytniczej (ang. *transrectal ultrasonography*, TRUS) w diagnostyce, tj. od początku lat 90. Starzenie się polskiej populacji spowoduje dalszy wzrost liczby zachorowań (do ponad 13 000 w połowie tej dekady). Spodziewany jest również wzrost liczby zgonów do ok. 5 tys. w 2015 r. Wzrostowi liczby zachorowań towarzyszy wzrost współczynników zachorowalności, który będzie kontynuowany w tej dekadzie. Umieralność w ostatniej dekadzie wykazywała stabilizację wartości współczynników i wydaje się, że do połowy tej dekady tendencja ta utrzyma się.⁹

W Polsce zapadalność na raka gruczołu krokowego stopniowo wzrastała w latach 1991-2000. Standaryzowany współczynnik zapadalności uległ zwiększeniu z 12,2/100 000 w 1991 roku do 18,7/100 000 w 2000 roku (zmiana o 53%). Śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego rosła stopniowo w Polsce od 1991 roku do 2000 roku. W 1991 roku standaryzowany współczynnik śmiertelności swoistej wynosił 10,1/100 000, natomiast w 2000 roku był na poziomie 12,6/100 000 (wzrost o 25%). Zwiększył się również udział raka stercza w ogólnej puli zgonów z przyczyn nowotworowych z 5,1% w 1991 roku do 6,6% w 2000 roku.¹⁰ W kolejnych latach współczynnik standaryzowany zachorowalności wzrósł prawie dwukrotnie (tj. o 75% w latach 2000-2009). Zgodnie z przewidywaniami wg Centrum Onkologii w 2015 r. wyniesie on 40,8/100 000.⁸

Wykrywalność RGK w ostatnim dwudziestoleciu zwiększa się dynamicznie, głównie dzięki upowszechnieniu oznaczania stężenia PSA w surowicy (umożliwia to wykrywanie raków bezobjawowych). Roczne tempo wzrostu zapadalności w Polsce wynosi ponad 2,5% (wzrost umieralności jest jednak mniejszy).¹¹

W 2015 r. w Polsce liczbę nowych zachorowań na raka gruczołu krokowego można oszacować na 11 862 mężczyzn, a w kolejnych dwóch latach odpowiednio na: 12 344 i 12 827 (tj. 2016 r. i 2017 r.). Roczna liczba zgonów wyniosła 3 147 w 2000 r.

i stopniowo wzrastała do 4 199 w 2012 r.⁷ Należy spodziewać się kontynuacji obu trendów, tj. zachorowalności i umieralności.

Współczynnik umieralności wzrasta wraz z wiekiem chorych. W 2012 r. u chorych powyżej 85 roku życia osiągnął wartość 479,3 zgonów na 100 000 osób (dane WHO), podczas gdy u chorych w wieku 50-54 lat wyniósł 3,6 zgonów na 100 000 osób. Do 50 roku życia współczynniki umieralności nie przekraczały 1 zgonu na 100 000 osób.¹²

Nie odnaleziono opublikowanych danych dedykowanych do oceny epidemiologii raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

W fazie schyłkowej choroby zdecydowana większość chorych rozwija postać oporną na leczenie hormonalne, co wynika z naturalnego przebiegu i progresji choroby.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz ze wskaźnikami epidemiologicznymi znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.²

2.4 Opis interwencji i technologii opcjonalnej – status finansowania

Preparat Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl.) aktualnie refundowany jest w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD-10 C61)” w populacji dorosłych mężczyzn z przerzutami, u których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (grupa limitowa: 1121.0, Octan abirateronu). Lek wydawany jest bezpłatnie, a koszt 1 opakowania dla płatnika wynosi 15 377,04 PLN/opak. – patrz tabela poniżej.¹³

Tab. 2. Ceny preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD).

Cena zbytu netto, PLN	Urzędowa cena zbytu, PLN*	Cena hurtowa brutto, PLN**	Wysokość limitu finansowania, PLN	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy, PLN
13 560,00	14 644,80	15 377,04	15 377,04	bezpłatne	0,00

* VAT 8%; ** marża hurtowa 5%.

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Zytiga® ze środków publicznych w ramach programu lekowego w nowym wskazaniu refundacyjnym: leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona.

Urzędową cenę zbytu abirateronu (Zytiga, tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) we wnioskowanym wskazaniu przyjęto zgodnie z danymi Wnioskodawcy na poziomie

14 644,80 PLN (cena zbytu netto: 13 560,00 PLN), przy cenie hurtowej brutto na poziomie 15 377,04 PLN/opak.

[Redacted text block]

Poniżej przedstawiono koszty związane z zakupem opakowania preparatu Zytiga® w analizie bez uwzględnienia instrumentów dzielenia ryzyka oraz z ich uwzględnieniem.

Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS.

Parametr	Wartość	Komentarz
cena zbytu netto, PLN/opak.	13 560,00	dane Wnioskodawcy
urzędowa cena zbytu, PLN/opak.	14 644,80	z VAT 8%
cena hurtowa brutto, PLN/opak.	15 377,04	z marżą hurtową 5%
limit finansowania, PLN	15 377,04	koszt związany z zakupem opakowania dla NFZ

[Redacted text block]

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

Prednizon aktualnie finansowany jest w ramach katalogu A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym w ramach grupy limitowej 82.5, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glikokortykoidy do podawania doustnego – prednison:

- za odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji oraz w leczeniu eozynofilowego zapalenia jelit u dzieci do 18 roku życia; miastonii; zespołu miastenicznego; miopatii zapalnej; neuropatii zapalnej (z wyjątkiem zespołu Guillaina - Barrego); obturacyjnych chorób płuc - w przypadkach innych niż określone w ChPL; chorób autoimmunizacyjnych - w przypadkach innych niż określone w ChPL; stanu po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek lub szpiku;
- bezpłatnie w leczeniu nowotworów złośliwych.¹³

Poniżej przedstawiono ceny preparatów refundowanych w leczeniu nowotworów złośliwych.

Tab. 5. Preparaty prednizonu w finansowane w leczeniu nowotworów złośliwych.¹³

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędo wa cena zbytu, PLN	Cena hurtowa brutto, PLN	Cena detalic zna, PLN	Wysokość limitu finansowa nia, PLN	Poziom odpłatnoś ci	Wysokość dopłaty świadcze niobiorcy, PLN
Encorton, tabl., 1 mg	20 tabl.	7,56	7,94	8,32	1,18	bezpłatny	7,14
Encorton, tabl., 5 mg	20 tabl.	9,72	10,21	12,1	5,92	bezpłatny	6,18
Encorton, tabl., 5 mg	100 tabl.	22,46	23,58	29,62	29,62	bezpłatny	0,00
Encorton, tabl., 10 mg	20 szt.	16,2	17,01	20,34	11,85	bezpłatny	8,49
Encorton, tabl., 20 mg	20 szt.	21,6	22,68	27,95	23,7	bezpłatny	4,25

Szczegółowy opis analizowanej technologii wraz z opisem technologii opcjonalnej znajduje się w *Analizie problemu decyzyjnego*.²

3 Metody

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych i wtórnych włączonych do analizy.

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

3.1.1 Kryteria włączenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem oraz prednizonu. W pierwszej kolejności wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, jednak z powodu braku badań w tak ściśle zdefiniowanej populacji chorych w II etapie wyszukiwano badania przeprowadzone w populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem (patrz poniżej).

Populacja (P):

- I etap: zgodna z wnioskowanym wskazaniem - dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie oraz ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona;
- II etap: zgodna z zarejestrowanym wskazaniem - dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.¹⁴

Interwencja (I): abirateron w skojarzeniu z prednizonem w dawkach zgodnych z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).¹⁴

Komparatory (C): prednizon niezależnie od dawki.

Punkty końcowe (O): co najmniej 1 z następujących:

ocena skuteczności:

- przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS),
- przeżycie całkowite (OS),
- czas do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym,
- czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego,
- czas do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG,
- czas do progresji PSA wg PCWG2,

- czas do progresji bólu wg BPI-SF,
- czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P,
- odsetek odpowiedzi PSA ($\geq 50\%$ redukcja poziomu PSA),
- odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowieź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby),
- przeżycie po progresji choroby (PPS);

ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

Rodzaj badań (S):

- badania pierwotne: randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT);
- opracowania wtórne: badania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, przy predefiniowanych kryteriach przeszukiwania i selekcji badań.

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Włączano badania wyłącznie w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- badania przeprowadzone w populacji chorych poniżej 18 r.ż.;
- badania przeprowadzone w populacji chorych z objawowym rakiem gruczołu krokowego leczonych uprzednio za pomocą chemioterapii;
- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- opisy pojedynczych przypadków oraz opinie ekspertów;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

W strategii wyszukiwania nie wprowadzono ograniczeń dotyczących języka i daty publikacji. Na etapie selekcji abstraktów wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 10 luty 2015 r. (aktualizacja 19 sierpnia 2015 r.);
- EMBASE (EMBASE.com) z datą odcięcia 10 luty 2015 r. (aktualizacja 19 sierpnia 2015 r.);
- *Cochrane Library* z datą odcięcia 10 luty 2015 r. (aktualizacja 19 sierpnia 2015 r.);
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 10 luty 2015 r. (aktualizacja 19 sierpnia 2015 r.).

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- NICE (*National Institute for Care Excellence*),
- NCCHTA (*National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

Konsultowano się z Wnioskodawcą w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 10 lutego 2015 r., a następnie przeprowadzono aktualizację wyszukiwania z datą odcięcia 19 sierpnia 2015 r.

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (E.L., W.W.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: tabele 6-9, odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE (EMBASE.com), *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, zaprojektowano filtr nakierowany na maksymalną czułość, nie ograniczając się do jednostki chorobowej, komparatora ani poszukiwanych punktów końcowych. Nie zastosowano ograniczeń dotyczących języka czy daty publikacji. Zaproponowane podejście minimalizuje błąd selekcji.

Wykorzystano filtr nakierowany na wyszukiwanie badań RCT pochodzący z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011).¹⁵ W przypadku bazy MEDLINE (PubMed) dodatkowo zastosowano filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych, głównie przeglądów systematycznych i metaanaliz, dostępny na stronie internetowej *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*¹⁶, natomiast w przypadku bazy EMBASE zastosowano filtr pochodzący ze strony internetowej *Clinical Evidence (BMJ)*¹⁷. Wyszukiwanie w bazach *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* przeprowadzono bez specyficznych filtrów.

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.02.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	abiraterone [NM]	189
#2	abiraterone [TW]	687
#3	abiraterone acetate [TW]	325
#4	zytiga [TW]	17
#5	17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol [TW]	2
#6	CB 7598 [TW]	1
#7	CB7598 [TW]	1
#8	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7</u>	690
#9*	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	948 073
#10**	(systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw])OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND	234 758

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
	<pre>(review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt] OR comment [pt])</pre>	
#11	<u>#9 OR #10</u>	1 132 584
#12	<u>#8 AND #11</u>	207
#13	animals [MH]	17 599 531
#14	humans [MH]	13 626 994
#15	#13 NOT #14	3 972 537
#16	#12 NOT #15	207

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);¹⁵

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health*.¹⁶

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 10.02.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'abiraterone'/exp	1 156
#2	Abiraterone	2 094
#3	'abiraterone acetate'/exp	1 085
#4	'abiraterone acetate'	1 155
#5	Zytiga	196
#6	17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol	0
#7	'CB 7598'	17
#8	CB7598	1
#9	<u>#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8</u>	2 096
#10*	'randomized controlled trial' OR 'controlled clinical trial' OR randomized:ab,ti OR placebo:ab,ti OR 'clinical trial (topic)'/exp OR randomly:ab,ti OR trial:ti	1 140 515
#11**	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	2 239 730
#12**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	126 569
#13**	#11 AND #12	93 213
#14**	(systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	138 183
#15	#10 OR #13 OR #14	1 261 119
#16	#9 AND #15	734
#17	'animal'/exp	19 899 520
#18	'human'/exp	15 479 084
#19	#17 NOT #18	4 420 436
#20	#16 NOT #19	732
#21	#20 AND [embase]/lim	714

* filtr nakierowany na wyszukiwanie randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011);¹⁵

** filtr nakierowany na wyszukiwanie opracowań wtórnych zgodnie z *Clinical Evidence* (BMJ).¹⁷

Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w systemie bazy *Cochrane Library*; dane na dzień 10.02.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	Abiraterone	62
#2	"abiraterone acetate"	54
#3	Zytiga	2
#4	"17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol"	0
#5	"CB 7598"	0
#6	CB7598	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	62
	#7 in Trials	53
	#7 in Other Reviews	1
	#7 in Technology Assessments	8

Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*; dane na dzień 10.02.2015 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(abiraterone) OR ("abiraterone acetate") OR (zytiga)	10

3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (E.L., W.W.). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO (patrz rozdz. 2.2) z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 3.1). Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski, niemiecki lub francuski.

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (E.L., W.W.).

Metodykę zakwalifikowanego do opracowania badania oceniono przy użyciu skali Jadad: opis skali – aneks 11.3.¹⁸

Dodatkowo badanie oceniono pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- charakterystyki grupy osób badanych,
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- wskazania źródeł finansowania badania,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości badania klinicznego zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawia Tab. 15 w rozdziale 4.3.2.

W aneksie 11.6 przedstawiono krytyczną ocenę badania włączonego do niniejszego przeglądu systematycznego.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania (E.L.), a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (W.W.) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanej,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (RD, ang. *risk difference*). Dodatkowo siłę interwencji

przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji.

W badaniu COU-AA-302, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), opisującego prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło. Dodatkowo podano mediany przeżycia oraz mediany czasu do wystąpienia danego zdarzenia.

Domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect model*).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2010. Metaanalizy wygenerowano w programie RevMan wersja 5.1.4.¹⁹

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania badań

Badania zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie zweryfikowane pod kątem eliminacji powtórzeń w programie EndNote X4. Następnie oceniano zgodność tytułu i abstraktu z celem pracy. Do 10 lutego 2015 r. zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych i 6 prac dotyczących badań pierwotnych, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji do przeglądu i wykluczenia z niego.

W trakcie aktualizacji przeszukiwania baz danych na 19 sierpnia 2015 r. zidentyfikowano dodatkowe 3 badania. Jedno opracowanie wtóre wykluczono z analizy ze względu na brak spełnienia kryteriów przeglądu systematycznego, a pozostałe 2 badania włączono do analizy jako publikacji z wynikami analiz post-hoc z badania COU-AA-302.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 4 opracowania wtórne oraz 1 randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (COU-AA-302 - 7 publikacji). Dodatkowo, w przeglądzie uwzględniono raport AOTM opracowany w kwietniu 2013 r.

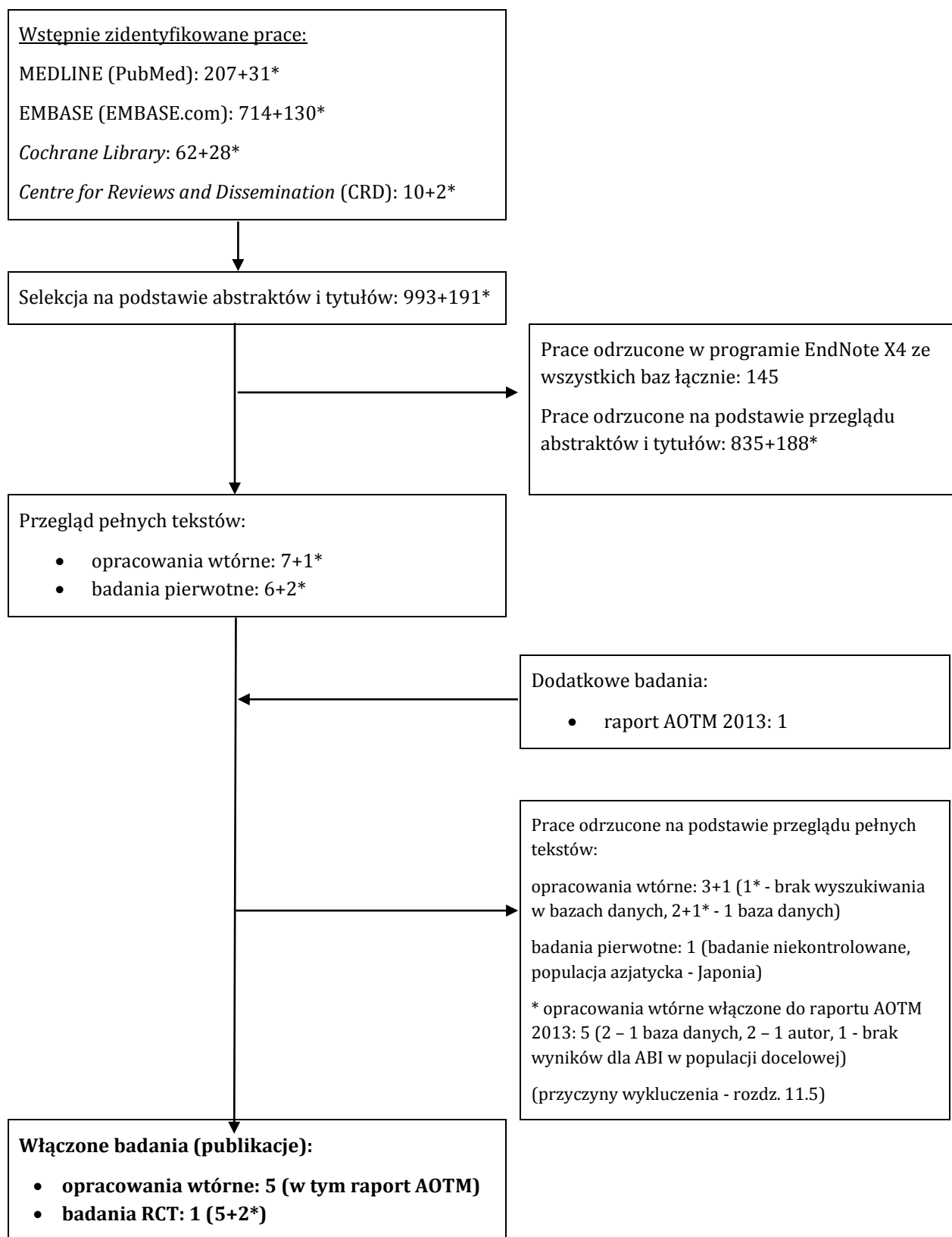
Diagram wg QUOROM²⁰/PRISMA²¹, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań dotyczących stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, przedstawiono na poniższym rysunku.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę badań włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 11.4

Listę badań wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 11.5.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w docelowej populacji chorych (diagram QUOROM²⁰/PRISMA²¹).



* zidentyfikowane w ramach aktualizacji przeglądu na dzień 19 sierpnia 2015 r.

4.2 Badania wtórne

Do dnia 10 lutego 2015 r. zidentyfikowano 4 opracowania wtórne, w których oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie w porównaniu do prednizonu. W celu odnalezienia opracowań wtórnych przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Dodatkowo, włączono raport opracowany przez AOTM w kwietniu 2013 r.

W trakcie aktualizacji przeszukiwania na 19 sierpnia 2015 r. nie zidentyfikowano dodatkowych opracowań wtórnych spełniających cechy przeglądu systematycznego.

We wszystkich opracowaniach wtórnych abirateron w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie oceniono na podstawie badania COU-AA-302 będącego przedmiotem niniejszej analizy.

Poniżej przedstawiono podsumowanie włączonych do analizy opracowań wtórnych, natomiast szczegółową metodykę i wyniki badania COU-AA-302 opisano w dalszej części opracowania.

Tab. 10. Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.

Nr	Badanie	Cel	Źródła danych	Wyniki	Wnioski
1	AOTM 2013	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu u chorych z mCRPC bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu przed chemioterapią.	Pubmed, Embase, Cochrane Library, strony internetowe EMA, URPL, FDA do 25.03.2013 r.	5 przeglądów systematycznych*, 1 badanie RCT: COU-AA-302, 5 badań z niższego poziomu wiarygodności	Wykazano wydłużenie rPFS i OS, czasu do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym, czasu do zastosowania chemioterapii, czasu do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG, czasu do progresji PSA, czasu do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P oraz większy odsetek odpowiedzi na leczenie w grupie ABI+PRE vs PLA+PRE.
2	Loblaw 2013	Ocena nowych terapii w leczeniu chorych z mCRPC.	Medline, Embase, Cochrane Library od 2003 r. do czerwca 2012 r., abstrakty konferencyjne ASCO i AUA od 2009 r. do 2012 r., referencje odnalezionych doniesień, opinie ekspertów; przedstawiono słowa kluczowe	25 badań RCT, w tym 1 badanie RCT dla abirateronu w docelowej populacji chorych (COU-AA-302)	Otrzymano obiecujące wyniki dotyczące stosowania abirateronu przed docetaksem i po docetakselu u chorych z mCRPC.
3	Seal 2013	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych terapii w leczeniu chorych z przerzutowym RGK.	Medline (Pubmed; 01.01.2004-30.04.2011), Embase (01.2004-04.2011), Cochrane Library (01.2004-04.2011), abstrakty konferencyjne ASCO i ESMO (2007-2011), ClinicalTrials.gov, <i>National Research Register</i> , referencje opublikowanych przeglądów systematycznych i raportów HTA (2004-2011), strony internetowe <i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i> , <i>Community of Science</i> , NICE; przedstawiono słowa kluczowe; wyszukiwanie uzupełniające: 1 maj 2011 – 30 czerwiec 2012	77 badań, w tym 1 badanie RCT dla abirateronu w docelowej populacji chorych (COU-AA-302)	Abirateron może stanowić wartościową opcję terapeutyczną u chorych z mCRPC nieleczonych za pomocą chemioterapii bez objawów lub z objawami o nieznacznym nasileniu.

Nr	Badanie	Cel	Źródła danych	Wyniki	Wnioski
4	Zhou 2014	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w leczeniu chorych z mCRPC.	Embase, Pubmed, Web of Science, Cochrane Library (CENTRAL, Issue 7 of 12, July 2013) do lipca 2013 r. - przedstawiono strategię wyszukiwania badań; referencje odnalezionych doniesień, abstrakty konferencyjne ASCO, ESMO, ASTRO; brak ograniczeń co do języka publikacji	10 badań, w tym 1 badanie RCT dla abirateronu w docelowej populacji chorych (COU-AA-302)	Stosowanie abirateronu powoduje poprawę OS, rPFS oraz czasu do progresji choroby; nie wykazano niespodziewanych efektów toksycznych; abirateron można uznać za nowy standard postępowania w mCRPC.
5	Neuzillet 2013	Opis mechanizmu działania, głównych wyników klinicznych i programu dalszych badań nowych terapii hormonalnych w leczeniu mCRPC.	Medline i Embase w języku angielskim i francuskim	m.in. 1 badanie RCT dla abirateronu w docelowej populacji chorych (COU-AA-302)	Stosowanie nowych terapii hormonalnych, w tym abirateronu, na wcześniejszych etapach leczenia mCRPC wskazuje na możliwość redukcji zachorowalności i śmiertelności u tych chorych poprzez korzystny wpływ na przeżycie całkowite i jakość życia. Opracowanie najlepszej sekwencji i połączeń nowych terapii wymaga dalszych badań.

ABI – abirateron; ASCO - *American Society of Clinical Oncology*; ASTRO – *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*; AUA – *American Urological Association*; ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; EMA - *European Medicines Agency*; ESMO - *European Society for Medical Oncology*; FACT-P - kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*); FDA - *U.S. Food and Drug Administration*; HTA - ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*); mCRPC - oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); NICE - *National Institute for Care Excellence*; OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*); PLA – placebo; PRE – prednizon; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); RCT - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. *randomized controlled trial*); RGK – rak gruczołu krokowego; rPFS - przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (ang. *radiographic progression-free survival*); URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

* Przyczyny wykluczenia przeglądów systematycznych włączonych przez AOTM z niniejszego opracowania przedstawiono w rozdz. 11.5.

4.3 Badania pierwotne

4.3.1 Metodyka badania

W tabelach poniżej przedstawiono metodykę jedyne randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego fazy III, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, włączonego do niniejszego przeglądu systematycznego, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu w populacji dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (łącznie zidentyfikowano 7 publikacji, w tym 2 publikacje w ramach aktualizacji przeglądu literatury).

COU-AA-302 było wieloośrodkowym (151 ośrodków), międzynarodowym (9 państw Europy, USA, Kanada, Australia) badaniem klinicznym fazy III.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) z wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby), które oceniono w populacji pacjentów z mierzalną postacią choroby. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W dostępnych raportach z badania nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej - domyślnie założono, że jest to badanie *superiority*, ponieważ grupę kontrolną stanowiło placebo (ABI+PRE vs PLA+PRE).

Od 28 kwietnia 2009 r. do 23 czerwca 2010 r. randomizowano łącznie 1088 pacjentów, w tym 546 chorych – do grupy abirateronu w skojarzeniu z prednizonem i 542 chorych - do grupy placebo w skojarzeniu z prednizonem. Abirateron podawano w dawce 1000 mg/d (4 tabletki x 250 mg), prednizon – 5 mg/2xd, placebo - w postaci 4 tabletek.

Dozwolona była dwukrotna redukcja dawki abirateronu: do 3 tabletek na dobę (750 mg), a następnie do 2 tabletek na dobę (500 mg). Główną przyczyną redukcji dawki było ponowne rozpoczęcie przyjmowania leku po wystąpieniu zdarzenia niepożądanego oraz wystąpienie zdarzenia niepożądanego lub objawów toksyczności.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) – zaplanowano pojedynczą analizę: na podstawie zaślepionej opinii centralnego radiologa po wystąpieniu 378 zdarzeń wolnych od progresji, które zapewniłyby 91% moc statystyczną do wskazania HR=0,67 z dwustronnym poziomem istotności równym 0,01. Analizę końcową wyników dla drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycie całkowite (OS) – zaplanowano po wystąpieniu 773

zdarzeń, co wskazałoby z 85% mocą statystyczną HR=0,80 z dwustronnym poziomem istotności równym 0,04.

Tab. 11. Założenia analizy dla pierwszorzędowych punktów końcowych.

Założenia	rPFS	OS
A	0,01	0,04
Moc	91%	85%
HR	0,67	0,80
liczba zdarzeń	378	773

Dodatkowo, w celu możliwości wcześniejszego zakończenia badania w przypadku wykazania wyższości abirateronu nad komparatorem, dla przeżycia całkowitego (OS) zaplanowano 3 analizy okresowe, przy czym dla I analizy okresowej wyniki miały obejmować 116/773 zdarzeń (15% wszystkich zdarzeń), II – po zaobserwowaniu 311 zdarzeń (40% wszystkich zdarzeń), III – po zaobserwowaniu 425 zdarzeń (55% wszystkich zdarzeń).

Tab. 12. Plan analizy dla przeżycia całkowitego (OS).

Analiza okresowa	I	II	III	Końcowa
liczba zgonów	116	311	425	773
% zgonów	15%	40%	55%	100%
HR	0,336	0,672	0,751	0,861
P	<0,0001	0,0005	0,0035	0,0400

Data odcięcia dla I analizy okresowej to 20 grudnia 2010 roku (13% zgonów), II analizy okresowej – 20 grudnia 2011 roku (43% zgonów, 333/773), III analizy okresowej – 22 maja 2012 roku (56% zgonów, 434/773), natomiast analizy końcowej – 31 marca 2014 roku (96% zgonów, 741/773). Analizę końcową wykonano wcześniej ze względu na spowolnienie częstości występowania zgonów w zaplanowanym uprzednio czasie zakończenia zbierania danych (luty 2014 r.), a dodatkowe raportowanie zgonów do 100% nie zmieniłoby wniosków.

Na podstawie łącznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa z II analizy okresowej, Komitet Monitorujący Dane i Bezpieczeństwo jednomyślnie zalecił odśledzenie badania w lutym 2012 r., a pacjentom otrzymującym placebo zezwolono na przejście do terapii abirateronem – pierwsza zmiana terapii nastąpiła 7 maja 2012 r. W analizie końcowej 238 (44%) pacjentów z grupy placebo otrzymywało abirateron, w tym 93/238 pacjentów zmieniło terapię w wyniku zmian w protokole badania, natomiast pozostałe 145/238 – niezależnie od zmian w protokole badania. Spośród 93

pacjentów, którzy zmienili terapię w wyniku zmian w protokole badania, 51 pacjentów przeszło bezpośrednio z grupy placebo do grupy abirateronu, natomiast pozostałe 42 pacjentów przerwało terapię prednizonem i mogło przyjmować inną terapię przed rozpoczęciem leczenia abirateronem.

Mediana okresu obserwacji dla II analizy okresowej wyniosła 22,2 miesiące. Pacjenci z grupy ABI+PRE przyjęli średnio 15 cykli leczenia [zakres: 9-23], natomiast PLA+PRE – 9 cykli leczenia [zakres: 4-18].

Mediana okresu obserwacji dla III analizy okresowej wyniosła 27,1 miesiące. Mediana czasu leczenia w grupie ABI+PRE wyniosła 13,8 miesiące [zakres: 0,3-34,9] oraz 8,3 miesiące w grupie PLA+PRE [zakres: 0,1-32,4].

Mediana okresu obserwacji dla analizy końcowej wyniosła 49,2 miesiące [IQR: 47,0-51,8]. Mediana czasu leczenia w grupie ABI+PRE wyniosła 13,8 miesiące [IQR: 8,3-27,4] oraz 8,3 miesiące w grupie PLA+PRE [IQR: 3,8-16,6].

Charakterystykę badania oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora oraz rodzaju analizy przedstawiono w poniższych tabelach.

Szczegółową charakterystykę populacji przedstawiono w podrozdziale 4.3.4.

Tab. 13. Metodyka badania COU-AA-302, cz. 1.

Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji, mediana	Populacja	Interwencje (N), dawka dobową
międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	151 ośrodków (Belgia, Francja, Niemcy, Grecja, Włochy, Holandia, Hiszpania, Szwecja, Wlk. Brytania, USA, Kanada, Australia)	1088*	II: 22,2 mies. III: 27,1 mies. K: 49,2 mies.	chorzy z mCRPC, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, nieleczeni wcześniej chemioterapią	<ul style="list-style-type: none"> • ABI 1000 mg/d + PRE 5 mg/2xd, N=546 • PLA + PRE 5 mg/2xd, N=542

ABI – abirateron; mCRPC - oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); PLA – placebo; PRE – prednizon.

* 4 pacjentów z grupy ABI+PRE oraz 2 pacjentów z grupy PLA+PRE nie otrzymało żadnej dawki leku, w związku z czym w analizie bezpieczeństwa uwzględniono odpowiednio 542 i 540 pacjentów.

Tab. 14. Metodyka badania COU-AA-302, cz. 2.

Szczegóły protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
tak	opisane	Janssen Research and Development	tak/nie*	H: <i>superiority</i> (ABI vs PLA)**	tak

ABI – abirateron; ITT – zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*); PLA – placebo.

* odpowiedzi wg kryteriów RECIST (odpowieź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby) oceniono w populacji pacjentów z mierzalną postacią choroby, w analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku;

** przyjęto domyślnie, ponieważ grupę kontrolną stanowiło placebo.

4.3.2 Ocena jakości badania

Jakość badania pierwotnego zakwalifikowanego do niniejszego przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.¹⁸ Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

COU-AA-302 charakteryzowało się bardzo wysoką jakością – badanie otrzymało maksymalną liczbę punktów (5 pkt). W dostępnych publikacjach dostępne były opisy dotyczące zastosowanych metod randomizacji, jak również zaślepienia badania i utraty pacjentów z badania. Zastosowane metody randomizacji i zaślepienia oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowe i wystarczające.

Zestawienie oceny jakości badań wg Jadad wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych przedstawia poniższa tabela.

Tab. 15. Ocena jakości badania COU-AA-302 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.

Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTM
2*	2	1	5	IIA

* centralny sposób randomizacji z wykorzystaniem *Interactive Web/Voice Response System* (IWRS/IVRS); stratyfikacja pacjentów zgodnie ze stopniem sprawności wg ECOG.

4.3.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Do badania COU-AA-302 włączano dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie było jeszcze wskazane klinicznie.

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w badaniu COU-AA-302.

Tab. 16. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych z badania COU-AA-302.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none">• mężczyźni w wieku ≥ 18 lat• histologicznie lub cytologicznie potwierdzony RGK z przerzutami• progresja PSA wg kryteriów PCWG2 lub progresja radiograficzna w tkankach miękkich lub kościach z/bez progresji PSA• trwająca supersja androgenowa ze stężeniem testosteronu w surowicy < 50 ng/dl (1,7 nmol/l)• stan sprawności 0-1 w skali ECOG• brak objawów lub objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu wg BPI-SF (odpowiednio 0-1 pkt lub 2-3 pkt)• spełnienie wcześniej zdefiniowanych kryteriów w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych• wcześniejsza terapia antyandrogenami	<ul style="list-style-type: none">• przerzuty do trzewi• wcześniejsza terapia ketokonazolem trwająca > 7 dni• wcześniejsza chemioterapia

BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (*Brief Pain Inventory-Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; PCWG2 - *Prostate Cancer Working Group 2*; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); RGK - rak gruczołu krokowego.

4.3.4 Charakterystyka populacji

W badaniu COU-AA-302 populację stanowili mężczyźni w wieku 44-95 lat z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Pacjenci z populacji docelowej stanowili 38% oraz 40% populacji ogólnej w grupie odpowiednio ABI+PRE oraz PLA+PRE.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu COU-AA-302.

Badanie, grupa	ABI+PRE, N=546	PLA+PRE, N=542
Wiek, N	546	542
lata, mediana [zakres]	71,0 [44-95]	70,0 [44-90]
<65 lat, n (%)	135 (25)	155 (29)
65-69 lat, n (%)	112 (21)	103 (19)
70-74 lat, n (%)	114 (21)	119 (22)
≥ 75 lat, n (%)	185 (34)	165 (30)
Wynik w skali Gleasona podczas diagnozy, N	488	508
≤ 7	225 (46)	254 (50)
≥ 8	263 (54)	254 (50)
Poprzednia terapia, N	544	542
operacja, n (%)	256 (47)	244 (45)
radioterapia, n (%)	283 (52)	303 (56)
hormonoterapia, n (%)	544 (100)	542 (100)
inne, n (%)	82 (15)	63 (12)
PSA podczas diagnozy, N	470	454
ng/ml, mediana [zakres]	22,3 [0,4-5036,0]	21,0 [0,3-9726,3]
Stopień zaawansowania choroby, N	542	540
przerzuty do kości	452 (83)	432 (80)
przerzuty tylko do kości	274 (51)	267 (49)
- w tym > 10 przerzutów do kości	264 (49)	253 (47)
przerzuty do tkanek miękkich lub węzłów chłonnych*	267 (49)	271 (50)
inne	4 (0,7)	7 (1,3)
Czas od diagnozy do pierwszej dawki, N	542	540
lata, mediana [zakres]	5,5 [<1-28,0]	5,1 [<1-28,0]
Czas od LHRH do pierwszej dawki, N	530	526
miesiące, mediana [zakres]	40,4 [1,6; 225,6]	40,8 [1,9-260,9]
Wyjściowe stężenie PSA, N	546	539
ng/ml, mediana [zakres]	42,0 [0,0-3927,4]	37,7 [0,7-6606,4]

Badanie, grupa	ABI+PRE, N=546	PLA+PRE, N=542
Wyjściowy poziom fosfatazy alkalicznej, N	546	539
IU/l, mediana [zakres]	93,0 [32-1927]	90,0 [21-3056]
Wyjściowy poziom dehydrogenazy mleczanowej, N	543	536
IU/l, mediana [zakres]	187,0 [60-871]	184,0 [87-781]
Największy ból w ciągu ostatnich 24 h wg BPI-SF w czasie screeningu, N	532	522
mediana [zakres]	0,0 [0-10]	0,0 [0-9]
0-1, n (%)	353 (66)	336 (64)
2-3, n (%)	169 (32)	170 (33)
≥ 4, n (%)	10 (2)	16 (3)
Nasilenie bólu wg BPI-SF, N	539	534
średnie nasilenie bólu w ciągu ostatnich 24 h**, średnia ± SD, mediana [IQR]	0,8 ± 1,1 0,5 [0; 1,25]	0,8 ± 1,1 0,5 [0; 1,25]
największe nasilenie bólu w ciągu ostatnich 24 h, średnia ± SD, mediana [IQR]	1,2 ± 1,7 0 [0; 2]	1,2 ± 1,6 1 [0; 2]
0 lub 1 (brak objawów), n/N (%)	370/539 (69)	346/534 (65)
2 lub 3 (objawy łagodne), n/N (%)	129/539 (24)	147/534 (28)
≥ 4 (objawy), n/N (%)	40/539 (7)	41/534 (8)
nasilenie bólu wpływającego na codzienną aktywność, średnia ± SD, mediana [IQR]	0,7 ± 1,3 0 [0; 0,9]	0,7 ± 1,2 0,1 [0; 1,0]
Stosowanie środków przeciwbólowych wg WHO		
0 (brak)	353/539 (65)	370/533 (69)
1 (analgetyki, nie-opiaty)	172/539 (32)	141/533 (26)
2 (opiaty w umiarkowanym bólu)	8/539 (1)	18/533 (3)
3 (opiaty w silnym bólu)	6/539 (1)	4/533 (1)
Stan funkcjonalności wg FACT-P, N	527	526
wynik FACT-P, średnia ± SD, mediana [IQR]	122,1 ± 17,0 124,0 [112,0; 134,7]	122,6 ± 17,7 126,0 [112,0; 137,0]
wynik PCS, średnia ± SD	35,1 ± 6,1	35,3 ± 5,9
wynik TOI, średnia ± SD	80,8 ± 12,9	81,4 ± 12,7
wynik FACT-G, średnia ± SD	87,5 ± 12,5	87,7 ± 13,1

Badanie, grupa	ABI+PRE, N=546	PLA+PRE, N=542
stan fizyczny, średnia ± SD	25,1 ± 3,3	25,2 ± 2,9
życie towarzyskie/rodzinne, średnia ± SD	22,8 ± 4,5	22,6 ± 5,3
stan emocjonalny, średnia ± SD	18,5 ± 3,9	18,8 ± 3,8
funkcjonowanie w życiu codziennym, średnia ± SD	21,2 ± 5,3	21,5 ± 5,3

BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); FACT-G - *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; LHRH - hormon uwalniający hormon luteinizujący (ang. *luteinizing hormone releasing hormone*); PCS - skala specyficzna dla raka gruczołu krokowego (*Prostate Cancer Subscale*); PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); TOI - *Trial Outcome Index*; WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

* wyklucza narządy mięszsowe; ** dane dostępne dla 537 pacjentów w grupie ABI+PRE oraz 532 pacjentów w grupie PLA+PRE.

4.3.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych, drugorzędowych i eksploracyjnych punktów końcowych ocenionych w badaniu COU-AA-302.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) oraz przeżycie całkowite (OS).

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniu COU-AA-302.

Punkty końcowe	
pierwszorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) • przeżycie całkowite (OS)
drugorzędowe	<ul style="list-style-type: none"> • czas do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym • czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego • czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG • czas do progresji PSA wg PCWG2 • zdarzenia niepożądane
eksploracyjne	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji bólu wg BPI-SF • czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P • odsetek odpowiedzi PSA ($\geq 50\%$ spadek poziomu PSA) • odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowieź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby)

BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; PCWG2 - *Prostate Cancer Working Group 2*; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

Poniżej przedstawiono definicje wybranych punktów końcowych.

Tab. 19. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniu COU-AA-302.

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego
Pierwszorzędowe punkty końcowe	
przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS)	progresja w kościach wg kryteriów PCWG2 (≥ 2 nowe zmiany kostne potwierdzone + 2 do potwierdzenia w przypadku < 12 tyg. od randomizacji oraz ≥ 2 nowe zmiany kostne potwierdzone w przypadku ≥ 12 tyg. od randomizacji; ocena przez niezależnego radiologa, nieświadomego podziału na grupy badane) lub progresja w tkankach miękkich mierzona przy użyciu tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego wg kryteriów RECIST lub czas od randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek powodu
przeżycie całkowite (OS)	czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek powodu
Drugorzędowe punkty końcowe	
progresja PSA wg PCWG2	≥ 2 nowe ogniska choroby (w przypadku niejednoznacznych wyników stosowano inne metody obrazowania np. tomografię komputerową lub rezonans magnetyczny)
Progresja bólu wg BPI-SF (0-10 punktów, wyższa wartość – większe nasilenie bólu)	
progresja średniego nasilenia bólu	$\geq 30\%$ wzrost średniego wyniku określającego nasilenie bólu wg BPI-SF (punkty 3, 4, 5, 6) na dwóch kolejnych wizytach w odstępie ≥ 4 tyg. bez redukcji zużycia stosowanych analgetyków wg WHO
progresja nasilenia najgorszego bólu	$\geq 30\%$ wzrost wyniku określającego największe nasilenie bólu wg BPI-SF (punkt 3) na dwóch kolejnych wizytach w odstępie ≥ 4 tyg. bez redukcji zużycia stosowanych analgetyków wg WHO
progresja bólu wpływającego na codzienną aktywność	$\geq 50\%$ wzrost wyjściowego odchylenia standardowego na jakiegokolwiek wizycie dla bólu wpływającego na codzienną aktywność wg BPI-SF (średnia z 7 pytań w punkcie 9)
Pogorszenie stanu funkcjonalności wg FACT-P (0-156 punktów, wyższa wartość - lepsze funkcjonowanie)	
wynik FACT-P	spadek o ≥ 10 punktów w porównaniu do wartości wyjściowej
wynik FACT-G i TOI	spadek o ≥ 9 punktów w porównaniu do wartości wyjściowej
wynik PCS, stan fizyczny, stan emocjonalny, życie towarzyskie/rodzinne, funkcjonowanie w życiu codziennym	spadek o ≥ 3 punkty w porównaniu do wartości wyjściowej
Odpowiedź na leczenie	
odpowiedź PSA	spadek poziomu PSA $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości początkowych

BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); FACT-G - *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; PCS - skala specyficzna dla raka gruczołu krokowego (*Prostate Cancer Subscale*); PCWG2 - *Prostate Cancer Working Group 2*; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); RECIST - *Response Evaluation*

Criteria in Solid Tumors; TOI – Trial Outcome Index; WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization).

Ból mierzono za pomocą kwestionariusza BPI-SF na początku badania (≤ 14 dni przed przyjęciem pierwszej dawki leku), 1 dnia każdego cyklu oraz na zakończenie leczenia. Stan funkcjonalności mierzono za pomocą kwestionariusza FACT-P na początku badania, 1 dnia 3, 5, 7, 10 cyklu, a następnie co trzeciego cyklu oraz na zakończenie leczenia. Oba kwestionariusze zostały wypełnione przez $\geq 95\%$ pacjentów w każdym cyklu leczenia.

4.3.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W czasie analizy końcowej 42 (8%) pacjentów w grupie abirateronu kontynuowało badanie, natomiast wszyscy pacjenci z grupy placebo przegrali badanie.

Główną przyczyną przerwania badania była progresja choroby, która wystąpiła u 68% chorych z grupy ABI+PRE i 69% z grupy PLA+PRE. Odpowiednio 67% i 80% chorych po przerwaniu badania kontynuowało leczenie głównie za pomocą docetakselu (odpowiednio 57% i 61%). W analizie końcowej 238 (44%) pacjentów z grupy placebo otrzymywało abirateron, w tym 93/238 pacjentów zmieniło terapię w wyniku zmian w protokole badania, natomiast pozostałe 145/238 – niezależnie od zmian w protokole badania. Spośród 93 pacjentów, którzy zmienili terapię w wyniku zmian w protokole badania, 51 pacjentów przeszło bezpośrednio z grupy placebo do grupy abirateronu, natomiast pozostałe 42 pacjentów przerwało terapię prednizonem i mogło przyjmować inną terapię przed rozpoczęciem leczenia abirateronem.

Zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania badania u 9% chorych z grupy ABI+PRE i 6% chorych z grupy PLA+PRE. Większy odsetek powodów braku kontynuacji badania stanowiły inne powody, w tym utrata z obserwacji i wycofanie zgody (15% w grupie ABI+PRE oraz 16% w grupie PLA+PRE).

Niewielki odsetek chorych, którzy kontynuują badanie może być związany ze stosunkowo długim czasem obserwacji (mediana > 4 lata).

Przyczyny wykluczenia chorych z badań włączonych do analizy zestawiono w poniższej tabeli.

Analizę odsetka chorych, którzy przegrali badanie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych i zgonu przedstawiono w rozdziale 6.

Tab. 20. Odsetek pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuują badanie COU-AA-302.

Grupa	N	Nie otrzymali leku, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)	Wycofani z zgody, n (%)	Progresja radiograficzna, n (%)	Progresja kliniczna**, n (%)	Progresja radiograficzna + kliniczna**, n (%)	Zdarzenia niepożądane, n (%)	Zmiana na ABI+PRE, n (%)	Inne powody, n (%)	Chorzy kontynuujący badanie, n (%)
II analiza okresowa (data odcięcia: 20 grudnia 2011 r.)											
ABI+PRE	546	4 (1)	0 (0)	33 (6)	114 (21)	114 (21)	60 (11)	38 (7)	0 (0)	22 (4)	161 (29)
PLA+PRE	542	2 (<1)	0 (0)	49 (9)	162 (30)	135 (25)	54 (10)	27 (5)	0 (0)	27 (5)	86 (16)
III analiza okresowa (data odcięcia: 26 września 2012 r.)											
ABI+PRE	546*	4 (1)	1 (<1)	38 (7)	125 (23)	119 (22)	65 (12)	43 (8)	0 (0)	27 (5)	125 (23)
PLA+PRE	542	2 (<1)	0 (0)	54 (10)	173 (32)	140 (26)	54 (10)	32 (6)	1 (<1)	27 (5)	59 (11)
Analiza końcowa (data odcięcia: 31 marca 2014 r.)											
ABI+PRE	546	4 (1)	1 (<1)	41 (8)	160 (29)	138 (25)	68 (12)	50 (9)	0 (0)	42 (8)	42 (8)
PLA+PRE	542	2 (<1)	0 (0)	56 (10)	172 (32)	142 (26)	56 (10)	33 (6)	51 (9)	30 (6)	0 (0)

* Suma pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuują badanie COU-AA-302 różni się w porównaniu do wyjściowej liczby pacjentów, co jest wynikiem zaokrąglenia.

** Jednoznaczna progresja kliniczna oznacza wystąpienie co najmniej jednego z następujących zdarzeń: ból wymagający zastosowania opiatów, zastosowanie chemioterapii, radioterapii paliatywnej, interwencji chirurgicznej, obniżenie stopnia sprawności wg ECOG.

Tab. 21. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali poszczególne terapie po przerwaniu badania COU-AA-302.

Grupa	N	Pacjenci, którzy otrzymali kolejną terapię*, n (%)	Docetaksel, n (%)	Kabazytaksel, n (%)	Ketokonazol, n (%)	Abirateron, n (%)	Sipuleucel-T, n (%)	Enzalutamid, n (%)	Rad-223, n (%)
III analiza okresowa (data odcięcia: 22 maja 2012 r.)									
ABI+PRE	546	274 (50)	239 (44)	60 (11)	39 (7)	38 (7)	33 (6)	0 (0)	0 (0)
PLA+PRE	542	348 (64)	304 (56)	70 (13)	63 (12)	78 (14)**	28 (5)	0 (0)	0 (0)
Analiza końcowa (data odcięcia: 31 marca 2014 r.)									
ABI+PRE	546	365 (67)	311 (57)	100 (18)	42 (8)	69 (13)	45 (8)	87 (16)	20 (4)
PLA+PRE	542	435 (80)	331 (61)	105 (19)	68 (13)	238 (44)	32 (6)	54 (10)	7 (1)

Suma pacjentów przyjmujących poszczególne terapie jest większa w porównaniu do wyjściowej liczby pacjentów, ponieważ 1 pacjent mógł przyjąć ≥ 1 terapii.

* pierwsza zmiana terapii z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem po odśledzeniu badania – 7 maja 2012 r.;

** przed odśledzeniem badania i zmianą terapii z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem.

5 Analiza kliniczna – ocena skuteczności

Ocenę skuteczności abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie w porównaniu do prednizonu przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego COU-AA-302.

Wyniki dla subpopulacji obejmującej chorych ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona przedstawiono w oparciu o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

W badaniu COU-AA-302 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiły:

- przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS);
- przeżycie całkowite (OS).

Dodatkowo oceniano następujące punkty końcowe:

- czas do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym,
- czas do rozpoczęcia leczenia cytotoksycznego,
- czas do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG,
- czas do progresji PSA wg PCWG2,
- czas do progresji bólu wg BPI-SF,
- czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P,
- odsetek odpowiedzi PSA ($\geq 50\%$ redukcja poziomu PSA),
- odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowieź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby).

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) z wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST (odpowieź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby), które oceniono w populacji pacjentów z mierzalną postacią choroby.

Do analizy skuteczności włączono 1088 chorych, z czego 546 chorych przyjmowało abirateron w skojarzeniu z prednizonem, natomiast 542 – prednizon (odpowieź na leczenie wg kryteriów RECIST oceniono u odpowiednio 220 i 218 pacjentów). W ramach populacji docelowej oceniono 207 pacjentów w grupie ABI+PRE i 215 pacjentów w grupie PLA+PRE.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 22,2 miesięcy w II analizie okresowej, 27,1 miesięcy w III analizie okresowej i 49,2 miesięcy w analizie końcowej.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono dla następujących populacji pacjentów:

- populacja docelowa zgodna z wnioskowanym wskazaniem - dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona;
- populacja ogólna zgodna z zarejestrowanym wskazaniem - dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Wyniki dla populacji docelowej dotyczyły analizy końcowej, natomiast dla populacji ogólnej – analizy końcowej oraz I, II i III analizy okresowej.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot* (patrz aneks 11.1). Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych:

- populacja docelowa – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę;
- populacja ogólna – dane opublikowane pełnotekstowo zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa oraz dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

5.1 Populacja docelowa

5.1.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe

5.1.1.1 Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS)

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w populacji docelowej powodowało [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem powodowało

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.2 Drugorzędowe punkty końcowe

W grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu wyniki badania wskazują na [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]:

- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]
- [REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

5.1.3 Odpowiedź na leczenie

Zarówno niepotwierdzoną, jak i potwierdzoną odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) raportowano [REDACTED]

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



5.1.4 Punkty końcowe ocenione przez pacjentów

5.1.4.1 Czas do progresji bólu wg BPI-SF

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.1.4.2 Czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P

Czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg skali specyficznej dla raka gruczołu krokowego (PCS) w ramach kwestionariusza FACT-P [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

no – nie osiągnięto; FACT-G – *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; FACT-P – *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; PCS – skala specyficzna dla raka gruczołu krokowego (*Prostate Cancer Subscale*); TOI – *Trial Outcome Index*; FACT-P = FACT-G + PCS; FACT-G = stan fizyczny + życie towarzyskie/rodzinne + stan emocjonalny + funkcjonowanie w życiu codziennym; TOI = PCS + stan fizyczny + funkcjonowanie w życiu codziennym.

5.1.5 Pozostałe punkty końcowe

5.1.5.1 Przeżycie po progresji choroby (PPS)

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

5.1.5.2 Czas leczenia

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

5.2 Populacja ogólna

5.2.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe

5.2.1.1 Przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS)

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko radiograficznej progresji choroby lub zgonu w porównaniu z prednizonem o 44% (HR=0,56 [95% CI: 0,48; 0,65], p<0,0001) w ramach analizy końcowej. Wyniki wskazują na 2-krotne wydłużenie mediany przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z prednizonem (16,5 mies. vs 8,3 mies.).

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko radiograficznej progresji choroby lub zgonu w porównaniu z prednizonem o 57% (HR=0,43 [95% CI: 0,35; 0,52], p<0,001), 47% (HR=0,53 [95% CI: 0,45; 0,62], p<0,001) i 48% (HR=0,52 [95% CI: 0,45; 0,61], p<0,0001) w ramach odpowiednio I, II i III analizy okresowej. Wyniki wskazują na 2-krotne wydłużenie mediany przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu z prednizonem (16,5 mies. vs 8,2-8,3 mies.).

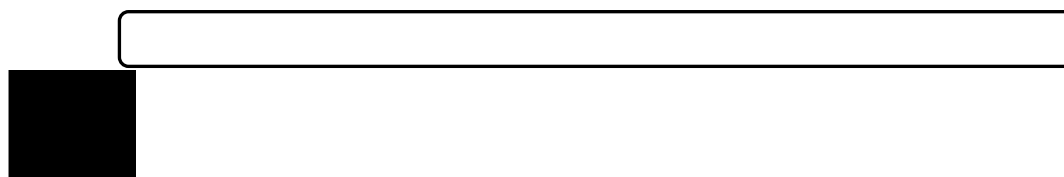
Tab. 30. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w populacji ogólnej.

Analiza okresowa	ABI+PRE, n=546 mediana, mies.	PLA+PRE, n=542 mediana, mies.	HR [95% CI]	p
I*	no	8,3	0,43 [0,35; 0,52]	<0,001
I**	12	7,9	0,42 [0,35; 0,51]	<0,001
I***	13,7	8,3	0,49 [0,41; 0,60]	<0,001
II***	16,5	8,3	0,53 [0,45; 0,62]	<0,001
III	16,5	8,2	0,52 [0,45; 0,61]	<0,0001
K#	16,5	8,3	0,56 [0,48; 0,65]	<0,0001

no – nie osiągnięto.

* ocena niezależna; ** ocena niezależna z uwzględnieniem jednoznacznej progresji klinicznej, tj. wystąpienia co najmniej jednego z następujących zdarzeń: ból nowotworowy wymagający zastosowania opiatów, zastosowanie chemioterapii, radioterapii paliatywnej, interwencji chirurgicznej, obniżenie do 3 stopnia sprawności wg ECOG; *** ocena badacza; # wartości odczytane z wykresu dostarczonego przez Wnioskodawcę.

Ryc. 4. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w populacji ogólnej (analiza końcowa).



Poprawa przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu była widoczna we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych – patrz tabela poniżej.

Radiograficzna progresja choroby lub zgon występowały istotnie statystycznie częściej w grupie prednizonu w porównaniu do grupy abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w łącznej populacji chorych oraz we wszystkich analizowanych subpopulacjach z wyjątkiem pacjentów z wyjściowym wynikiem BPI-SF na poziomie 2-3 punkty oraz wyjściowym stężeniem PSA i ALK-P powyżej mediany.

Progresja choroby wg kryteriów RECIST występowała istotnie statystycznie częściej w grupie prednizonu w porównaniu do grupy abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w ramach II analizy okresowej (RR=0,12 [95% CI: 0,04; 0,33], $p<0,0001$, RD=-0,13 [95% CI: -0,18; -0,08], $p<0,00001$, $NNT_{22,2mies.}=8$ [95% CI: 6; 13]).

Jednoznaczna progresja kliniczna występowała istotnie statystycznie częściej w grupie prednizonu w porównaniu do grupy abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w ramach I analizy okresowej (RR=0,51 [95% CI: 0,31; 0,84], $p=0,008$, RD=-0,04 [95% CI: -0,07; -0,01], $p=0,006$, $NNT=26$ [95% CI: 15; 92]).

Tab. 31. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w różnych subpopulacjach chorych.

Punkt końcowy	II analiza okresowa			III analiza okresowa		
	ABI+PRE mediana, mies.	PLA+PRE, mediana, mies.	HR [95% CI]	ABI+PRE mediana, mies.	PLA+PRE, mediana, mies.	HR [95% CI]
pacjenci łącznie	16,5	8,3	0,53 [0,45; 0,62]	16,5	8,2	0,52 [0,45; 0,61]
wyjściowy stopień sprawności 0 wg ECOG	16,4	8,3	0,56 [0,47; 0,67]	16,4	8,3	0,55 [0,46; 0,66]
wyjściowy stopień sprawności 1 wg ECOG	18,0	7,4	0,43 [0,30; 0,61]	18,0	7,4	0,43 [0,31; 0,61]
wyjściowy BPI-SF 0-1	16,7	8,3	0,53 [0,43; 0,65]	16,6	8,3	0,52 [0,42; 0,63]
wyjściowy BPI-SF 2-3	10,7	7,4	0,61 [0,44; 0,83]	10,7	7,4	0,60 [0,44; 0,82]
przerzuty do kości tylko na początku badania	20,7	11,1	0,55 [0,42; 0,71]	20,7	11,1	0,54 [0,42; 0,70]
przerzuty do kości nie tylko na początku badania	11,2	5,7	0,51 [0,41; 0,62]	11,2	5,7	0,49 [0,41; 0,60]
pacjenci w wieku < 65 lat	16,6	8,1	0,48 [0,35; 0,66]	16,6	8,1	0,47 [0,35; 0,64]
pacjenci w wieku ≥ 65 lat	16,5	8,3	0,55 [0,46; 0,67]	16,5	8,3	0,55 [0,46; 0,66]
pacjenci w wieku ≥ 75 lat	14,9	8,2	0,64 [0,48; 0,84]	14,9	8,2	0,63 [0,48; 0,83]
wyjściowe PSA > mediana	12,8	5,8	0,54 [0,43; 0,68]	12,8	5,8	0,54 [0,43; 0,67]
wyjściowe PSA ≤ mediana	19,4	10,2	0,48 [0,38; 0,61]	19,4	10,2	0,46 [0,37; 0,58]
wyjściowe LDH > mediana	14,1	5,6	0,47 [0,38; 0,60]	14,1	5,6	0,48 [0,38; 0,60]
wyjściowe LDH ≤ mediana	16,6	10,8	0,57 [0,45; 0,71]	16,6	10,2	0,55 [0,44; 0,69]
wyjściowe ALK-P > mediana	13,6	5,6	0,54 [0,43; 0,68]	13,6	5,6	0,55 [0,44; 0,68]
wyjściowe ALK-P ≤ mediana	19,4	9,7	0,48 [0,38; 0,61]	19,4	9,7	0,47 [0,37; 0,59]
pacjenci z Ameryki Północnej	16,6	8,2	0,51 [0,40; 0,63]	16,6	8,2	0,49 [0,40; 0,62]
pacjenci spoza Ameryki Północnej	16,3	8,3	0,56 [0,45; 0,71]	16,3	8,3	0,56 [0,45; 0,70]

ALK-P – fosfataza alkaliczna (zasadowa); BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*).

Tab. 32. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych.

Punkt końcowy	ABI+PRE, n/N (%)	PLA+PRE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
I analiza okresowa							
pacjenci łącznie – ocena niezależna	150/546 (27)	251/542 (46)	0,59 [0,50; 0,70]	<0,00001	-0,19 [-0,24; -0,13]	<0,00001	6 [5; 8]
pacjenci łącznie – ocena niezależna*	174/546 (32)	294/542 (54)	0,59 [0,51; 0,68]	<0,00001	-0,22 [-0,28; -0,17]	<0,00001	5 [4; 7]
pacjenci łącznie – ocena badacza	174/546 (32)	261/542 (48)	0,66 [0,57; 0,77]	<0,00001	-0,16 [-0,22; -0,11]	<0,00001	7 [5; 10]
II analiza okresowa							
pacjenci łącznie – ocena badacza	271/546 (50)	336/542 (62)	0,80 [0,72; 0,89]	<0,0001	-0,12 [-0,18; -0,07]	<0,0001	9 [6; 16]
III analiza okresowa – ocena badacza							
pacjenci łącznie	292/546 (53)	352/542 (65)	0,82 [0,75; 0,91]	0,0001	-0,11 [-0,17; -0,06]	0,0001	9 [6; 18]
wyjściowy stopień sprawności 0 wg ECOG	233/416 (56)	269/414 (65)	0,86 [0,77; 0,96]	0,009	-0,09 [-0,16; -0,02]	0,008	12 [7; 43]
wyjściowy stopień sprawności 1 wg ECOG	59/130 (45)	83/128 (65)	0,70 [0,56; 0,88]	0,002	-0,19 [-0,31; -0,08]	0,001	6 [4; 14]
wyjściowy BPI-SF 0-1	195/370 (53)	220/346 (64)	0,83 [0,73; 0,94]	0,003	-0,11 [-0,18; -0,04]	0,003	10 [6; 28]
wyjściowy BPI-SF 2-3	74/129 (57)	94/147 (64)	0,90 [0,74; 1,09]	ns	-0,07 [-0,18; 0,05]	ns	na
przerzuty do kości tylko na początku	107/238 (45)	132/242 (55)	0,82 [0,69; 0,99]	0,04	-0,10 [-0,18; -0,01]	0,03	11 [6; 147]
przerzuty do kości nie tylko na początku	185/308 (60)	220/300 (73)	0,82 [0,73; 0,92]	0,0006	-0,13 [-0,21; -0,06]	0,0005	8 [5; 18]
pacjenci w wieku < 65 lat	75/135 (56)	107/155 (69)	0,80 [0,67; 0,97]	0,02	-0,13 [-0,25; -0,02]	0,02	8 [5; 43]
pacjenci w wieku ≥ 65 lat	217/411 (53)	245/387 (63)	0,83 [0,74; 0,94]	0,003	-0,11 [-0,17; -0,04]	0,002	10 [6; 28]
pacjenci w wieku ≥ 75 lat	98/185 (53)	108/165 (65)	0,81 [0,68; 0,96]	0,02	-0,12 [-0,23; -0,02]	0,02	9 [5; 45]
wyjściowe PSA > mediana	168/282 (60)	167/260 (64)	0,93 [0,81; 1,06]	ns	-0,05 [-0,13; 0,04]	ns	na
wyjściowe PSA ≤ mediana	124/264 (47)	185/282 (66)	0,72 [0,61; 0,83]	<0,0001	-0,19 [-0,27; -0,10]	<0,00001	6 [4; 10]
wyjściowe LDH > mediana	150/278 (54)	171/259 (66)	0,82 [0,71; 0,94]	0,005	-0,12 [-0,20; -0,04]	0,004	9 [5; 27]
wyjściowe LDH ≤ mediana	142/268 (53)	181/283 (64)	0,83 [0,72; 0,96]	0,010	-0,11 [-0,19; -0,03]	0,009	10 [6; 36]

wyjściowe ALK-P > mediana	163/279 (58)	161/256 (63)	0,93 [0,81; 1,06]	ns	-0,04 [-0,13; 0,04]	ns	na
wyjściowe ALK-P ≤ mediana	129/267 (48)	191/286 (67)	0,72 [0,62; 0,84]	<0,0001	-0,18 [-0,27; -0,10]	<0,00001	6 [4; 10]
pacjenci z Ameryki Północnej	154/297 (52)	177/275 (64)	0,81 [0,70; 0,93]	0,003	-0,13 [-0,21; -0,04]	0,002	8 [5; 23]
pacjenci spoza Ameryki Północnej	138/249 (55)	175/267 (66)	0,85 [0,73; 0,97]	0,02	-0,10 [-0,19; -0,02]	0,02	10 [6; 59]

ALK-P – fosfataza alkaliczna (zasadowa); BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*).

* ocena niezależna z uwzględnieniem jednoznacznej progresji klinicznej, tj. wystąpienia co najmniej jednego z następujących zdarzeń: ból nowotworowy wymagający zastosowania opiatów, zastosowanie chemioterapii, radioterapii paliatywnej, interwencji chirurgicznej, obniżenie do 3 stopnia sprawności wg ECOG.

Tab. 33. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – progresja choroby wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa.

Punkt końcowy	ABI+PRE, n/N (%)	PLA+PRE, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<u>progresja choroby</u>	<u>4*/220** (2)</u>	<u>33*/218** (15)</u>	<u>0,12 [0,04; 0,33]</u>	<u><0,0001</u>	<u>-0,13 [-0,18; -0,08]</u>	<u><0,00001</u>	<u>8 [6; 13]</u>

RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

* obliczenia własne; ** odpowiedzi wg kryteriów RECIST oceniono u pacjentów z mierzalną chorobą wyjściową.

Tab. 34. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania jednoznacznej progresji klinicznej bez progresji radiologicznej (I analiza okresowa – ocena niezależna).

Punkt końcowy	ABI+PRE, n/N (%)	PLA+PRE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
jednoznaczna progresja kliniczna bez progresji radiologicznej	22/546 (4)	43/542 (8)	0,51 [0,31; 0,84]	0,008	-0,04 [-0,07; -0,01]	0,006	26 [15; 92]

Tab. 35. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu.

Punkt końcowy	ABI+PRE, n/N (%)	PLA+PRE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
I analiza okresowa – ocena niezależna							
zdarzenia łącznie	150 (27)	251 (46)	0,59 [0,50; 0,70]	<0,00001	-0,19 [-0,24; -0,13]	<0,00001	6 [5; 8]
tylko kości	57 (10)	79 (15)	0,72 [0,52; 0,99]	0,04	-0,04 [-0,08; -0,002]	0,04	25 [13; 474]
tylko tkanki miękkie	66 (12)	115 (21)	0,57 [0,43; 0,75]	<0,0001	-0,09 [-0,14; -0,05]	<0,0001	11 [8; 22]
kości i tkanki miękkie	18 (3)	46 (8)	0,39 [0,23; 0,66]	0,0005	-0,05 [-0,08; -0,02]	0,0003	20 [13; 42]
zgony	9 (2)	11 (2)	0,81 [0,34; 1,94]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
I analiza okresowa – ocena badacza							
zdarzenia łącznie	174 (32)	261 (48)	0,66 [0,57; 0,77]	<0,00001	-0,16 [-0,22; -0,11]	<0,00001	7 [5; 10]
tylko kości	74 (14)	118 (22)	0,62 [0,48; 0,81]	0,0005	-0,08 [-0,13; -0,04]	0,0004	13 [8; 27]
tylko tkanki miękkie	69 (13)	105 (19)	0,65 [0,49; 0,86]	0,003	-0,07 [-0,11; -0,02]	0,002	15 [10; 42]
kości i tkanki miękkie	20 (4)	28 (5)	0,71 [0,40; 1,24]	ns	-0,02 [-0,04; 0,01]	ns	na
zgony	11 (2)	10 (2)	1,09 [0,47; 2,55]	ns	0,002 [-0,01; 0,02]	ns	na
II analiza okresowa – ocena badacza							
zdarzenia łącznie	271 (50)	336 (62)	0,80 [0,72; 0,89]	<0,0001	-0,12 [-0,18; -0,07]	<0,0001	9 [6; 16]
tylko kości	107 (20)	146 (27)	0,73 [0,58; 0,91]	0,004	-0,07 [-0,12; -0,02]	0,004	14 [9; 43]
tylko tkanki miękkie	102 (19)	135 (25)	0,75 [0,60; 0,94]	0,01	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,01	17 [9; 76]
kości i tkanki miękkie	42 (8)	44 (8)	0,95 [0,63; 1,42]	ns	-0,004 [-0,04; 0,03]	ns	na
zgony	20 (4)	11 (2)	1,80 [0,87; 3,73]	ns	0,02 [-0,003; 0,04]	ns	na

Tab. 36. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania progresji zmian wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, I analiza okresowa.

Punkt końcowy	ABI+PRE, n/N (%)	PLA+PRE, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
progresja zmian docelowych	11*/220** (4,9)	22*/218** (10,0)	0,50 [0,25; 0,997]	0,05	-0,05 [-0,10; -0,002]	0,04	20 [10; 611]
progresja zmian innych niż docelowe	14*/220** (6,4)	27*/218** (12,2)	0,51 [0,28; 0,95]	0,03	-0,06 [-0,11; -0,01]	0,03	17 [9; 171]
progresja nowych zmian innych niż docelowe	6*/220** (2,6)	11*/218** (5,0)	0,54 [0,20; 1,44]	ns	-0,02 [-0,06; 0,01]	ns	na
progresja dotychczasowych zmian innych niż docelowe	8*/220** (3,8)	16*/218** (7,2)	0,50 [0,22; 1,13]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na
progresja nowych zmian	24*/220** (11,0)	27*/218** (12,5)	0,88 [0,53; 1,48]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na

RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

* obliczenia własne; ** odpowiedzi wg kryteriów RECIST oceniono u pacjentów z mierzalną chorobą wyjściową.

5.2.1.2 Przeżycie całkowite (OS)

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w porównaniu z prednizonem o 19% (HR=0,81 [95% CI: 0,70; 0,93], p=0,0033). Zgodnie z wynikami analizy eliminującej efekt zmiany terapii z placebo na abirateron po odśledzeniu badania, abirateron redukowało ryzyko wystąpienia zgonu o 26% (HR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,88]). Wyniki analizy końcowej wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (34,7 mies. vs 30,3 mies.).

W ramach II i III analizy okresowej stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem powodowało niższe ryzyko zgonu w porównaniu z prednizonem o odpowiednio 25% (HR=0,75 [95% CI: 0,61; 0,93], p=0,01) i 21% (HR=0,79 [95% CI: 0,66; 0,95, p=0,0151], co wskazuje na silny trend w kierunku poprawy przeżywalności podczas terapii abirateronem, jednak predefiniowany poziom istotności statystycznej (p=0,0005 dla II analizy okresowej i p=0,0035 dla III analizy okresowej) nie został osiągnięty. Wyniki wskazywały na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (35,3 mies. vs 30,1 mies.).

Tab. 37. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej.

Analiza okresowa	ABI+PRE, n=546 mediana [95% CI], mies.	PLA+PRE, n=542 mediana [95% CI], mies.	HR [95% CI]	p
I	NR	NR	1,08 [0,73; 1,61]	0,69
II	no	27,2	0,75 [0,61; 0,93]	0,0097
III	35,3	30,1	0,79 [0,66; 0,95]	0,0151
K	34,7 [32,7; 36,8]	30,3 [28,7; 33,3]	0,81 (0,70; 0,93]	0,0033
K*	NR	NR	0,74 [0,60; 0,88]	NR

no – nie osiągnięto; NR – nie raportowano.

* iteracyjne oszacowanie parametru (ang. *iterative parameter estimate*, IPE) w celu wyeliminowania efektu zmiany terapii z placebo na abirateron po odśledzeniu badania.

Ryc. 5. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej (analiza końcowa).

predni
Placebo
predni

Poprawę przeżycia całkowitego (OS) w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu potwierdzono w wieloczynnikowej analizie *post hoc* – patrz tabela poniżej. Wyjściowy poziom PSA, LDH, ALK-P i hemoglobiny, przerzuty do kości oraz wiek stanowiły istotne czynniki prognostyczne.

Tab. 38. Analiza wieloczynnikowa *post hoc* - przeżycie całkowite (OS).

Parametr	III analiza okresowa		Analiza końcowa	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
leczenie (ABI+PRE vs PLA+PRE)	0,74 [0,61; 0,89]	0,0017	0,79 [0,68; 0,91]	0,0013
wynik wg skali ECOG (1 vs 0)	1,17 [0,94; 1,45]	0,2	1,11 [0,94; 1,32]	0,23
log (wyjściowy poziom PSA, ng/ml)	1,18 [1,10; 1,27]	<0,0001	1,14 [1,08; 1,20]	<0,0001
log (wyjściowy poziom LDH, IU/l)	3,07 [2,11; 4,48]	<0,0001	2,42 [1,76; 3,31]	<0,0001
log (wyjściowy poziom ALK-P, IU/l)	1,33 [1,14; 1,56]	0,0003	1,42 [1,26; 1,61]	<0,0001
wyjściowy poziom hemoglobiny, g/dl	0,92 [0,85; 0,99]	0,02	0,90 [0,85; 0,96]	<0,0001
przerzuty do kości tylko na początku badania (tak vs nie)	0,69 [0,57; 0,85]	0,0003	0,78 [0,67; 0,90]	0,001
wiek	1,02 [1,01; 1,03]	0,0006	1,01 [1,00; 1,02]	0,0069

ALK-P – fosfataza alkaliczna (zasadowa); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*).

Wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu było istotne statystycznie w łącznej populacji chorych oraz w następujących subpopulacjach chorych:

- wyjściowy stopień sprawności 0 wg ECOG,
- wyjściowy BPI-SF 0-1 punktów,
- przerzuty do kości tylko na początku badania,
- przerzuty do kości nie tylko na początku badania,
- pacjenci w wieku ≥ 65 lat,
- wyjściowe PSA \leq mediana,
- wyjściowe LDH $>$ mediana,
- wyjściowe ALK-P \leq mediana,
- pacjenci z Ameryki Północnej.

Zgon występował istotnie statystycznie częściej w grupie prednizonu w porównaniu do grupy abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w łącznej populacji chorych oraz w subpopulacjach wskazanych powyżej z wyjątkiem pacjentów z przerzutami do kości tylko na początku badania.

Tab. 39. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa.

Punkt końcowy	ABI+PRE mediana, mies.	PLA+PRE, mediana, mies.	HR [95% CI]
pacjenci łącznie	34,7 [32,7; 36,8]	30,3 [28,7; 33,3]	0,81 [0,70; 0,93]
wyjściowy stopień sprawności 0 wg ECOG	35,4 [33,7; 39,0]	32,0 [29,9; 35,0]	0,79 [0,66; 0,93]
wyjściowy stopień sprawności 1 wg ECOG	27,9 [24,6; 34,4]	26,4 [22,3; 30,5]	0,87 [0,65; 1,16]
wyjściowy BPI-SF 0-1	38,1 [35,0; 41,9]	33,4 [30,1; 37,3]	0,77 [0,64; 0,93]
wyjściowy BPI-SF 2-3	26,4 [24,4; 28,8]	27,4 [22,8; 30,9]	0,97 [0,75; 1,27]
przerzuty do kości tylko na początku badania	38,9 [34,9; 45,2]	34,1 [30,1; 39,1]	0,78 [0,62; 0,97]
przerzuty do kości nie tylko na początku badania	31,6 [27,8; 34,5]	29,0 [26,0; 30,9]	0,83 [0,69; 1,00]
pacjenci w wieku < 65 lat	34,5 [31,5; 41,7]	30,2 [27,9; 36,9]	0,78 [0,59; 1,03]
pacjenci w wieku ≥ 65 lat	34,7 [31,2; 36,8]	30,8 [27,3; 33,6]	0,81 [0,69; 0,96]
pacjenci w wieku ≥ 75 lat	29,3 [26,1; 34,5]	25,9 [21,4; 30,0]	0,79 [0,61; 1,10]
wyjściowe PSA > mediana	28,5 [26,4; 32,5]	25,8 [23,1; 28,4]	0,86 [0,71; 1,04]
wyjściowe PSA ≤ mediana	43,1 [36,7; 50,0]	34,4 [31,2; 38,4]	0,72 [0,58; 0,90]
wyjściowe LDH > mediana	31,2 [27,3; 34,3]	24,8 [21,5; 28,6]	0,74 [0,61; 0,90]
wyjściowe LDH ≤ mediana	38,3 [34,5; 44,2]	35,8 [32,7; 38,8]	0,85 [0,69; 1,05]
wyjściowe ALK-P > mediana	28,6 [26,4; 32,3]	26,8 [23,2; 31,7]	0,92 [0,76; 1,11]
wyjściowe ALK-P ≤ mediana	44,5 [37,4; 50,4]	33,2 [30,0; 37,6]	0,68 [0,55; 0,85]
pacjenci z Ameryki Północnej	37,0 [33,5; 40,6]	31,2 [28,7; 34,9]	0,74 [0,61; 0,91]
pacjenci spoza Ameryki Północnej	33,2 [28,5; 35,4]	30,1 [27,2; 33,6]	0,90 [0,73; 1,11]

ALK-P – fosfataza alkaliczna (zasadowa); BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*).

Tab. 40. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa.

Punkt końcowy	ABI+PRE, n/N (%)	PLA+PRE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
pacjenci łącznie	354/546 (65)	387/542 (71)	0,91 [0,84; 0,99]	0,02	-0,07 [-0,12; -0,01]	0,02	16 [9; 96]
wyjściowy stopień sprawności 0 wg ECOG	261/416	292/414	0,89 [0,81; 0,98]	0,02	-0,08 [-0,14; -0,01]	0,02	13 [8; 72]
wyjściowy stopień sprawności 1 wg ECOG	93/130	95/128	0,96 [0,83; 1,12]	ns	-0,03 [-0,14; 0,08]	ns	na
wyjściowy BPI-SF 0-1	223/370	233/346	0,90 [0,80; 0,9997]	0,05	-0,07 [-0,14; -0,001]	0,05	15 [8; 1969]
wyjściowy BPI-SF 2-3	100/129	120/147	0,95 [0,84; 1,07]	ns	-0,04 [-0,14; 0,05]	ns	na
przerzuty do kości tylko na początku	147/238	162/241	0,92 [0,80; 1,05]	ns	-0,05 [-0,14; 0,03]	ns	na
przerzuty do kości nie tylko na początku	207/308	225/301	0,90 [0,81; 0,996]	0,04	-0,08 [-0,15; -0,004]	0,04	14 [7; 277]
pacjenci w wieku < 65 lat	89/135	111/155	0,92 [0,79; 1,08]	ns	-0,06 [-0,16; 0,05]	ns	na
pacjenci w wieku ≥ 65 lat	265/411	276/387	0,90 [0,82; 0,99]	0,04	-0,07 [-0,13; -0,004]	0,04	15 [8; 262]
pacjenci w wieku ≥ 75 lat	125/185	125/165	0,89 [0,78; 1,02]	ns	-0,08 [-0,18; 0,01]	ns	na
wyjściowe PSA > mediana	208/282	206/260	0,93 [0,85; 1,02]	ns	-0,05 [-0,13; 0,02]	ns	na
wyjściowe PSA ≤ mediana	146/264	181/282	0,86 [0,75; 0,99]	0,04	-0,09 [-0,17; -0,01]	0,03	12 [6; 148]
wyjściowe LDH > mediana	192/278	203/259	0,88 [0,80; 0,98]	0,01	-0,09 [-0,17; -0,02]	0,01	11 [6; 53]
wyjściowe LDH ≤ mediana	162/268	184/283	0,93 [0,82; 1,06]	ns	-0,05 [-0,13; 0,04]	ns	na
wyjściowe ALK-P > mediana	211/279	201/256	0,96 [0,88; 1,06]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
wyjściowe ALK-P ≤ mediana	143/267	186/286	0,82 [0,72; 0,95]	0,007	-0,11 [-0,20; -0,03]	0,006	9 [6; 31]
pacjenci z Ameryki Północnej	184/297	198/275	0,86 [0,77; 0,97]	0,01	-0,10 [-0,18; -0,02]	0,01	10 [6; 42]
pacjenci spoza Ameryki Północnej	170/249	189/267	0,96 [0,86; 1,08]	ns	-0,03 [-0,10; 0,05]	ns	na

ALK-P – fosfataza alkaliczna (zasadowa); BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory–Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*).

Tab. 41. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych, II i III analiza okresowa.

Punkt końcowy	II analiza okresowa			III analiza okresowa		
	ABI+PRE mediana, mies.	PLA+PRE, mediana, mies.	HR [95% CI]	ABI+PRE mediana, mies.	PLA+PRE, mediana, mies.	HR [95% CI]
pacjenci łącznie	no	27,2	0,75 [0,61; 0,93]	35,3	30,1	0,79 [0,66; 0,95]
wyjściowy stopień sprawności 0 wg ECOG	no	27,2	0,71 [0,55; 0,92]	35,3	30,3	0,76 [0,60; 0,95]
wyjściowy stopień sprawności 1 wg ECOG	no	26,4	0,86 [0,58; 1,28]	28,3	26,4	0,89 [0,62; 1,26]
wyjściowy BPI-SF 0-1	no	27,2	0,71 [0,54; 0,94]	35,3	31,0	0,74 [0,57; 0,94]
wyjściowy BPI-SF 2-3	25,5	no	0,87 [0,59; 1,29]	26,4	27,0	0,94 [0,68; 1,31]
przerzuty do kości tylko na początku badania	no	27,2	0,68 [0,48; 0,96]	35,3	31,0	0,70 [0,51; 0,95]
przerzuty do kości nie tylko na początku badania	no	27,5	0,81 [0,61; 1,06]	30,2	30,0	0,86 [0,68; 1,10]
pacjenci w wieku < 65 lat	no	no	0,80 [0,51; 1,24]	35,3	34,1	0,82 [0,56; 1,20]
pacjenci w wieku ≥ 65 lat	no	26,4	0,73 [0,57; 0,94]	no	30,1	0,78 [0,63; 0,97]
pacjenci w wieku ≥ 75 lat	no	23,8	0,71 [0,51; 1,00]	28,6	25,6	0,74 [0,55; 1,00]
wyjściowe PSA > mediana	26,9	23,8	0,72 [0,43; 0,94]	28,6	25,7	0,78 [0,61; 0,99]
wyjściowe PSA ≤ mediana	no	no	0,77 [0,38; 1,09]	35,3	33,2	0,78 [0,58; 1,06]
wyjściowe LDH > mediana	no	23,6	0,69 [0,53; 0,91]	no	24,3	0,68 [0,53; 0,87]
wyjściowe LDH ≤ mediana	no	27,5	0,79 [0,55; 1,12]	35,3	34,7	0,93 [0,69; 1,24]
wyjściowe ALK-P > mediana	no	23,6	0,79 [0,60; 1,04]	27,8	26,6	0,86 [0,67; 1,10]
wyjściowe ALK-P ≤ mediana	no	27,5	0,66 [0,46; 0,94]	no	31,0	0,67 [0,50; 0,91]
pacjenci z Ameryki Północnej	no	27,2	0,66 [0,49; 0,88]	35,3	30,2	0,72 [0,55; 0,94]
pacjenci spoza Ameryki Północnej	no	no	0,89 [0,65; 1,22]	no	30,3	0,89 [0,68; 1,17]

ALK-P – fosfataza alkaliczna (zasadowa); BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory–Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*).

Tab. 42. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, II i III analiza okresowa.

Punkt końcowy	ABI+PRE, n/N (%)	PLA+PRE, n/N (%)	RR [95% CI]	p	RD [95% CI]	p	NNT [95% CI]
II analiza okresowa							
pacjenci łącznie	147/546 (27)	186/542 (34)	0,78 [0,65; 0,94]	0,008	-0,07 [-0,13; -0,02]	0,008	14 [8; 52]
III analiza okresowa							
pacjenci łącznie	200/546 (37)	234/542 (43)	0,85 [0,73; 0,98]	0,03	-0,07 [-0,12; -0,01]	0,03	16 [9; 136]
wyjściowy stopień sprawności 0 wg ECOG	139/416 (33)	171/414 (41)	0,81 [0,68; 0,97]	0,02	-0,08 [-0,14; -0,01]	0,02	13 [7; 76]
wyjściowy stopień sprawności 1 wg ECOG	61/130 (47)	63/128 (49)	0,95 [0,74; 1,23]	ns	-0,02 [-0,14; 0,10]	ns	na
wyjściowy BPI-SF 0-1	117/370 (32)	136/346 (39)	0,80 [0,66; 0,98]	0,03	-0,08 [-0,15; -0,01]	0,03	14 [7; 146]
wyjściowy BPI-SF 2-3	65/129 (50)	78/147 (53)	0,95 [0,76; 1,19]	ns	-0,03 [-0,14; 0,09]	ns	na
przerzuty do kości tylko na początku	72/238 (30)	93/241 (39)	0,78 [0,61; 1,01]	ns	-0,08 [-0,17; 0,001]	0,05	na
przerzuty do kości nie tylko na początku	128/308 (42)	141/301 (47)	0,89 [0,74; 1,06]	ns	-0,05 [-0,13; 0,03]	ns	na
pacjenci w wieku < 65 lat	48/135 (36)	60/155 (39)	0,92 [0,68; 1,24]	ns	-0,03 [-0,14; 0,08]	ns	na
pacjenci w wieku ≥ 65 lat	152/411 (37)	174/387 (45)	0,82 [0,70; 0,97]	0,02	-0,08 [-0,15; -0,01]	0,02	13 [7; 86]
pacjenci w wieku ≥ 75 lat	80/185 (43)	90/165 (55)	0,79 [0,64; 0,98]	0,04	-0,11 [-0,22; -0,01]	0,03	9 [5; 115]
wyjściowe PSA > mediana	124/282 (44)	140/260 (54)	0,82 [0,69; 0,97]	0,02	-0,10 [-0,18; -0,01]	0,02	11 [6; 68]
wyjściowe PSA ≤ mediana	76/264 (29)	94/282 (33)	0,86 [0,67; 1,11]	ns	-0,05 [-0,12; 0,03]	ns	na
wyjściowe LDH > mediana	114/278 (41)	139/259 (54)	0,76 [0,64; 0,92]	0,004	-0,13 [-0,21; -0,04]	0,003	8 [5; 24]
wyjściowe LDH ≤ mediana	86/268 (32)	95/283 (34)	0,96 [0,75; 1,21]	ns	-0,01 [-0,09; 0,06]	ns	na
wyjściowe ALK-P > mediana	127/279 (46)	128/256 (50)	0,91 [0,76; 1,09]	ns	-0,04 [-0,13; 0,04]	ns	na
wyjściowe ALK-P ≤ mediana	73/267 (27)	106/286 (37)	0,74 [0,58; 0,94]	0,02	-0,10 [-0,17; -0,02]	0,01	11 [6; 51]
pacjenci z Ameryki Północnej	104/297 (35)	120/275 (44)	0,80 [0,65; 0,99]	0,04	-0,09 [-0,17; -0,01]	0,03	12 [7; 159]
pacjenci spoza Ameryki Północnej	96/249 (39)	114/267 (43)	0,90 [0,73; 1,11]	ns	-0,04 [-0,13; 0,04]	ns	na

ALK-P – fosfataza alkaliczna (zasadowa); BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory–Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH – dehydrogenaza mleczanowa; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*).

5.2.2 Drugorzędowe punkty końcowe

W ramach analizy końcowej w grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu wyniki badania wskazują na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do:

- zastosowania opiatów w bólu nowotworowym (o 10 mies.; HR=0,72 [95% CI: 0,61; 0,85], p<0,0001);
- rozpoczęcia chemioterapii (o 9,5 mies.; HR=0,71 [95% CI: 0,61; 0,83], p<0,0001);
- pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG (o 1,4 mies.; HR=0,83 [95% CI: 0,74; 0,95], p=0,0049);
- wystąpienia progresji PSA (o 5,5 mies.; HR=0,65 [95% CI: 0,56; 0,75], p<0,0001).

Tab. 43. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - drugorzędowe punkty końcowe w populacji ogólnej.

Czas do:	Okres	Mediana [95% CI], mies.		HR [95% CI]	p
		ABI+PRE, n=546	PLA+PRE, n=542		
zastosowania opiatów w bólu nowotworowym	II	no	23,7	0,69 [0,57; 0,83]	<0,001
	III	no	23,7	0,71 [0,59; 0,85]	0,0002
	K	33,4 [30,2; 39,8]	23,4 [20,3; 27,5]	0,72 [0,61; 0,85]	<0,0001
rozpoczęcia chemioterapii	II	25,2	16,8	0,58 [0,49; 0,69]	<0,001
	III	26,5	16,8	0,61 [0,51; 0,72]	<0,0001
	K*	26,5	17,0	0,71 [0,61; 0,83]	<0,0001
pogorszenia sprawności o ≥ 1 punkt wg ECOG	II	12,3	10,9	0,82 [0,71; 0,94]	0,005
	III	12,3	10,9	0,83 [0,72; 0,94]	0,005
	K*	12,3	10,9	0,83 [0,74; 0,95]	0,0049
progresji PSA	II	11,1	5,6	0,49 [0,42; 0,57]	<0,001
	III	11,1	5,6	0,50 [0,43; 0,58]	<0,0001
	K*	11,1	5,6	0,65 [0,56; 0,75]	<0,0001

ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; no - nie osiągnięto; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*).

* wartości odczytane z wykresów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

5.2.3 Odpowiedź na leczenie

Odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) niepotwierdzoną istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (RR=1,80 [95% CI: 1,60; 2,04], p<0,00001, RD=0,30 [95% CI: 0,25; 0,36], p<0,00001, NNT_{49,2 mies.}=4 [95% CI: 3; 5]).

Odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) potwierdzoną istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (RR=1,88 [95% CI: 1,65; 2,15], $p < 0,00001$, RD=0,30 [95% CI: 0,24; 0,36], $p < 0,00001$, NNT_{49,2 \text{ mies.}}}=4 [95% CI: 3; 5]).

Odpowiedź obiektywna wg kryteriów RECIST występowała istotnie statystycznie częściej w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (RR=2,27 [95% CI: 1,59; 3,25], $p < 0,00001$, RD=0,20 [95% CI: 0,12; 0,28], $p < 0,00001$, NNT_{22,2 \text{ mies.}}}=6 [95% CI: 4; 9]).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w odniesieniu do częstości występowania choroby stabilnej wg kryteriów RECIST.

Tab. 44. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej.

Punkt końcowy	ABI+PRE, n/N (%)	PLA+PRE, n/N (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Odpowiedź PSA (≥50% spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) niepotwierdzona							
II analiza okresowa	339*/546 (62)	130*/542 (24)	2,59 [2,20; 3,05]	<0,00001	0,38 [0,33; 0,44]	<0,00001	3 [3; 4]
III analiza okresowa	374/546 (68)	156/542 (29)	2,38 [2,06; 2,75]	<0,00001	0,40 [0,34; 0,45]	<0,00001	3 [3; 3]
analiza końcowa***	374/546 (68)	206/542 (38)	1,80 [1,60; 2,04]	<0,00001	0,30 [0,25; 0,36]	<0,00001	4 [3; 5]
Odpowiedź PSA (≥50% spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) potwierdzona							
III analiza okresowa***	349/546 (64)	141/542 (26)	2,46 [2,10; 2,87]	<0,00001	0,38 [0,32; 0,43]	<0,00001	3 [3; 4]
analiza końcowa***	349/546 (64)	184/542 (34)	1,88 [1,65; 2,15]	<0,00001	0,30 [0,24; 0,36]	<0,00001	4 [3; 5]
Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST (II analiza okresowa)							
odpowiedź obiektywna	78*/220** (36)	34*/218** (16)	2,27 [1,59; 3,25]	<0,00001	0,20 [0,12; 0,28]	<0,00001	6 [4; 9]
choroba stabilna	134*/220** (61)	150*/218** (69)	0,89 [0,77; 1,02]	ns	-0,08 [-0,17; 0,01]	ns	na

PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*.

* obliczenia własne; ** odpowiedzi wg kryteriów RECIST oceniono u pacjentów z mierzalną chorobą wyjściową; *** wartości odczytane z wykresów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

5.2.4 Punkty końcowe ocenione przez pacjentów

5.2.4.1 Czas do progresji bólu wg BPI-SF

W grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji nasilenia najgorszego bólu w 25 percentyli (14,8 vs 12,0 mies., HR=0,78 [95%CI: 0,61; 1,00], p=0,045) oraz bólu wpływającego na codzienną aktywność w porównaniu do grupy prednizonu (10,3 vs 7,4 mies., HR=0,80 [95% CI: 0,68; 0,93], p=0,005).

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w zakresie czasu do progresji średniego nasilenia bólu, nasilenia najgorszego bólu oraz potwierdzonej progresji bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym.

W przypadku użycia zasady wzrostu 2-punktowego obserwowano redukcję ryzyka progresji średniego nasilenia bólu i nasilenia najgorszego bólu w grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (odpowiednio: HR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,91], p=0,0107 oraz HR=0,77 [95% CI: 0,61; 0,98], p=0,0357; mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup).

Tab. 45. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – czas do progresji bólu wg BPI-SF w populacji ogólnej.

Czas do progresji:	Analiza okresowa	Mediana [zakres], mies.		HR [95% CI]	p
		ABI+PRE, n=546	PLA+PRE, n=542		
średniego nasilenia bólu	II	26,7 [19,3; no]	18,4 [14,9; no]	0,82 [0,67; 1,00]	0,049
	III	26,7	18,4	0,83 [0,68; 1,01]	0,061
średniego nasilenia bólu przy użyciu zasady wzrostu 2-punktowego	III*	no	no	0,66 [0,49; 0,91]	0,0107
nasilenia najgorszego bólu	II	26,7 [19,4; no]	19,4 [16,6; no]	0,85 [0,69; 1,04]	0,109
	III	25,8	20,3	0,85 [0,69; 1,04]	0,113
nasilenia najgorszego bólu przy użyciu zasady wzrostu 2-punktowego	III*	no	no	0,77 [0,61; 0,98]	0,0357
nasilenia najgorszego bólu w 25 percentyli	II	14,8 [11,9; 18,4]	12,0 [9,3; 14,8]	0,78 [0,61; 1,00]	0,045
ból wpływającego na codzienną aktywność	II	10,3 [9,3; 13,0]	7,4 [6,4; 8,6]	0,79 [0,67; 0,93]	0,005
	III	10,3	7,4	0,80 [0,68; 0,93]	0,005
ból wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym (potwierdzony)	III*	no	no	0,95 [0,76; 1,19]	0,6547

BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*); no – nie osiągnięto.

5.2.4.2 Czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem spowodowało istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia wyniku kwestionariusza FACT-P, wyniku kwestionariusza FACT-G, skali specyficznej dla raka gruczołu krokowego (PCS) oraz wyniku TOI w porównaniu do prednizonu. Podobnie, czas do pogorszenia wyniku skali dotyczącej stanu fizycznego, stanu emocjonalnego oraz funkcjonowania w życiu codziennym był istotnie statystycznie dłuższy w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE. Jedynie w przypadku skali dotyczącej życia towarzyskiego/rodzinnego nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE.

Tab. 46. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – pogorszenie stanu funkcjonalności wg FACT-P w populacji ogólnej.

Czas do pogorszenia:	Analiza okresowa	Mediana [zakres], mies. ABI+PRE, n=546	Mediana [zakres], mies. PLA+PRE, n=542	HR [95% CI]	p
wyniku FACT-P	II	12,7 [11,1; 14,0]	8,3 [7,4; 10,6]	0,78 [0,66; 0,92]	0,0028
	III	12,7	8,3	0,79 [0,67; 0,93]	0,005
wyniku FACT-G	II	16,6 [13,9; 19,4]	11,1 [8,5; 14,8]	0,76 [0,63; 0,91]	0,0023
	III	16,6	11,1	0,76 [0,64; 0,91]	0,002
wyniku PCS	II	11,1 [8,6; 13,8]	5,8 [5,5; 8,3]	0,70 [0,60; 0,83]	<0,0001
	III	11,1	5,8	0,72 [0,61; 0,84]	<0,0001
wyniku TOI	II	13,9 [12,0; 16,5]	9,3 [8,3; 11,1]	0,75 [0,63; 0,88]	0,0006
	III	13,9	9,3	0,77 [0,65; 0,91]	0,002
stanu fizycznego	II	14,8 [13,6; 16,8]	11,1 [9,1; 13,8]	0,76 [0,64; 0,90]	0,002
	III	14,8	11,1	0,76 [0,64; 0,91]	0,002
życia towarzyskiego/rodzinnego	II	18,4 [13,8; no]	16,6 [11,1; no]	0,94 [0,78; 1,14]	0,5283
	III	18,4	16,6	0,95 [0,78; 1,15]	0,577
stanu emocjonalnego	II	22,1 [17,4; no]	14,2 [13,3; 19,5]	0,71 [0,59; 0,87]	0,0008
	III	22,5	14,2	0,73 [0,61; 0,89]	0,002
funkcjonowania w życiu codziennym	II	13,3 [11,0; 15,7]	8,4 [7,4; 10,1]	0,76 [0,64; 0,90]	0,0012
	III	13,3	8,4	0,77 [0,65; 0,91]	0,002

no – nie osiągnięto; FACT-P – *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; FACT-G – *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*; PCS – skala specyficzna dla raka gruczołu krokowego (*Prostate Cancer Subscale*); TOI – *Trial Outcome Index*;

FACT-P = FACT-G + PCS; FACT-G = stan fizyczny + życie towarzyskie/rodzinne + stan emocjonalny + funkcjonowanie w życiu codziennym; TOI = PCS + stan fizyczny + funkcjonowanie w życiu codziennym.

5.2.5 Pozostałe punkty końcowe

5.2.5.1 Przeżycie po progresji choroby (PPS)

Przeżycie po progresji choroby (PPS) było istotnie statystycznie dłuższe w grupie pacjentów przyjmujących prednizon w porównaniu do grupy leczonej abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (o 2,3 mies.; HR=1,17 [95% CI: 1,01; 1,35], p=0,0321).

Tab. 47. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - przeżycie po progresji choroby (PPS) w populacji ogólnej.

Analiza	ABI+PRE, mediana*	PLA+PRE, mediana*	HR [95% CI]	p
III	18,0	20,3	1,26 [1,04; 1,53]	0,0164
K	19,4	21,7	1,17 [1,01; 1,35]	0,0321

* wartości odczytane z wykresów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

5.2.5.2 Czas leczenia

Czas leczenia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy leczonej prednizonem (o 5,5 mies.; HR=0,52 [95% CI: 0,46; 0,59], p<0,0001).

Tab. 48. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - czas leczenia w populacji ogólnej.

Analiza	ABI+PRE, mediana*	PLA+PRE, mediana*	HR [95% CI]	p
III	13,9	8,4	0,59 [0,52; 0,67]	<0,0001
K	13,8	8,3	0,52 [0,46; 0,59]	<0,0001

* wartości odczytane z wykresów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

6 Analiza kliniczna – ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie w porównaniu do prednizonu przedstawiono na podstawie 1 opublikowanego randomizowanego badania klinicznego COU-AA-302.

Wyniki dla subpopulacji obejmującej chorych ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona przedstawiono w oparciu o dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

Zestawienie działań niepożądanych wskazanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.² Zgodnie z ChPL, abirateron jest dodatkowo monitorowany, co umożliwi szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie – osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.¹⁴

Nie odnaleziono specjalnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania abirateronu wydanych przez *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)* lub Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).^{22,23,24} Informacje na temat nowych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych abirateronem w ramach badań klinicznych lub w rzeczywistej praktyce klinicznej są na bieżąco aktualizowane zarówno przez FDA (patrz tabela poniżej), jak i EMA (patrz ChPL¹⁴).

Tab. 49. Aktualizacje FDA dotyczące bezpieczeństwa abirateronu.²⁵

Data	Aktualizacja
05.2015	działania niepożądane, doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu: dodano zaburzenia mięśni i tkanki łącznej: miopatia, w tym rabdomioliza
01.2015	interakcje z innymi lekami: pacjentów przyjmujących jednocześnie abirateron i substraty CYP2C8 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pioglitazon) należy ściśle monitorować pod kątem objawów toksyczności
05.2014	działania niepożądane, doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu: dodano nieinfekcyjne zapalenie płuc
12.2012	przeciwwskazania: abirateron podawany kobietom w ciąży może spowodować uszkodzenie płodu, abirateron nie jest wskazany do stosowania u kobiet
12.2012	ostrzeżenia i środki ostrożności: dodano możliwość wystąpienia nadciśnienia, hipokaliemii i zatrzymania płynów, jako wynik wzrostu poziomu mineralokortykoidów; w dwóch badaniach RCT obserwowano wystąpienie niewydolności kory nadnerczy u 0,5% pacjentów w grupie abirateronu vs 0,2% pacjentów w grupie placebo, a także wzrostu ALT lub AST 3/4 stopnia ($\geq 5 \times$ GGN) u 4% pacjentów przyjmujących abirateron, zwykle podczas pierwszych 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia

Data	Aktualizacja
12.2012	należy unikać podawania abirateronu z substratami CYP2D6, które mają niski indeks terapeutyczny; w przypadku braku możliwości zastosowania leczenia alternatywnego zalecana jest ostrożność i rozważenie redukcji dawki substratu CYP2D6
09.2012	interakcje z innymi lekami: należy unikać jednoczesnego podawania abirateronu i substratów CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. tiorydazyna); jeśli nie można zastosować alternatywnej metody leczenia, należy zachować ostrożność oraz rozważyć zmniejszenie dawki substratu CYP2D6
07.2012	działania niepożądane: dodano złamania

ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGN – górna granica normy.

W badaniu COU-AA-302 oceniano następujące punkty końcowe związane z bezpieczeństwem ocenianych terapii:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- ciężkie zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu,
- inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem.

W badaniu COU-AA-302 uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 082 chorych, z czego 542 chorych przyjmowało abirateron w skojarzeniu z prednizonem, natomiast 540 – prednizon (populacja ogólna). W ramach populacji docelowej oceniono 207 pacjentów w grupie ABI+PRE i 215 pacjentów w grupie PLA+PRE.

Mediana okresu obserwacji wyniosła 22,2 miesięcy w II analizie okresowej, 27,1 miesięcy w III analizie okresowej i 49,2 miesięcy w analizie końcowej.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono dla następujących populacji pacjentów:

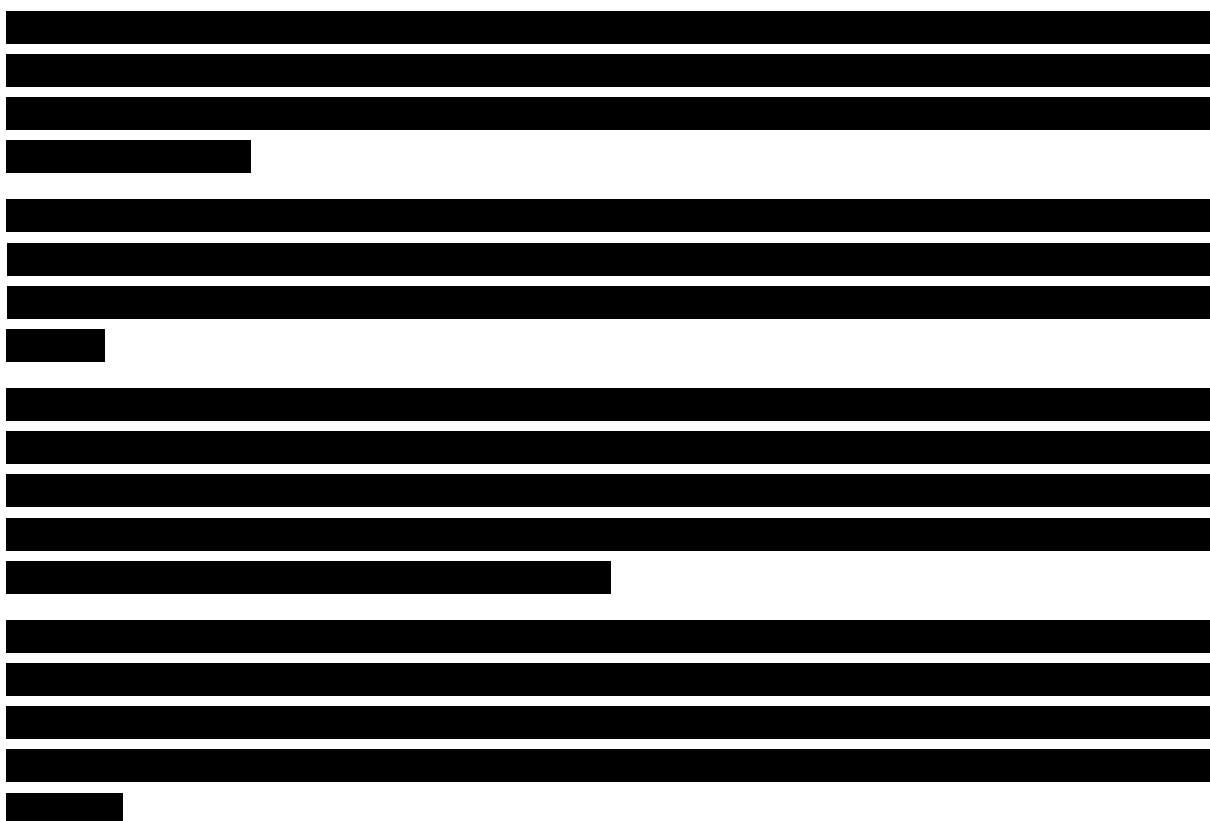
- populacja docelowa zgodna z wnioskowanym wskazaniem - dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona;
- populacja ogólna zgodna z zarejestrowanym wskazaniem - dorośli mężczyźni z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Wyniki dla populacji docelowej dotyczyły analizy końcowej i III analizy okresowej, natomiast dla populacji ogólnej – analizy końcowej oraz I, II i III analizy okresowej.

Wyniki dla analizowanych punktów końcowych przedstawiono w tabelach i na wykresach *forest plot* (patrz aneks 11.1). Analizowano wyniki w ramach dostępnych źródeł danych pierwotnych:

- populacja docelowa – dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę;
- populacja ogólna – dane opublikowane pełnotekstowo zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego piśmiennictwa dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę.

6.1 Populacja docelowa (analiza końcowa)

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

6.2 Populacja ogólna

6.2.1 II analiza okresowa

Zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE.

Wykazano trend w kierunku zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych 3/4 stopnia w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE, jednak wynik RR nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 15\%$ pacjentów w ≥ 1 grupie skurcze mięśni 1-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLA+PRE w porównaniu do ABI+PRE.

Spośród zdarzeń niepożądanych wybranych na podstawie profilu bezpieczeństwa abirateronu w badaniach klinicznych II i III fazy nadciśnienie, wzrost ALT i wzrost AST 1-4 stopnia oraz wzrost ALT, wzrost AST, hepatotoksyczność 3/4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE.

Tab. 52. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej (II analiza okresowa).

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
ZN łącznie	537 (99)	524 (97)	1,02 [1,004; 1,04]	0,02	0,02 [0,004; 0,04]	0,01	49 [27; 250]
ZN 3/4 stopnia	258 (48)	225 (42)	1,14 [0,9999; 1,31]	0,05	0,06 [0,0002; 0,12]	0,05	16 [8; 4701]
ciężkie ZN łącznie	178 (33)	142 (26)	1,25 [1,04; 1,50]	0,02	0,07 [0,01; 0,12]	0,02	15 [8; 89]
ZN prow. do przerw. leczenia	55 (10)	49 (9)	1,12 [0,78; 1,61]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
ZN prow. do modyfikacji dawki lub przerw. leczenia	103 (19)	65 (12)	1,58 [1,19; 2,10]	0,002	0,07 [0,03; 0,11]	0,001	14 [8; 37]
ZN prow. do zgonu*	20 (4)	12 (2)	1,66 [0,82; 3,36]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia toksyczności obserwowane u ≥ 15% pacjentów w ≥ 1 grupie							
zmęczenie	212 (39)	185 (34)	1,14 [0,98; 1,34]	ns	0,05 [-0,01; 0,11]	ns	na
ból pleców	173 (32)	173 (32)	1,00 [0,84; 1,19]	ns	-0,001 [-0,06; 0,05]	ns	na
ból stawów	154 (28)	129 (24)	1,19 [0,97; 1,45]	ns	0,05 [-0,01; 0,10]	ns	na
nudności	120 (22)	118 (22)	1,01 [0,81; 1,27]	ns	0,003 [-0,05; 0,05]	ns	na
zaparcia	125 (23)	103 (19)	1,21 [0,96; 1,52]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
uderzenia gorąca	121 (22)	98 (18)	1,23 [0,97; 1,56]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
biegunka	117 (22)	96 (18)	1,21 [0,95; 1,55]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
ból kości	106 (20)	103 (19)	1,03 [0,80; 1,31]	ns	0,005 [-0,04; 0,05]	ns	na
<u>skurcze mięśni</u>	<u>75 (14)</u>	<u>110 (20)</u>	<u>0,68 [0,52; 0,89]</u>	<u>0,005</u>	<u>-0,07 [-0,11; -0,02]</u>	<u>0,004</u>	<u>na</u>
ból kończyn	90 (17)	85 (16)	1,05 [0,80; 1,38]	ns	0,01 [-0,04; 0,05]	ns	na
kaszel	94 (17)	73 (14)	1,28 [0,97; 1,70]	ns	0,04 [-0,005; 0,08]	ns	na

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia wybrane na podstawie profilu bezpieczeństwa abirateronu w badaniach klinicznych II i III fazy							
zatrzymanie płynów/obrzęk	150 (28)	127 (24)	1,18 [0,96; 1,44]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
hipokaliemia	91 (17)	68 (13)	1,33 [0,997; 1,78]	0,05	0,04 [-0,0001; 0,08]	0,05	na
nadciśnienie	118 (22)	71 (13)	1,66 [1,27; 2,17]	0,0002	0,09 [0,04; 0,13]	0,0002	11 [7; 24]
zaburzenia serca	102 (19)	84 (16)	1,21 [0,93; 1,57]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
- migotanie serca	22 (4)	26 (5)	0,84 [0,48; 1,47]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
wzrost ALT	63 (12)	27 (5)	2,32 [1,51; 3,59]	0,0001	0,07 [0,03; 0,10]	<0,0001	15 [10; 29]
wzrost AST	58 (11)	26 (5)	2,22 [1,42; 3,48]	0,0005	0,06 [0,03; 0,09]	0,0003	16 [11; 36]
Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wybrane na podstawie profilu bezpieczeństwa abirateronu w badaniach klinicznych II i III fazy							
zatrzymanie płynów/obrzęk	4 (<1)	9 (2)	0,44 [0,14; 1,43]	ns	-0,01 [-0,02; 0,004]	ns	na
hipokaliemia	13 (2)	10 (2)	1,30 [0,57; 2,93]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
nadciśnienie	21 (4)	16 (3)	1,31 [0,69; 2,48]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
zaburzenia serca**	31 (6)	18 (3)	1,72 [0,97; 3,03]	ns	0,02 [-0,001; 0,05]	ns	na
- migotanie serca	7 (1)	5 (<1)	1,39 [0,45; 4,37]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
wzrost ALT	29 (5)	4 (<1)	7,22 [2,56; 20,41]	0,0002	0,05 [0,03; 0,07]	<0,00001	21 [15; 38]
wzrost AST	16 (3)	5 (<1)	3,19 [1,18; 8,64]	0,02	0,02 [0,004; 0,04]	0,02	49 [27; 257]
hepatotoksyczność	43 (8)	16 (3)	2,68 [1,53; 4,69]	0,0006	0,05 [0,02; 0,08]	0,0003	20 [13; 43]

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ZN – zdarzenia niepożądane.

* głównie zaburzenia ogólne, w tym progresja choroby, obniżenie zdrowia fizycznego oraz zakażenia, w tym zapalenie płuc i zakażenia dróg oddechowych;

** choroba niedokrwienność serca, zawał mięśnia sercowego, tachyarytmie nadkomorowe, tachyarytmie komorowe, niewydolność serca oraz możliwe objawy arytmii.

6.2.2 III analiza okresowa

Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do modyfikacji dawki lub przerwania leczenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE.

Spośród zdarzeń niepożądanych występujących u $\geq 15\%$ pacjentów w ≥ 1 grupie obrzęk obwodowy, biegunka, nadciśnienie, hipokaliemia 1-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE, natomiast skurcze mięśni 1-4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLA+PRE w porównaniu do ABI+PRE.

Spośród zdarzeń niepożądanych wybranych na podstawie profilu bezpieczeństwa abirateronu w badaniach klinicznych II i III fazy nadciśnienie, hipokaliemia, wzrost ALT i wzrost AST 1-4 stopnia oraz zaburzenia serca, wzrost ALT i wzrost AST 3/4 stopnia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE. Dusznosc 3/4 stopnia również występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE.

Wykazano trend w kierunku zwiększonej częstości występowania kaszlu 1-4 stopnia i niewydolności serca 3/4 stopnia w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE, jednak wyniki RR nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w III analizie okresowej są zbliżone do wyników II analizy okresowej. Zgodnie z wnioskami autorów badania COU-AA-302, wykazano korzystny profil bezpieczeństwa abirateronu, również u chorych przyjmujących lek powyżej 2 lat.

Tab. 53. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej (III analiza okresowa).

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
ZN 1-4 stopnia	538 (99)	524 (97)	1,02 [1,01; 1,04]	0,007	0,02 [0,01; 0,04]	0,006	44 [26; 160]
ZN 3/4 stopnia	267 (49)	235 (44)	1,13 [0,995; 1,29]	ns	0,06 [-0,002; 0,12]	ns	na
ciężkie ZN łącznie	188 (35)	146 (27)	1,28 [1,07; 1,54]	0,007	0,08 [0,02; 0,13]	0,006	13 [7; 46]
ZN prow. do przerw. leczenia	58 (11)	53 (10)	1,09 [0,77; 1,55]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
ZN prow. do modyfikacji dawki lub przerw. leczenia	112 (21)	65 (12)	1,72 [1,30; 2,27]	0,0002	0,09 [0,04; 0,13]	0,0001	11 [7; 23]
ZN prow. do zgonu	21 (4)	16 (3)	1,31 [0,69; 2,48]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
TEAEs związane z leczeniem prow. do zgonu	6 (1)	6 (1)	1,00 [0,32; 3,07]	ns	-0,009 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia toksyczności obserwowane u ≥ 15% pacjentów w ≥ 1 grupie							
zmęczenie	215 (40)	187 (35)	1,15 [0,98; 1,34]	ns	0,05 [-0,01; 0,11]	ns	na
ból pleców	180 (33)	179 (33)	1,00 [0,85; 1,19]	ns	0,001 [-0,06; 0,06]	ns	na
ból stawów	159 (29)	132 (24)	1,20 [0,98; 1,46]	ns	0,05 [-0,004; 0,10]	ns	na
obrzęk obwodowy	141 (26)	113 (21)	1,24 [1,001; 1,54]	0,05	0,05 [0,0005; 0,10]	0,05	19 [9; 2099]
nudności	130 (24)	124 (23)	1,04 [0,84; 1,30]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
zaparcia	128 (24)	110 (20)	1,16 [0,93; 1,45]	ns	0,03 [-0,02; 0,08]	ns	na
uderzenia gorąca	123 (23)	99 (18)	1,24 [0,98; 1,57]	ns	0,04 [-0,004; 0,09]	ns	na
biegunka	127 (23)	98 (18)	1,29 [1,02; 1,63]	0,03	0,05 [0,005; 0,10]	0,03	18 [9; 218]
nadciśnienie	118 (22)	73 (14)	1,61 [1,23; 2,10]	0,0005	0,08 [0,04; 0,13]	0,0003	12 [7; 26]

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
ból kości	113 (21)	103 (19)	1,09 [0,86; 1,39]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
kaszel	98 (18)	74 (14)	1,32 [0,9999; 1,74]	0,05	0,04 [0,0003; 0,09]	0,05	22 [11; 3477]
hipokaliemia	93 (17)	69 (13)	1,34 [1,01; 1,79]	0,04	0,04 [0,001; 0,09]	0,04	22 [11; 725]
ból kończyn	93 (17)	87 (16)	1,07 [0,82; 1,39]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
ból mięśniowo-szkieletowy	88 (16)	81 (15)	1,08 [0,82; 1,43]	ns	0,01 [-0,03; 0,06]	ns	na
bezsenna	79 (15)	62 (12)	1,27 [0,93; 1,73]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
<u>skurcze mięśni</u>	<u>77 (14)</u>	<u>111 (21)</u>	<u>0,69 [0,53; 0,90]</u>	<u>0,006</u>	<u>-0,06 [-0,11; -0,02]</u>	<u>0,006</u>	<u>na</u>
Zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia wybrane na podstawie profilu bezpieczeństwa abirateronu w badaniach klinicznych II i III fazy							
zmęczenie	215 (40)	187 (35)	1,15 [0,98; 1,34]	ns	0,05 [-0,01; 0,11]	ns	na
zatrzymanie płynów	159 (29)	130 (24)	1,22 [0,999; 1,49]	0,05	0,05 [-0,00001; 0,11]	0,05	na
nadciśnienie	118 (22)	73 (14)	1,61 [1,23; 2,10]	0,0005	0,08 [0,04; 0,13]	0,0003	12 [7; 26]
zaburzenia serca	110 (20)	92 (17)	1,19 [0,93; 1,53]	ns	0,03 [-0,01; 0,08]	ns	na
hipokaliemia	93 (17)	69 (13)	1,34 [1,01; 1,79]	0,04	0,04 [0,001; 0,09]	0,04	22 [11; 725]
wzrost ALT	65 (12)	27 (5)	2,40 [1,56; 3,70]	<0,0001	0,07 [0,04; 0,10]	<0,0001	14 [9; 27]
wzrost AST	60 (11)	26 (5)	2,30 [1,47; 3,59]	0,0002	0,06 [0,03; 0,09]	0,0001	15 [10; 32]
hiperglikemia	47 (9)	43 (8)	1,09 [0,73; 1,62]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
wzrost masy ciała	28 (5)	39 (7)	0,72 [0,45; 1,15]	ns	-0,02 [-0,05; 0,01]	ns	na
Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia wybrane na podstawie profilu bezpieczeństwa abirateronu w badaniach klinicznych II i III fazy							
zmęczenie	13 (2)	10 (2)	1,30 [0,57; 2,93]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
zatrzymanie płynów	5 (1)	9 (2)	0,55 [0,19; 1,64]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
nadciśnienie	23 (4)	17 (3)	1,35 [0,73; 2,49]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zaburzenia serca	36 (7)	19 (4)	1,89 [1,10; 3,25]	0,02	0,03 [0,01; 0,06]	0,02	32 [17; 194]
hipokaliemia	14 (3)	10 (2)	1,39 [0,63; 3,11]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
wzrost ALT	30 (6)	4 (1)	7,47 [2,65; 21,07]	0,001	0,05 [0,03; 0,07]	<0,00001	20 [14; 36]
wzrost AST	17 (3)	5 (1)	3,39 [1,26; 9,12]	0,02	0,02 [0,01; 0,04]	0,01	45 [25; 186]
hiperglikemia	14 (3)	11 (2)	1,27 [0,58; 2,77]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
wzrost masy ciała	0 (0)	0 (0)	na	na	na	na	na
Inne zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia							
ból pleców	15 (3)	21 (4)	0,71 [0,37; 1,37]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
duszność	14 (3)	5 (1)	2,79 [1,01; 7,69]	0,05	0,02 [0,001; 0,03]	0,04	60 [31; 1038]
Zaburzenia serca 3/4 stopnia							
arytmie	21 (4)	11 (2)	1,90 [0,93; 3,91]	ns	0,02 [-0,002; 0,04]	ns	na
choroba niedokrwienna serca	11 (2)	8 (1)	1,37 [0,56; 3,38]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
niewydolność serca	6 (1)	0 (0)	12,95 [0,73; 229,35]	ns	0,01 [0,002; 0,02]	0,02	90 [48; 636]
inne powody	(<1)	(<1)	na	na	na	na	na
prow. do przerw. leczenia	(<1)	(<1)	na	na	na	na	na

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ZN – zdarzenia niepożądane.

Zdarzenia niepożądane łącznie 1/2 stopnia występujące w okresie pierwszych 3 miesięcy przyjmowania leku występowały istotnie statystycznie częściej w grupie PLA+PRE w porównaniu do ABI+PRE, natomiast odwrotną zależność obserwowano w przypadku infekcji 3/4 stopnia.

Wykazano trend w kierunku zwiększonej częstości występowania zaburzeń sercowych 1/2 stopnia w okresie 12-15 miesięcy przyjmowania leku w grupie PLA+PRE w porównaniu do ABI+PRE, jednak wynik RD nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w zakresie częstości występowania zmęczenia, hiperglikemii, nadciśnienia, osteoporozy i wzrostu masy ciała w żadnym z analizowanych okresów.

Ryc. 6. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od czasu ekspozycji oraz stopnia toksyczności.



Tab. 54. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane występujące w czasie < 3 miesięcy w populacji ogólnej.

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
1/2 stopnia							
<u>ZN łącznie</u>	<u>369 (68)</u>	<u>405 (75)</u>	<u>0,91 [0,84; 0,98]</u>	<u>0,01</u>	<u>-0,07 [-0,12; -0,02]</u>	<u>0,01</u>	<u>na</u>
zaburzenia sercowe	27 (5)	22 (4)	1,22 [0,71; 2,12]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
zmęczenie	98 (18)	86 (16)	1,14 [0,87; 1,48]	ns	0,02 [-0,02; 0,07]	ns	na
hiperglikemia	11 (2)	22 (4)	0,50 [0,24; 1,02]	ns	-0,02 [-0,04; 0,00002]	0,05	na
nadciśnienie	38 (7)	32 (6)	1,18 [0,75; 1,86]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na
infekcje	76 (14)	81 (15)	0,93 [0,70; 1,25]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
osteoporoza	1-5 (<1)	5 (1)	na	na	na	na	na
wzrost masy ciała	5 (1)	11 (2)	0,45 [0,16; 1,29]	ns	-0,01 [-0,03; 0,003]	ns	na
3/4 stopnia							
ZN łącznie	98 (18)	92 (17)	1,06 [0,82; 1,37]	ns	0,01 [-0,03; 0,06]	ns	na
zaburzenia sercowe	1-5 (<1)	5 (1)	na	na	na	na	na
zmęczenie	1-5 (<1)	1-5 (<1)	na	na	na	na	na
hiperglikemia	5 (1)	1-5 (<1)	na	na	na	na	na
nadciśnienie	5 (1)	11 (2)	0,45 [0,16; 1,29]	ns	-0,01 [-0,03; 0,003]	ns	na
infekcje	16 (3)	5 (1)	3,19 [1,18; 8,64]	0,02	0,02 [0,004; 0,04]	0,02	49 [27; 257]
osteoporoza	0 (0)	1-5 (<1)	na	na	na	na	na
wzrost masy ciała	0 (0)	0 (0)	na	na	na	na	na

ZN – zdarzenia niepożądane.

Tab. 55. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane występujące w czasie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej.

Punkt końcowy	ABI, N=302, n (%)	PLA, N=184, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
1/2 stopnia							
ZN łącznie	187 (62)	120 (65)	0,95 [0,83; 1,09]	ns	-0,03 [-0,12; 0,05]	ns	na
<u>zaburzenia sercowe</u>	<u>9 (3)</u>	<u>13 (7)</u>	<u>0,42 [0,18; 0,97]</u>	<u>0,04</u>	-0,04 [-0,08; 0,001]	0,05	na
zmęczenie	21 (7)	15 (8)	0,85 [0,45; 1,61]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
hiperglikemia	6 (2)	4 (2)	0,91 [0,26; 3,20]	ns	-0,00 [-0,03; 0,02]	ns	na
nadciśnienie	12 (4)	4 (2)	1,83 [0,60; 5,58]	ns	0,02 [-0,01; 0,05]	ns	na
infekcje	42 (14)	20 (11)	1,28 [0,78; 2,11]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na
osteoporoza	1-3 (<1)	4 (2)	na	na	na	na	na
wzrost masy ciała	1-3 (<1)	0 (0)	na	na	na	na	na
3/4 stopnia							
ZN łącznie	30 (10)	20 (11)	0,91 [0,54; 1,56]	ns	-0,01 [-0,07; 0,05]	ns	na
zaburzenia sercowe	3 (1)	2 (1)	0,91 [0,15; 5,42]	ns	-0,001 [-0,02; 0,02]	ns	na
zmęczenie	3 (1)	0 (0)	4,27 [0,22; 82,28]	ns	0,01 [-0,00; 0,02]	ns	na
hiperglikemia	1-3 (<1)	0 (0)	na	na	na	na	na
nadciśnienie	1-3 (<1)	4 (2)	na	na	na	na	na
infekcje	0 (0)	2 (1)	0,12 [0,01; 2,53]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
osteoporoza	1-3 (<1)	0 (0)	na	na	na	na	na
wzrost masy ciała	0 (0)	0 (0)	na	na	na	na	na

ZN - zdarzenia niepożądane.

Tab. 56. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane występujące w czasie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej.

Punkt końcowy	ABI, N=154, n (%)	PLA, N=76, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
1/2 stopnia							
ZN łącznie	88 (57)	40 (53)	1,09 [0,84; 1,40]	ns	0,05 [-0,09; 0,18]	ns	na
zaburzenia sercowe	9 (6)	7 (9)	0,63 [0,25; 1,64]	ns	-0,03 [-0,11; 0,04]	ns	na
zmęczenie	12 (8)	3 (4)	1,97 [0,57; 6,79]	ns	0,04 [-0,02; 0,10]	ns	na
hiperglikemia	2 (1)	1 (1)	0,99 [0,09; 10,71]	ns	-0,0002 [-0,03; 0,03]	ns	na
nadciśnienie	2 (1)	1 (1)	0,99 [0,09; 10,71]	ns	-0,0002 [-0,03; 0,03]	ns	na
infekcje	25 (16)	11 (14)	1,12 [0,58; 2,16]	ns	0,02 [-0,08; 0,12]	ns	na
osteoporoza	5 (3)	3 (4)	0,82 [0,20; 3,35]	ns	-0,01 [-0,06; 0,04]	ns	na
wzrost masy ciała	3 (2)	1 (1)	1,48 [0,16; 14,00]	ns	0,01 [-0,03; 0,04]	ns	na
3/4 stopnia							
ZN łącznie	22 (14)	10 (13)	1,09 [0,54; 2,18]	ns	0,01 [-0,08; 0,11]	ns	na
zaburzenia sercowe	1 (<1)	0 (0)	1,49 [0,06; 36,16]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
zmęczenie	0 (0)	0 (0)	na	na	na	na	na
hiperglikemia	0 (0)	2 (3)	0,10 [0,005; 2,04]	ns	-0,03 [-0,07; 0,01]	ns	na
nadciśnienie	1 (<1)	0 (0)	1,49 [0,06; 36,16]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
infekcje	2 (1)	1 (1)	2,48 [0,12; 51,10]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
osteoporoza	0 (0)	0 (0)	na	na	na	na	na
wzrost masy ciała	0 (0)	0 (0)	na	na	na	na	na

ZN – zdarzenia niepożądane.

6.2.3 Analiza końcowa

Zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i redukcji dawki występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE.

Najczęstszą przyczyną zgonu w grupie abirateronu była progresja choroby (3/542, 1%) oraz ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego, jako objaw progresji klinicznej (3/542, 1%). Żaden zgon nie był związany z przyjmowaniem abirateronu.

Spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zatrzymanie płynów/obrzęk, hipokaliemia, nadciśnienie, zaburzenia serca, wzrost ALT, wzrost AST występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE.

Większość raportowanych zdarzeń niepożądanych było 1-2 stopnia. Spośród zdarzeń niepożądanych 3 stopnia jedynie zaburzenia serca oraz wzrost ALT i AST występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE.

W przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu oraz zdarzeń niepożądanych 4 i 5 stopnia nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Na podstawie wykresów otrzymanych od Wnioskodawcy, biegunka występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE, natomiast odwrotną zależność obserwowano w przypadku złamań.

Nie wykazano żadnych niespodziewanych objawów toksyczności u chorych, którzy zmienili terapię z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem.

Wyniki analizy końcowej są zbliżone do wyników II i III analizy okresowej. Zgodnie z wnioskami autorów badania COU-AA-302, wykazano korzystny profil bezpieczeństwa abirateronu, również u chorych przyjmujących lek powyżej 2 lat.

Tab. 57. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej (analiza końcowa).

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA*, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane ogółem							
ZN łącznie	541 (100)	524 (97)	1,03 [1,01; 1,04]	0,0003	0,03 [0,01; 0,04]	0,0002	35 [23; 76]
ciężkie ZN łącznie	208 (38)	148 (27)	1,40 [1,18; 1,67]	0,0001	0,11 [0,05; 0,17]	0,0001	9 [6; 18]
ZN 3/4 stopnia	290 (54)	236 (44)	1,22 [1,08; 1,39]	0,001	0,10 [0,04; 0,16]	0,001	10 [6; 25]
ZN prow. do przerw. leczenia	69 (13)	52 (10)	1,32 [0,94; 1,86]	ns	0,03 [-0,01; 0,07]	ns	na
ZN związane z leczeniem prow. do przerw. leczenia	35 (7)	23 (4)	1,52 [0,91; 2,53]	ns	0,02 [-0,005; 0,05]	ns	na
ZN prow. do przerw. leczenia i redukcji dawki	31 (6)	8 (2)	3,86 [1,79; 8,32]	0,0006	0,04 [0,02; 0,06]	0,0002	23 [15; 49]
ZN lub objawy toksyczności powodujące redukcję dawki	6 (1)	1 (<1)	5,98 [0,72; 49,49]	ns	0,01 [-0,0003; 0,02]	ns	na
ZN prow. do zgonu	24 (4)	15 (3)	1,59 [0,85; 3,01]	ns	0,02 [-0,01; 0,04]	ns	na
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania							
zatrzymanie płynów/obrzęk	167 (31)	132 (24)	1,26 [1,04; 1,53]	0,02	0,06 [0,01; 0,12]	0,02	15 [8; 95]
hipokaliemia	101 (19)	69 (13)	1,46 [1,10; 1,93]	0,009	0,06 [0,02; 0,10]	0,008	17 [9; 65]
nadciśnienie	129 (24)	74 (14)	1,74 [1,34; 2,25]	<0,0001	0,10 [0,05; 0,15]	<0,0001	9 [6; 18]
zaburzenia serca	126 (23)	96 (18)	1,31 [1,03; 1,66]	0,03	0,05 [0,01; 0,10]	0,03	18 [9; 149]
migotanie przedsionków	31 (6)	27 (5)	1,14 [0,69; 1,89]	ns	0,01 [-0,02; 0,03]	ns	na
wzrost ALT	72 (13)	27 (5)	2,66 [1,74; 4,07]	<0,00001	0,08 [0,05; 0,12]	<0,00001	12 [8; 20]
wzrost AST	65 (12)	26 (5)	2,49 [1,61; 3,86]	<0,0001	0,07 [0,04; 0,10]	<0,0001	13 [9; 25]
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 1-2 stopnia							

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA*, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
zatrzymanie płynów/obrzęk	161 (30)	123 (23)	1,30 [1,07; 1,60]	0,01	0,07 [0,02; 0,12]	0,009	14 [8; 58]
hipokaliemia	87 (16)	59 (11)	1,47 [1,08; 2,00]	0,01	0,05 [0,01; 0,09]	0,01	19 [10; 93]
nadciśnienie	104 (19)	57 (11)	1,82 [1,35; 2,45]	<0,0001	0,09 [0,04; 0,13]	<0,0001	11 [7; 22]
zaburzenia serca	81 (15)	73 (14)	1,11 [0,82; 1,48]	ns	0,01 [-0,03; 0,06]	ns	na
migotanie przedsionków	20 (4)	22 (4)	0,91 [0,50; 1,64]	ns	-0,004 [-0,03; 0,02]	ns	na
wzrost ALT	40 (7)	23 (4)	1,73 [1,05; 2,85]	0,03	0,03 [0,003; 0,06]	0,03	32 [16; 296]
wzrost AST	47 (9)	21 (4)	2,23 [1,35; 3,68]	0,002	0,05 [0,02; 0,08]	0,001	20 [13; 52]
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3 stopnia							
zatrzymanie płynów/obrzęk	6 (1)	8 (1)	0,75 [0,26; 2,14]	ns	-0,004 [-0,02; 0,01]	ns	na
hipokaliemia	12 (2)	10 (2)	1,20 [0,52; 2,74]	ns	0,004 [-0,01; 0,02]	ns	na
nadciśnienie	25 (5)	17 (3)	1,47 [0,80; 2,68]	ns	0,01 [-0,01; 0,04]	ns	na
zaburzenia serca	35 (6)	17 (3)	2,05 [1,16; 3,62]	0,01	0,03 [0,01; 0,06]	0,01	30 [17; 129]
migotanie przedsionków	8 (1)	5 (<1)	1,59 [0,52; 4,84]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
wzrost ALT	28 (5)	3 (<1)	9,30 [2,84; 30,40]	0,0002	0,05 [0,03; 0,07]	<0,00001	21 [15; 37]
wzrost AST	18 (3)	5 (<1)	3,59 [1,34; 9,59]	0,01	0,02 [0,01; 0,04]	0,006	41 [24; 146]
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 4 stopnia							
zatrzymanie płynów/obrzęk	0 (0)	1 (<1)	0,33 [0,01; 8,13]	ns	-0,002 [-0,01; 0,003]	ns	na
hipokaliemia	2 (<1)	0 (0)	4,98 [0,24; 103,52]	ns	0,004 [-0,003; 0,01]	ns	na
nadciśnienie	0 (0)	0 (0)	na	na	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
zaburzenia serca	6 (1)	3 (<1)	1,99 [0,50; 7,93]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
migotanie przedsionków	2 (<1)	0 (0)	4,98 [0,24; 103,52]	ns	0,004 [-0,003; 0,01]	ns	na

Punkt końcowy	ABI, N=542, n (%)	PLA*, N=540, n (%)	RR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
wzrost ALT	4 (<1)	1 (<1)	3,99 [0,45; 35,54]	ns	0,01 [-0,003; 0,01]	ns	na
wzrost AST	0 (0)	0 (0)	na	na	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 5 stopnia							
zatrzymanie płynów/obrzęk	0 (0)	0 (0)	na	na	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
hipokaliemia	0 (0)	0 (0)	na	na	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
nadciśnienie	0 (0)	0 (0)	na	na	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
zaburzenia serca	4 (<1)	3 (<1)	1,33 [0,30; 5,91]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
migotanie przedsionków	1 (<1)	0 (0)	2,99 [0,12; 73,21]	ns	0,002 [-0,003; 0,01]	ns	na
wzrost ALT	0 (0)	0 (0)	na	na	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
wzrost AST	0 (0)	0 (0)	na	na	0,00 [-0,00; 0,00]	ns	na
Zdarzenia niepożądane – wartości odczytane z wykresów dostarczonych przez Wnioskodawcę							
biegunka	169/546 (31)	136/542 (25)	1,24 [1,02; 1,50]	0,03	0,06 [0,01; 0,11]	0,03	16 [8; 154]
złamania	76/546 (14)	103/542 (19)	0,74 [0,56; 0,96]	0,03	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,03	na
urazy szkieletowe	16/546 (3)	16/542 (3)	1,00 [0,50; 1,97]	ns	-0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
niewydolność serca	11/546 (2)	5/542 (1)	2,19 [0,77; 6,27]	ns	0,01 [-0,003; 0,03]	ns	na
choroba niedokrwienności serca	33/546 (6)	27/542 (5)	1,22 [0,74; 2,00]	ns	0,01 [-0,02; 0,04]	ns	na

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ZN – zdarzenia niepożądane.

* przed zmianą terapii na abirateron (*cross-over*).

7 Ograniczenia

Za ograniczenie analizy można uznać dostępność tylko jednego wysokiej jakości badania klinicznego oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo abirateronu w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem w analizowanej populacji chorych spełniającego kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego.

Istotne ograniczenie analizy może stanowić brak dedykowanych badań dla populacji docelowej, tj. dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie, ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona. W niniejszym przeglądzie dla docelowej populacji chorych wykorzystano dane nieopublikowane (dane Wnioskodawcy) pochodzące z badania COU-AA-302 (analiza *post hoc*).

Dane obejmują okres od początku badania do 20 grudnia 2010 r. (I analiza etapowa), 20 grudnia 2011 r. (II analiza etapowa), 22 maja 2012 roku (III analiza etapowa) i 31 marca 2014 r. (analiza końcowa). Analizę końcową wykonano wcześniej (96% zgonów, 741/773) ze względu na spowolnienie częstości występowania zgonów w zaplanowanym uprzednio czasie zakończenia zbierania danych (luty 2014 r.), a dodatkowe raportowanie zgonów do 100% nie zmieniłoby wniosków.

Wyraźna przewaga abirateronu w skojarzeniu z prednizonem nad prednizonem dała podstawy do odśledzenia badania i zezwolenia na zmianę terapii w grupie prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem oraz rejestracji leku przez m.in. FDA i EMA. Zgodnie z informacją dostępną w rejestrze ClinicalTrials.gov badanie COU-AA-302 nadal trwa, a ostateczne zakończenie badania przewidziano na maj 2017 r.²⁶

Pierwsza zmiana terapii z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem po odśledzeniu badania nastąpiła 07 maja 2012 r., natomiast data odcięcia dla III analizy okresowej to 22 maja 2012 r. (w okresie pomiędzy 7 a 22 maja 2012 r. terapię zmieniło 3 pacjentów), w związku z czym można przyjąć, że odśledzenie badania miało niewielki wpływ na wyniki otrzymane w obu grupach chorych w ramach III analizy okresowej. W przypadku analizy końcowej oszacowanie ryzyka zgonu eliminujące wpływ zmiany terapii z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem wskazuje na znaczny wpływ odśledzenia badania na uzyskiwane wyniki (19% vs 26% ryzyko zgonu). W związku z tym, w analizie bezpieczeństwa w grupie placebo uwzględniono wyłącznie zdarzenia, które wystąpiły przed zmianą terapii na abirateron.

Analizę skuteczności dla populacji ogólnej przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) z wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja

choroby), które oceniono w populacji pacjentów z mierzalną postacią choroby. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wyłącznie chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

W dostępnych raportach z badania nie przedstawiono formalnej hipotezy klinicznej - domyślnie założono, że jest to badanie *superiority*, ponieważ grupę kontrolną stanowiło placebo (ABI+PRE vs PLA+PRE).

Mając na uwadze zidentyfikowane ograniczenia danych w docelowej populacji chorych, wnioski dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu należy interpretować ostrożnie. Przy czym należy podkreślić, że uzyskanie tak specyficznych wyników było możliwe wyłącznie na podstawie analizy *post hoc*, a dodatkowo wyniki w innych analizowanych subpopulacjach chorych są spójne i również wskazują na przewagę abirateronu, co przemawia za podniesieniem wiarygodności danych opracowanych specyficznie pod kątem wnioskowanej populacji.

8 Dyskusja

10 lutego 2015 r. (aktualizacja: 19 sierpnia 2015 r.) wykonano przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień, a także strony internetowej producenta leku (www.janssen.pl). Poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności, spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. W ramach przeglądu zidentyfikowano 1 opublikowane badanie RCT (COU-AA-302) oraz 5 opracowań wtórnych spełniających kryteria kwalifikacji do niniejszego przeglądu systematycznego. Jakość badania RCT oceniano przy pomocy skali Jadad. Dane ekstrahowano za pomocą skonstruowanego wcześniej formularza.

COU-AA-302 było randomizowanym, kontrolowanym badaniem klinicznym fazy III przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz placebo w skojarzeniu z prednizonem w populacji dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie.

Siła dowodów płynących z badania COU-AA-302 jest wysoka (5 punktów wg skali Jadad) - badanie otrzymało maksymalną liczbę punktów. W dostępnych publikacjach dostępne były opisy dotyczące zastosowanych metod randomizacji, jak również zaślepienia badania i utraty pacjentów z badania. Zastosowane metody randomizacji i zaślepienia oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania uznano za prawidłowe i wystarczające.

Od 28 kwietnia 2009 r. do 23 czerwca 2010 r. randomizowano łącznie 1088 pacjentów, z czego 546 chorych – do grupy abirateronu w skojarzeniu z prednizonem i 542 chorych - do grupy placebo w skojarzeniu z prednizonem. Proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion. Abirateron podawano w dawce 1000 mg/d (4 tabletki x 250 mg), prednizon – 5 mg/2xd, placebo - w postaci 4 tabletek.

Analizę skuteczności przeprowadzono zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT, ang. *intention-to-treat*) z wyjątkiem częstości występowania odpowiedzi wg kryteriów RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby), którą oceniono w populacji pacjentów z mierzalną postacią choroby. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Do analizy skuteczności włączono 1088 chorych, z czego 546 chorych przyjmowało abirateron w skojarzeniu z prednizonem, natomiast 542 – prednizon (odpowiedź na

leczenie wg kryteriów RECIST oceniono u odpowiednio 220 i 218 pacjentów). Do analizy bezpieczeństwa włączono 1 082 chorych, z czego 542 chorych przyjmowało abirateron w skojarzeniu z prednizonem, natomiast 540 – prednizon. W ramach populacji docelowej oceniono 207 pacjentów w grupie ABI+PRE i 215 pacjentów w grupie PLA+PRE, co stanowiło odpowiednio 38% i 40% populacji ogólnej.

Dla pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) – zaplanowano pojedynczą analizę: na podstawie zaślepionej opinii centralnego radiologa po wystąpieniu 378 zdarzeń wolnych od progresji, które zapewniłyby 91% moc statystyczną do wskazania $HR=0,67$ z dwustronnym poziomem istotności równym 0,01. Ostateczną analizę wyników dla drugiego pierwszorzędowego punktu końcowego – przeżycie całkowite (OS) – zaplanowano po wystąpieniu 773 zdarzeń, co wskazałoby z 85% mocą statystyczną $HR=0,80$ z dwustronnym poziomem istotności równym 0,04.

Dodatkowo, w celu możliwości wcześniejszego zakończenia badania w przypadku wykazania wyższości abirateronu nad komparatorem, dla przeżycia całkowitego (OS) zaplanowano 3 analizy okresowe, przy czym dla I analizy okresowej wyniki miały obejmować 116/773 zdarzeń (15% wszystkich zdarzeń), II – po zaobserwowaniu 311 zdarzeń (40% wszystkich zdarzeń), III – po zaobserwowaniu 425 zdarzeń (55% wszystkich zdarzeń).

Data odcięcia dla I analizy okresowej to 20 grudnia 2010 roku (13% zgonów), II analizy okresowej – 20 grudnia 2011 roku (43% zgonów, 333/773), III analizy okresowej – 22 maja 2012 roku (56% zgonów, 434/773), natomiast analizy końcowej – 31 marca 2014 roku (96% zgonów, 741/773). Analizę końcową wykonano wcześniej ze względu na spowolnienie częstości występowania zgonów w zaplanowanym uprzednio czasie zakończenia zbierania danych (luty 2014 r.), a dodatkowe raportowanie zgonów do 100% nie zmieniłoby wniosków.

Mediana okresu obserwacji dla II analizy okresowej wyniosła 22,2 miesiące. Pacjenci z grupy ABI+PRE przyjęli średnio 15 cykli leczenia [zakres: 9-23], natomiast PLA+PRE – 9 cykli leczenia [zakres: 4-18]. Mediana okresu obserwacji dla III analizy okresowej wyniosła 27,1 miesiące. Mediana czasu leczenia w grupie ABI+PRE wyniosła 13,8 miesiące [zakres: 0,3-34,9] oraz 8,3 miesiące w grupie PLA+PRE [zakres: 0,1-32,4]. Mediana okresu obserwacji dla analizy końcowej wyniosła 49,2 miesiące [IQR: 47,0-51,8]. Mediana czasu leczenia w grupie ABI+PRE wyniosła 13,8 miesiące [IQR: 8,3-27,4] oraz 8,3 miesiące w grupie PLA+PRE [IQR: 3,8-16,6].

Wyniki badania COU-AA-302 w populacji ogólnej wskazują, że stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu powodowało istotne statystycznie wydłużenie przeżycia bez radiograficznej progresji choroby (co potwierdzono we wszystkich analizowanych subpopulacjach chorych) oraz przeżycia całkowitego. Poprawę przeżycia całkowitego (OS) w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu otrzymano w większości analizowanych

subpopulacji chorych. W wieloczynnikowej analizie *post hoc* wykazano, że wyjściowy poziom PSA, dehydrogenazy mleczanowej, fosfatazy alkalicznej i hemoglobiny, przerzuty do kości oraz wiek stanowią istotne czynniki prognostyczne. W docelowej populacji chorych otrzymano lepsze wyniki dotyczące przeżycia bez radiograficznej progresji choroby oraz przeżycia całkowitego w porównaniu do wyników uzyskanych w populacji ogólnej, co może mieć związek z bardziej korzystną charakterystyką wyjściową pacjentów, tym samym chorzy tak zdefiniowani mogą odnieść najwięcej korzyści z zastosowanego leczenia.

Na przewagę abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu wskazują również wyniki dotyczące czasu do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym i czasu do zastosowania leczenia cytotoksycznego, czasu do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG oraz progresji PSA wg PCWG2. Ponadto, w grupie przyjmującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem istotnie statystycznie częściej raportowano odpowiedź PSA (2-krotnie) oraz odpowiedź obiektywną wg RECIST, podczas gdy w grupie prednizonu obserwowano zwiększoną częstość progresji choroby wg RECIST. Istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami nie obserwowano jedynie w przypadku choroby stabilnej ocenionej zgodnie z kryteriami RECIST.

Podobnie, wyniki dotyczące punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, tj. czasu do progresji bólu wg BPI-SF oraz pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P wskazują na przewagę abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu w populacji ogólnej, podczas gdy w populacji docelowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie progresji bólu wg BPI-SF oraz pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P (z wyjątkiem wyników dla skali specyficznej dla raka gruczołu krokowego, które wskazywały na istotnie statystycznie większe korzyści ze stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu).

Analiza *post hoc* badania COU-AA-302 wykazała, że stosowanie abirateronu u osób starszych (≥ 75 lat) powodowało podobną redukcję ryzyka zgonu (HR=0,71 [95% CI: 0,53; 0,96]) i progresji choroby lub zgonu (HR=0,63 [95% CI: 0,48; 0,83]), jak u osób młodszych w wieku poniżej 75 lat (odpowiednio: HR=0,81 [95% CI: 0,63; 1,03] i HR=0,49 [95% CI: 0,40; 0,59]). Ponadto, lek ten był dobrze tolerowany w grupie starszych chorych, co oznacza, że może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę dla substancji czynnych o większej toksyczności często nietolerowanych przez pacjentów w podeszłym wieku.²⁷

Kolejna analiza *post hoc* badania COU-AA-302 wykazała, że jednoczesne przyjmowanie abirateronu oraz leków stosowanych w leczeniu przerzutów do kości przynosiło znaczne korzyści kliniczne oraz było bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów.²⁸

O skuteczności leku świadczy jednomyślna decyzja Komitetu Monitorującego Dane i Bezpieczeństwo o przedwczesnym odśledzeniu badania i zezwoleniu na zmianę terapii z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem (*cross-over*). Pierwsza zmiana

terapii po odśledzeniu badania nastąpiła 07 maja 2012 r., natomiast data odcięcia dla III analizy okresowej to 22 maja 2012 r. (w okresie pomiędzy 7 a 22 maja 2012 r. terapię zmieniło 3 pacjentów), w związku z czym można przyjąć, że odśledzenie badania miało niewielki wpływ na wyniki otrzymane w obu grupach chorych w ramach III analizy okresowej. Możliwość zmiany terapii w grupie prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem po odśledzeniu badania spowodowała przeszacowanie efektu terapeutycznego obserwowanego w grupie prednizonu w ramach analizy końcowej.

W grupie przyjmującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem istotnie statystycznie częściej raportowano zatrzymanie płynów/obrzęk, hipokaliemię, nadciśnienie, zaburzenia serca, wzrost ALT i AST, biegunkę, co przełożyło się na większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i ciężkich zdarzeń niepożądanych. Warto zauważyć, że zwiększona częstość występowania nadciśnienia, hipokaliemii oraz zatrzymania płynów/obrzęku u chorych przyjmujących abirateron wynika z mechanizmu działania leku polegającego na inhibicji CYP17, czego następstwem jest zwiększony poziom mineralokortykoidów w organizmie. Niemniej jednak, zgodnie z wnioskami autorów badania COU-AA-302, wykazano korzystny profil bezpieczeństwa abirateronu, również u chorych przyjmujących lek dłużej niż 2 lata, zwłaszcza że główną przyczyną przerwania badania była progresja choroby, a nie zdarzenia niepożądane. Terapia abirateronem i prednizonem była lepiej tolerowana przez populację docelową w porównaniu do populacji ogólnej.

Nie odnaleziono specjalnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania abirateronu wydanych przez *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*, *European Medicines Agency (EMA)* lub Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Informacje na temat nowych zdarzeń niepożądanych występujących u pacjentów leczonych abirateronem w ramach badań klinicznych lub w rzeczywistej praktyce klinicznej są na bieżąco aktualizowane zarówno przez FDA, jak i EMA.

Zidentyfikowane zdarzenia niepożądane są spójne z Charakterystyką Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku uwzględniony w ChPL.¹⁴ Należy podkreślić, że w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią stały element każdej skutecznej terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa terapii uzyskane w ramach analizy końcowej były zbliżone do wyników pochodzących z II i III analizy okresowej.

Wyniki przeprowadzonej analizy są zgodne z wnioskami autorów opracowań wtórnych, zgodnie z którymi abirateron wydłuża przeżycie bez radiograficznej progresji choroby oraz przeżycie całkowite oraz nie powoduje występowania żadnych niespodziewanych zdarzeń niepożądanych, w związku z czym powinien stanowić nowy standard postępowania u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego.

Abirateron w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie rekomendowany jest we wszystkich najnowszych wytycznych klinicznych (w tym opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej¹¹) oraz przez agencje HTA: *Haute Autorité de Santé* (HAS) i *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG).^{29,30} Brytyjskie agencje HTA (NICE, SMC, AWMMSG) oraz australijska PBAC uznały skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo abirateronu w analizowanym wskazaniu, a przyczyną negatywnych rekomendacji są zbyt wysokie koszty terapii.

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, abirateron w skojarzeniu z prednizonem może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w porównaniu do prednizonu, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w odniesieniu do czasu do progresji bólu wg BPI-SF;
- czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg skali specyficznej dla raka gruczołu krokowego (PCS) w ramach kwestionariusza FACT-P był istotnie statystycznie dłuższy w grupie leczonej ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE (HR=0,74 [95% CI: 0,58; 0,95], p=0,0197); nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w odniesieniu do wyników pozostałych skal kwestionariusza FACT-P;
- nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w zakresie przeżycia po progresji choroby (PPS);
- czas leczenia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy leczonej prednizonem (o 6,93 mies.; HR=0,52 [95% CI: 0,42; 0,64], p<0,0001).

Populacja ogólna (analiza końcowa, III analiza okresowa, II analiza okresowa; mediana czasu obserwacji – odpowiednio 49,2 mies., 27,1 mies., 22,2 mies.):

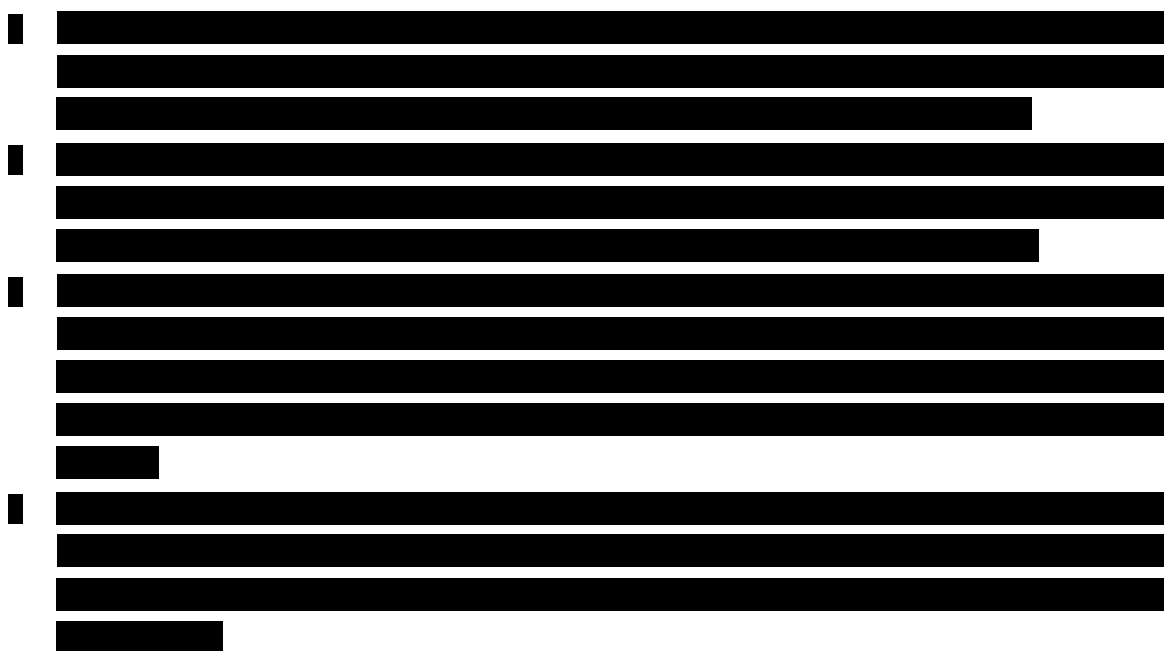
- stosowanie ABI+PRE powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko radiograficznej progresji choroby lub zgonu w porównaniu z PLA+PRE o 44% (HR=0,56 [95% CI: 0,48; 0,65], p<0,0001); wyniki wskazują na 2-krotne wydłużenie mediany przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby lub zgonu w grupie ABI+PRE w porównaniu do grupy PLA+PRE (16,5 mies. vs 8,3 mies.) – analiza końcowa;
- stosowanie ABI+PRE powodowało istotnie statystycznie niższe ryzyko zgonu w porównaniu z PLA+PRE o 19% (HR=0,81 [95% CI: 0,70; 0,93], p=0,0033); zgodnie z wynikami analizy eliminującej efekt zmiany terapii z PLA na ABI po odśledzeniu badania, ABI redukował ryzyko wystąpienia zgonu o 26% (HR=0,74 [95% CI: 0,60; 0,88]); wyniki wskazują na wydłużenie mediany przeżycia całkowitego w grupie ABI+PRE w porównaniu do grupy PLA+PRE (34,7 mies. vs 30,3 mies.) – analiza końcowa;
- w grupie pacjentów przyjmujących ABI+PRE w porównaniu do grupy PLA+PRE wyniki badania wskazują na istotne statystycznie wydłużenie mediany czasu do:
 - zastosowania opiatów w bólu nowotworowym (o 10 mies.; HR=0,72 [95% CI: 0,61; 0,85], p<0,0001) – analiza końcowa;
 - rozpoczęcia chemioterapii (o 9,5 mies.; HR=0,71 [95% CI: 0,61; 0,83], p<0,0001) – analiza końcowa;
 - pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG (o 1,4 mies.; HR=0,83 [95% CI: 0,74; 0,95], p=0,0049) – analiza końcowa;
 - wystąpienia progresji PSA (o 5,5 mies.; HR=0,65 [95% CI: 0,56; 0,75], p<0,0001) – analiza końcowa.
- odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) niepotwierdzoną istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy

- prednizonu (RR=1,80 [95% CI: 1,60; 2,04], $p < 0,00001$, RD=0,30 [95% CI: 0,25; 0,36], $p < 0,00001$, NNT_{49,2 \text{ mies.}}}=4 [95% CI: 3; 5]) – analiza końcowa;
- odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ spadek poziomu PSA w porównaniu do wartości wyjściowej) potwierdzoną istotnie statystycznie częściej raportowano w grupie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (RR=1,88 [95% CI: 1,65; 2,15], $p < 0,00001$, RD=0,30 [95% CI: 0,24; 0,36], $p < 0,00001$, NNT_{49,2 \text{ mies.}}}=4 [95% CI: 3; 5]) – analiza końcowa;
 - odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST - II analiza okresowa:
 - odpowiedź obiektywna wg kryteriów RECIST występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do grupy PLA+PRE (RR=2,27 [95% CI: 1,59; 3,25], $p < 0,00001$, RD=0,20 [95% CI: 0,12; 0,28], $p < 0,00001$, NNT_{22,2 \text{ mies.}}}=6 [95% CI: 4; 9]);
 - progresja choroby wg kryteriów RECIST występowała istotnie statystycznie częściej w grupie PLA+PRE w porównaniu do grupy ABI+PRE (RR=0,12 [95% CI: 0,04; 0,33], $p < 0,00001$, RD=-0,13 [95% CI: -0,18; -0,08], $p < 0,00001$, NNT_{22,2 \text{ mies.}}}=8 [95% CI: 6; 13]);
 - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w odniesieniu do częstości występowania choroby stabilnej wg kryteriów RECIST;
 - w grupie pacjentów przyjmujących ABI+PRE wykazano istotne statystycznie wydłużenie czasu do progresji bólu wpływającego na codzienną aktywność w porównaniu do grupy PLA+PRE (10,3 vs 7,4 mies., HR=0,80 [95% CI: 0,68; 0,93], $p = 0,005$); nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE w zakresie czasu do progresji średniego nasilenia bólu, nasilenia najgorszego bólu oraz potwierdzonej progresji bólu wpływającego na funkcjonowanie w życiu codziennym; w przypadku użycia zasady wzrostu 2-punktowego obserwowano redukcję ryzyka progresji średniego nasilenia bólu i nasilenia najgorszego bólu w grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy prednizonu (odpowiednio: HR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,91], $p = 0,0107$ oraz HR=0,77 [95% CI: 0,61; 0,98], $p = 0,0357$; mediana nie została osiągnięta w żadnej z grup) – III analiza okresowa;
 - stosowanie ABI+PRE spowodowało istotne statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia wyniku FACT-P, wyniku FACT-G, wyniku skali specyficznej dla raka gruczołu krokowego (PCS), wyniku TOI, wyniku skali dotyczącej stanu fizycznego, stanu emocjonalnego oraz funkcjonowania w życiu codziennym w porównaniu do PLA+PRE; w przypadku skali dotyczącej życia towarzyskiego/rodzinnego nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami ABI+PRE oraz PLA+PRE - III analiza okresowa;
 - przeżycie po progresji choroby (PPS) było istotnie statystycznie dłuższe w grupie pacjentów przyjmujących prednizon w porównaniu do grupy leczonej abirateronem w skojarzeniu z prednizonem (o 2,3 mies.; HR=1,17 [95% CI: 1,01; 1,35], $p = 0,0321$) – analiza końcowa;

- czas leczenia był istotnie statystycznie dłuższy w grupie pacjentów przyjmujących abirateron w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do grupy leczonej prednizonem (o 5,5 mies.; HR=0,52 [95% CI: 0,46; 0,59], p<0,0001) – analiza końcowa.

BEZPIECZEŃSTWO:

Populacja docelowa (analiza końcowa, mediana czasu obserwacji - 49,2 mies., analiza *post hoc*):



Populacja ogólna (analiza końcowa, mediana czasu obserwacji - 49,2 mies.):

- zdarzenia niepożądane łącznie, ciężkie zdarzenia niepożądane łącznie, zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia oraz zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i redukcji dawki występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE;
- najczęstszą przyczyną zgonu w grupie ABI+PRE była progresja choroby (3/542, 1%) oraz ogólne pogorszenie zdrowia fizycznego, jako objaw progresji klinicznej (3/542, 1%), żaden zgon nie był związany z przyjmowaniem abirateronu;
- spośród zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania zatrzymanie płynów/obrzęk, hipokaliemia, nadciśnienie, zaburzenia serca, wzrost ALT, wzrost AST występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE;
- większość raportowanych zdarzeń niepożądanych było 1-2 stopnia; spośród zdarzeń niepożądanych 3 stopnia jedynie zaburzenia serca oraz wzrost ALT i AST występowały istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE;

- w przypadku zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub zgonu oraz zdarzeń niepożądanych 4 i 5 stopnia nie raportowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami;
- biegunka występowała istotnie statystycznie częściej w grupie ABI+PRE w porównaniu do PLA+PRE, natomiast odwrotną zależność obserwowano w przypadku złamań;
- nie wykazano żadnych niespodziewanych objawów toksyczności u chorych, którzy zmienili terapię z prednizonu na abirateron w skojarzeniu z prednizonem;
- wyniki analizy końcowej są zbliżone do wyników II i III analizy okresowej;
- zgodnie z wnioskami autorów badania COU-AA-302, wykazano korzystny profil bezpieczeństwa abirateronu, również u chorych przyjmujących lek powyżej 2 lat.

10 Wnioski

Na podstawie 1 randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego oraz 5 opracowań wtórnych przeprowadzono porównanie bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem oraz prednizonu w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie (populacja ogólna) oraz ze stopniem sprawności 0 wg *Eastern Cooperative Oncology Group* i wynikiem < 8 punktów wg skali Gleasona (populacja docelowa).

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem powodowało istotnie statystycznie wydłużenie przeżycia bez radiograficznej progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, jak również czasu do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym i czasu do zastosowania leczenia cytotoksycznego, czasu do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG oraz progresji PSA wg PCWG2 w porównaniu do prednizonu. W grupie przyjmującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem istotnie statystycznie częściej raportowano odpowiedź PSA oraz odpowiedź obiektywną wg RECIST, podczas gdy w grupie prednizonu obserwowano zwiększoną częstość progresji choroby wg RECIST.

Stosowanie abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w docelowej populacji chorych dawało lepsze wyniki w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (tj. przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby i przeżycia całkowitego) oraz czasu do pogorszenia stopnia sprawności wg ECOG i odpowiedzi PSA w porównaniu do wyników uzyskanych w populacji ogólnej, co wskazuje na tę subpopulację, jako mogącą odnieść najwięcej korzyści z zastosowanego leczenia. Analiza wyników dotyczących przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby i przeżycia całkowitego w innych subpopulacjach chorych również wskazuje na większe korzyści ze stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu.

Wyniki dotyczące punktów końcowych raportowanych przez pacjentów, tj. czasu do progresji bólu wg BPI-SF oraz pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P także wskazują na przewagę abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu w populacji ogólnej, podczas gdy w populacji docelowej nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie progresji bólu wg BPI-SF oraz pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P (z wyjątkiem wyników dla skali specyficznej dla raka gruczołu krokowego, które wskazywały na istotnie statystycznie większe korzyści ze stosowania abirateronu w skojarzeniu z prednizonem w porównaniu do prednizonu).

W populacji ogólnej w grupie przyjmującej abirateron w skojarzeniu z prednizonem istotnie statystycznie częściej raportowano zatrzymanie płynów/obrzęk, hipokaliemię, nadciśnienie, zaburzenia serca, wzrost ALT, wzrost AST, biegunkę co przełożyło się na

większą częstość występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia lub redukcji dawki w tej grupie chorych, podczas gdy w grupie prednizonu przeważały jedynie złamania. Niemniej jednak, zgodnie z wnioskami autorów badania COU-AA-302, wykazano korzystny profil bezpieczeństwa abirateronu, również u chorych przyjmujących lek dłużej niż 2 lata, zwłaszcza że główną przyczyną przerwania badania była progresja choroby, a nie zdarzenia niepożądane. Terapia abirateronem i prednizonem była lepiej tolerowana przez populację docelową w porównaniu do populacji ogólnej.

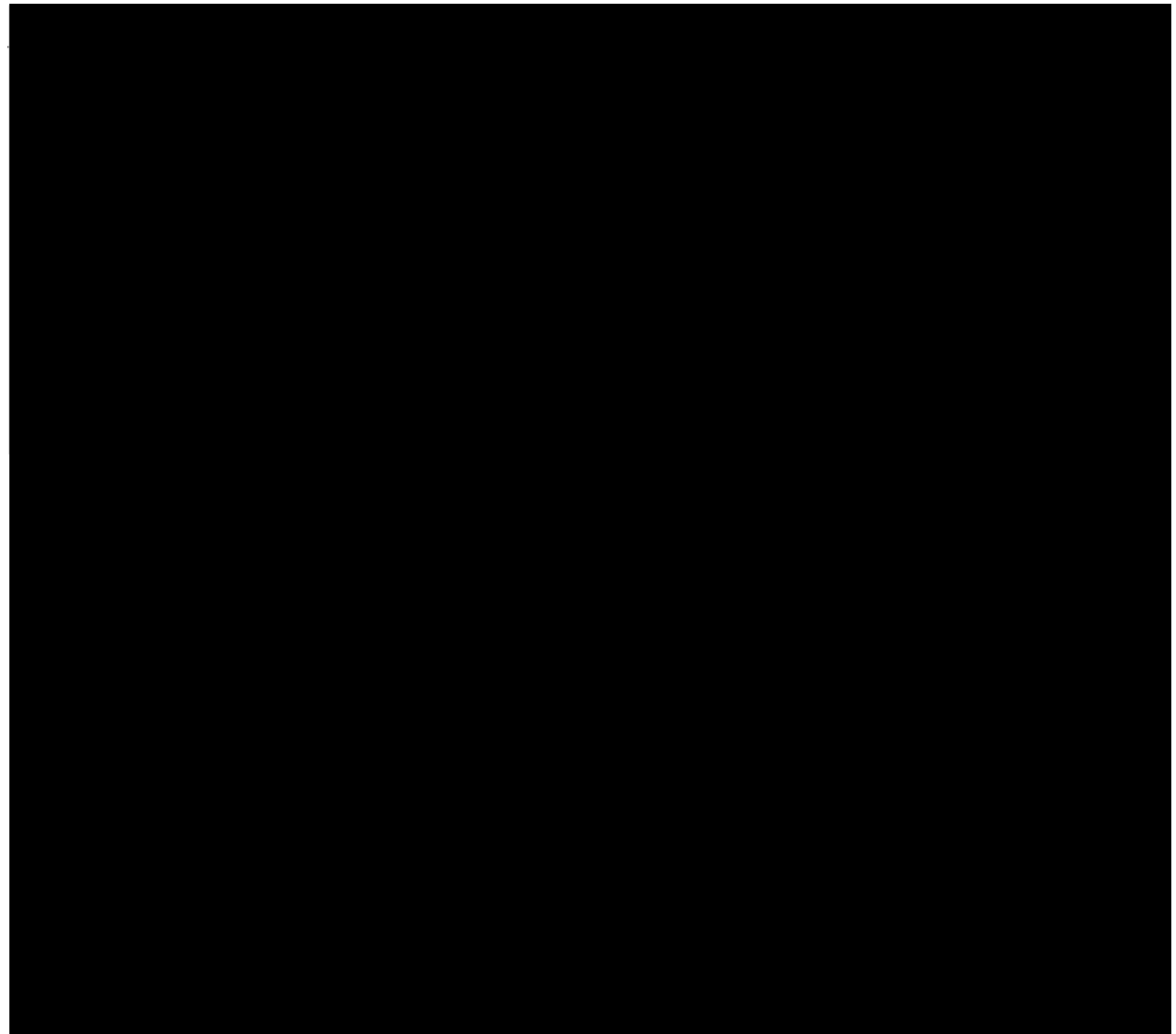
Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, abirateron w skojarzeniu z prednizonem może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności w porównaniu do prednizonu zarówno w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych (przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby oraz przeżycie całkowite), jak i poprawy jakości życia pacjentów, wydłużając czas do zastosowania leczenia cytotoksycznego oraz czas do pogorszenia stopnia sprawności, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania.

11 Aneks

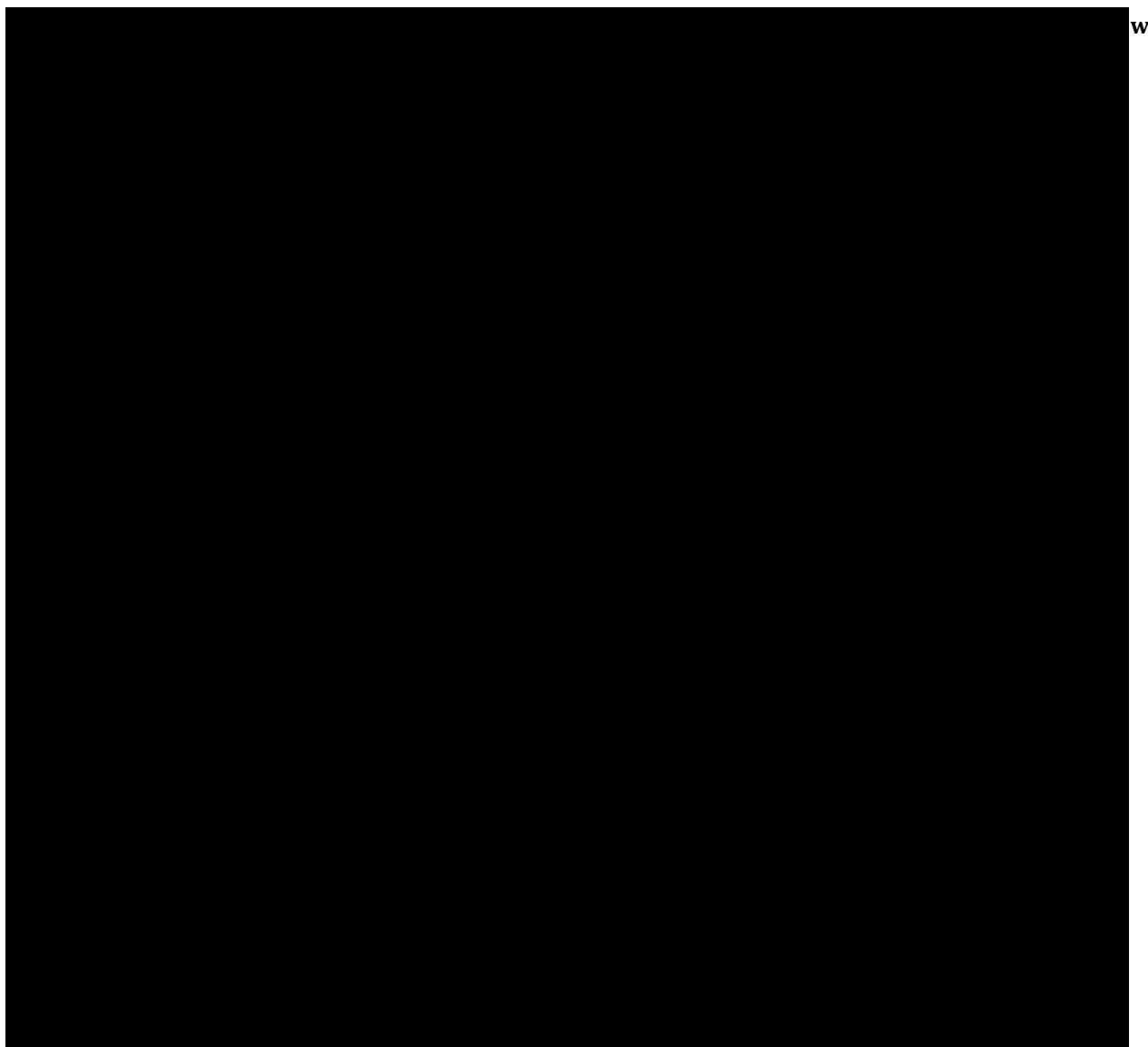
11.1 Wykresy forest plot

11.1.1 Populacja docelowa

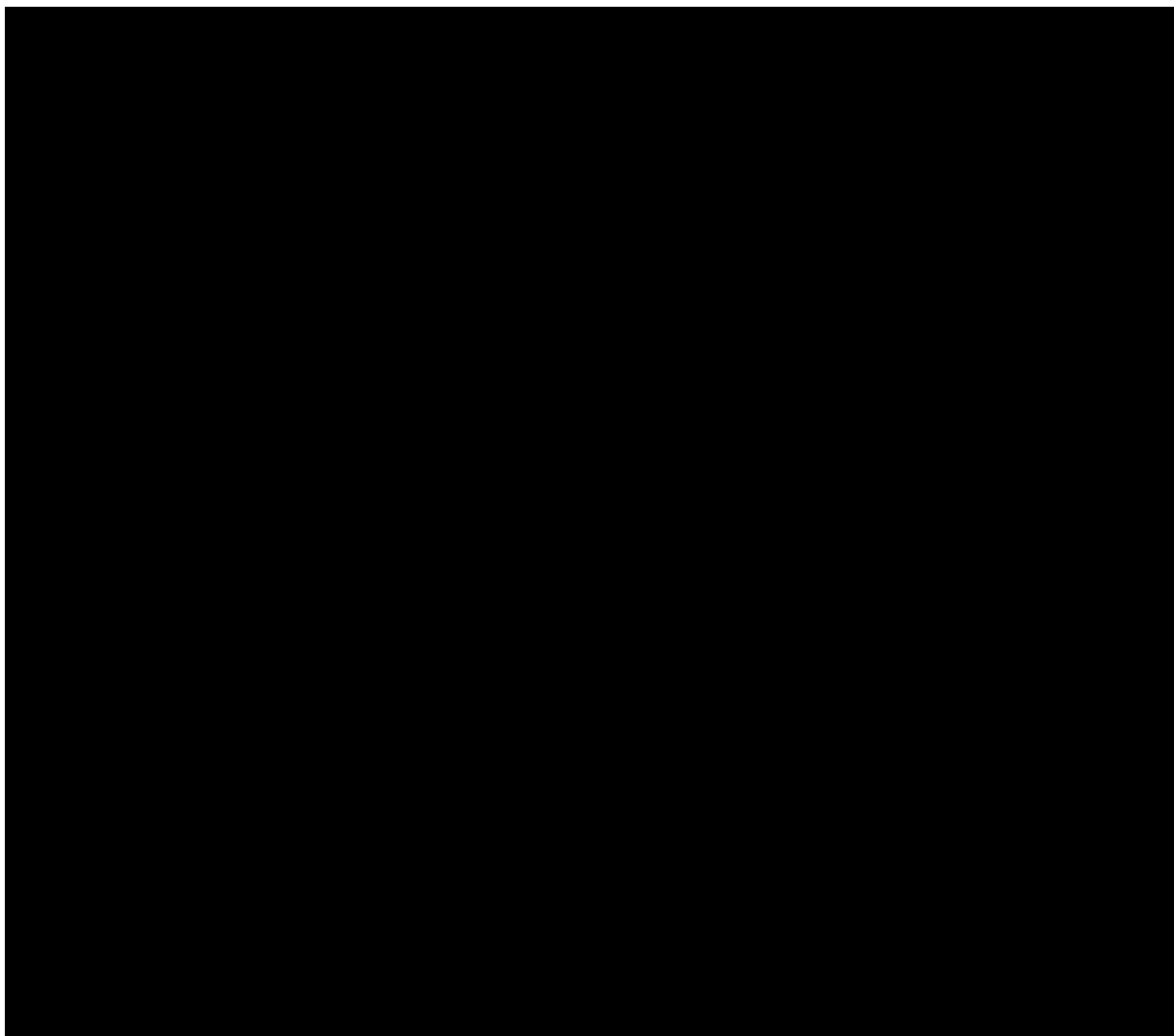
11.1.1.1 Odpowiedź na leczenie



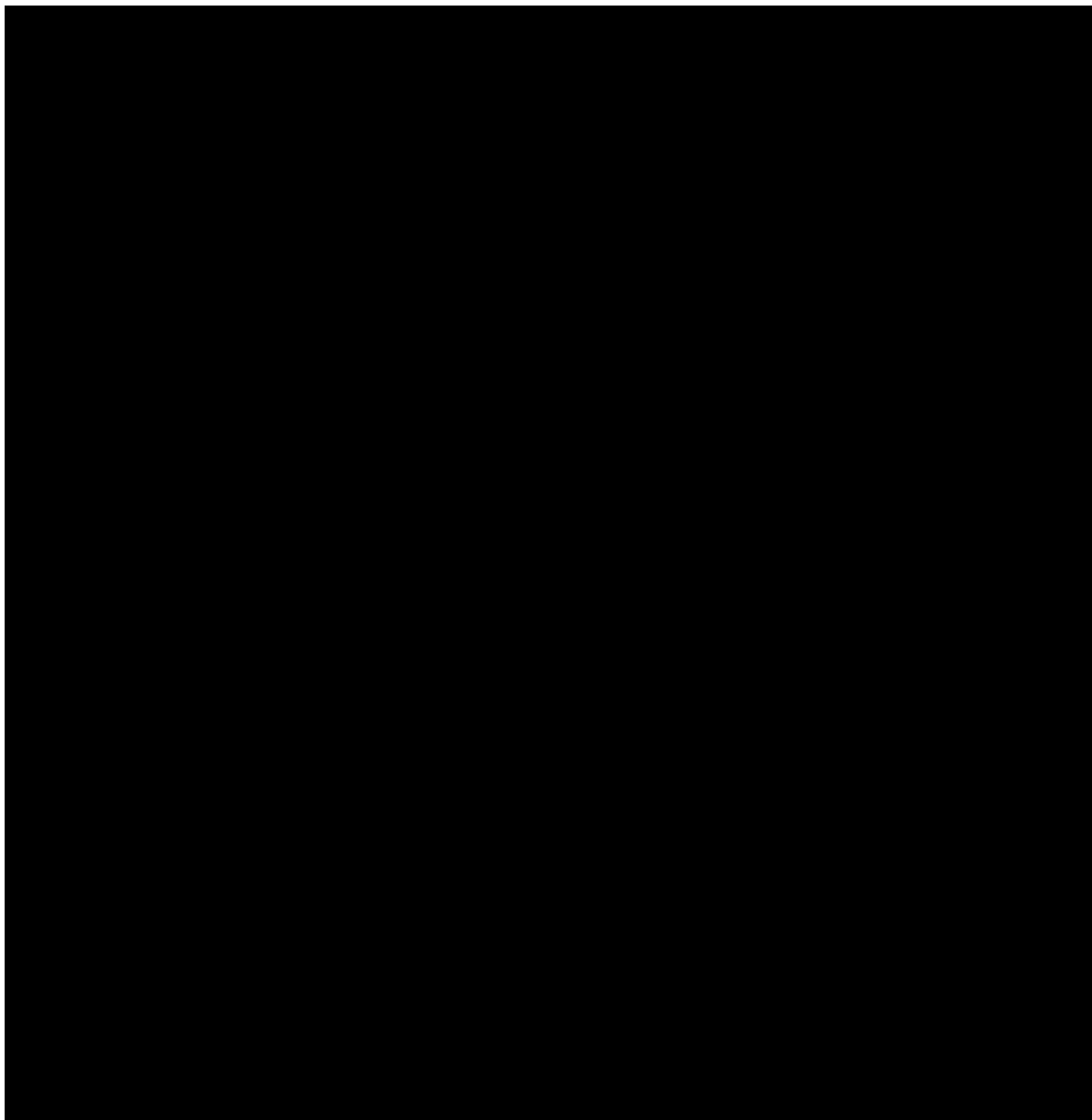
11.1.1.2 Zdarzenia niepożądane



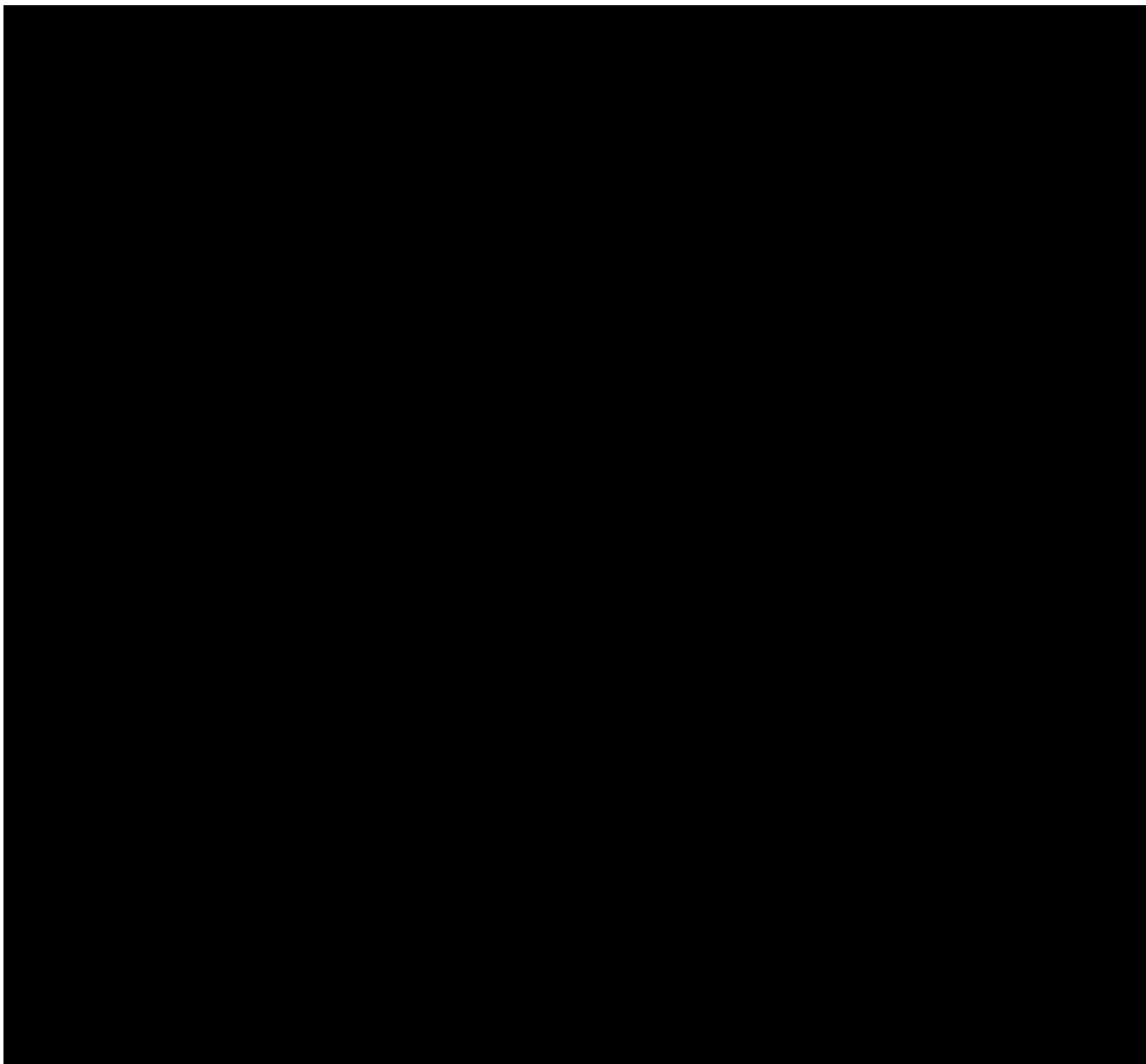
Ryc. 10. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej - analiza końcowa, cz. 1 (RD).



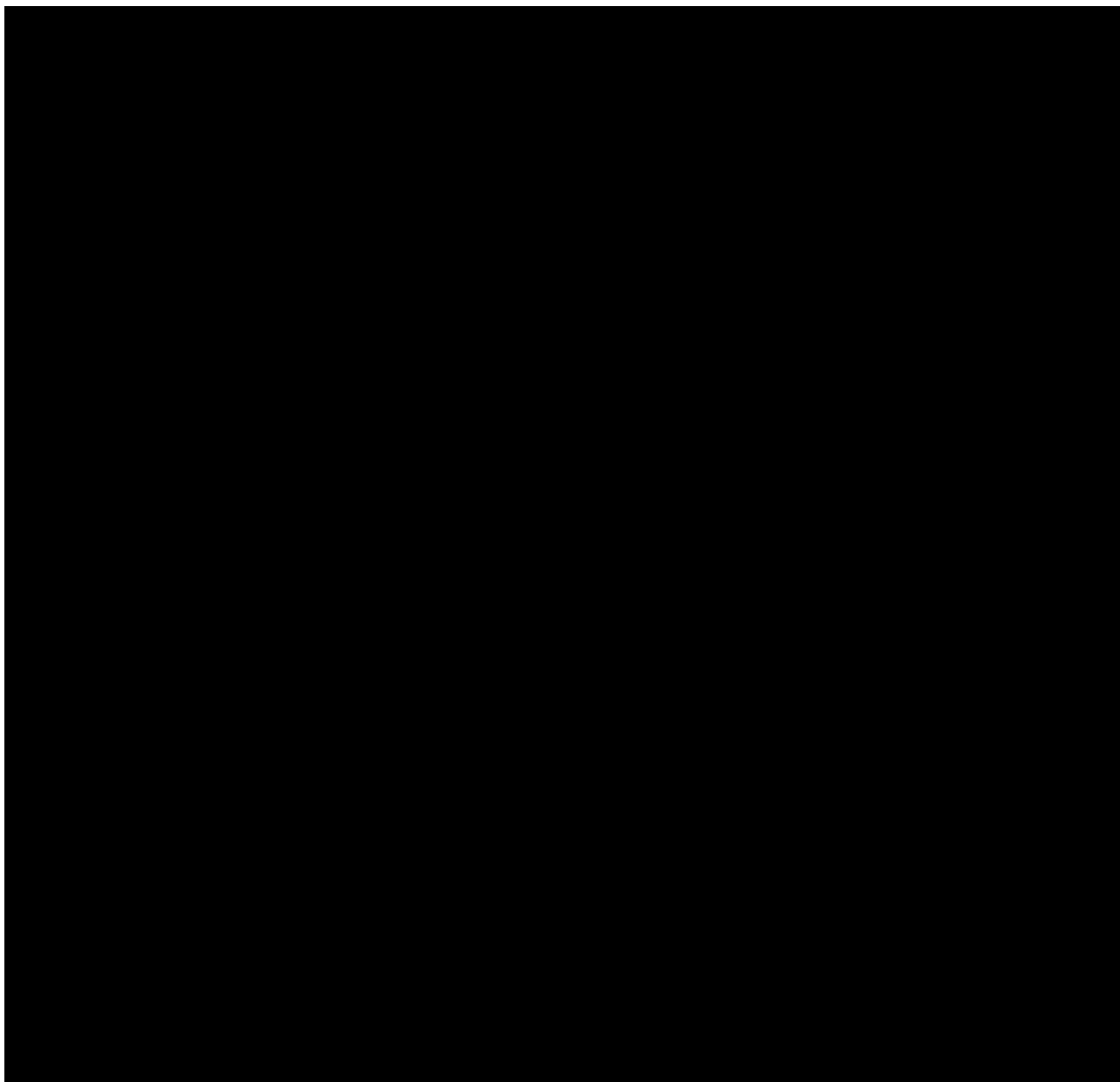
Ryc. 11. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej - analiza końcowa, cz. 2 (RR).



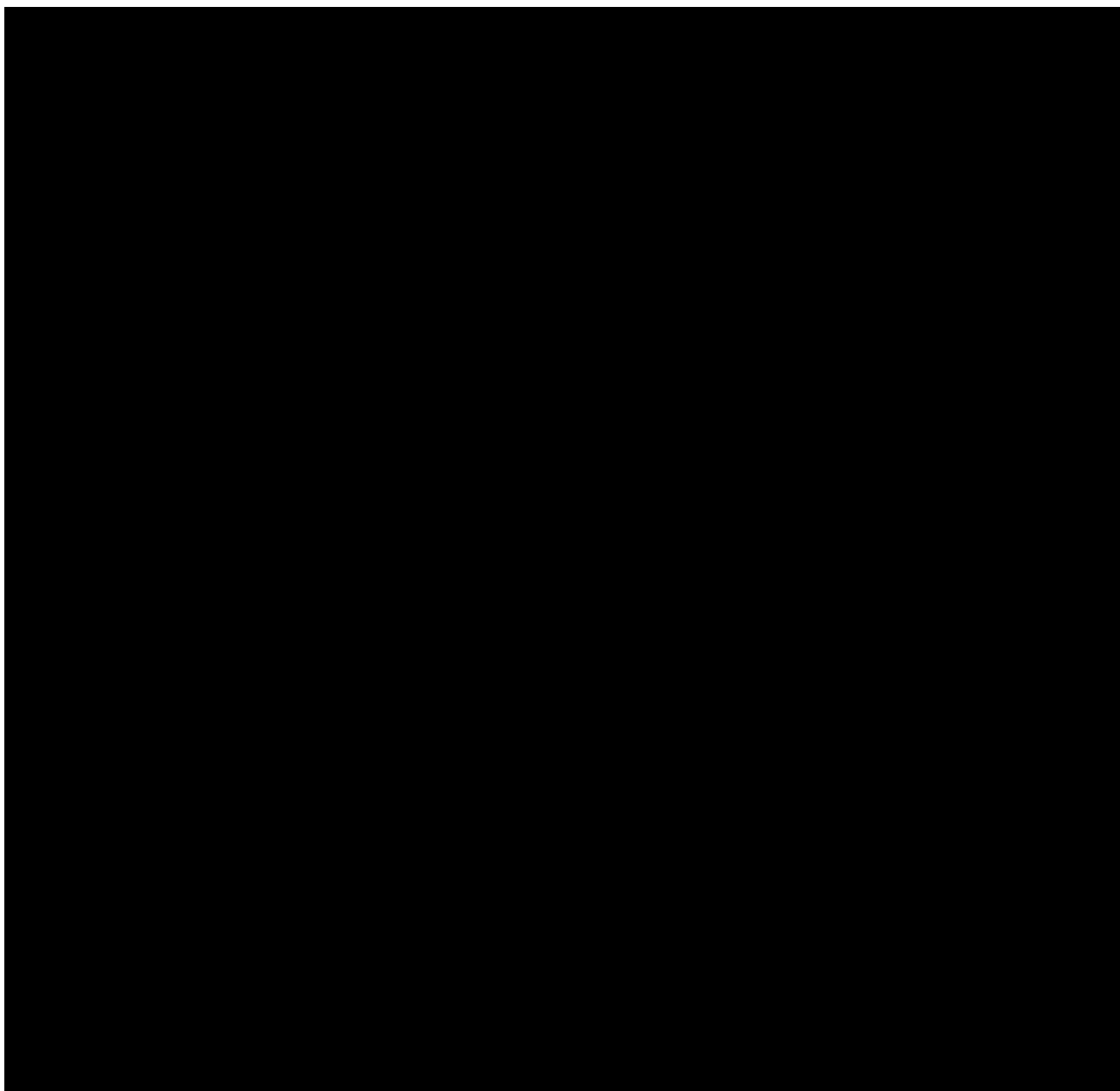
Ryc. 12. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej - analiza końcowa, cz. 2 (RD).



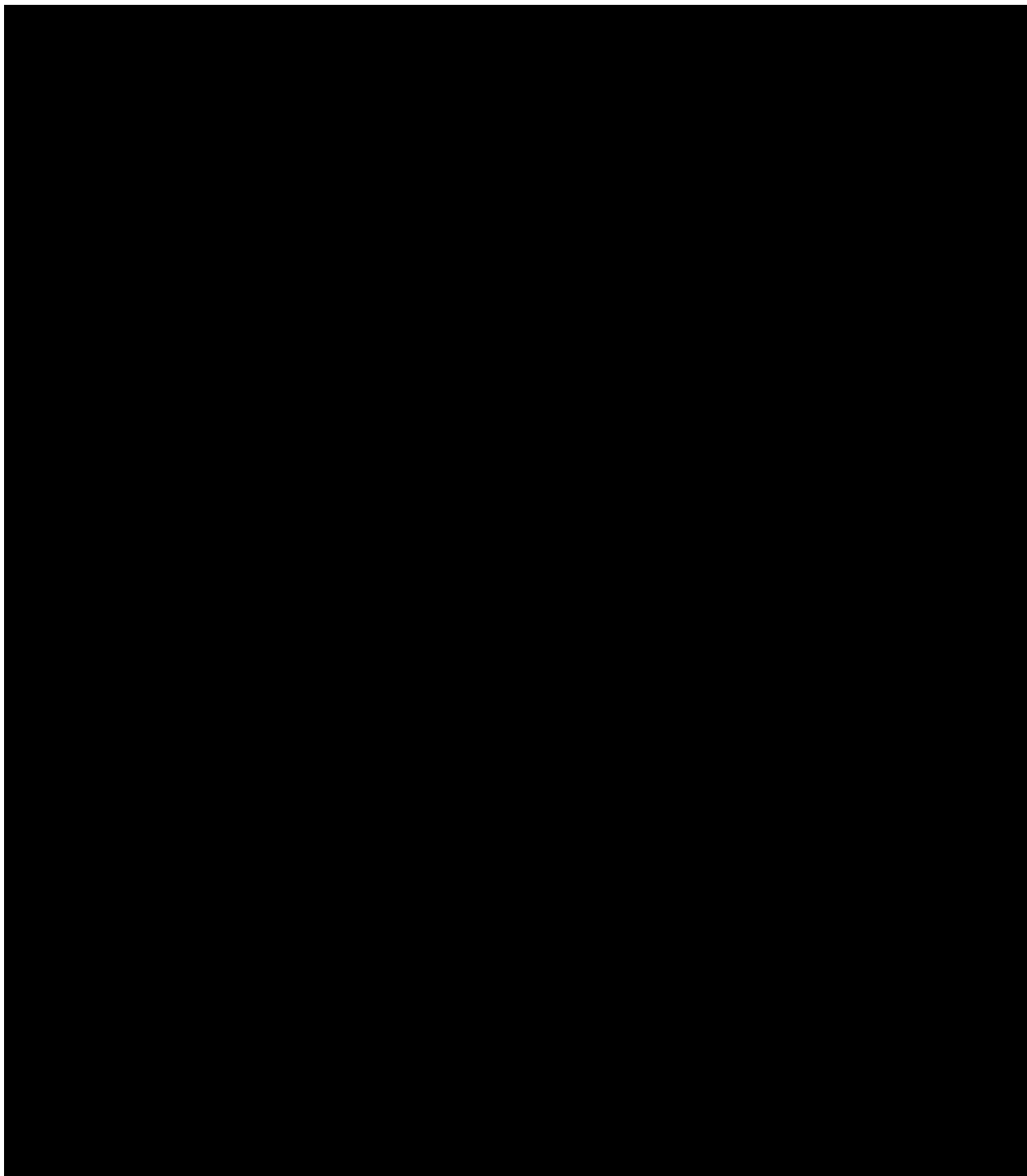
Ryc. 13. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej - analiza końcowa, cz. 3 (RR).



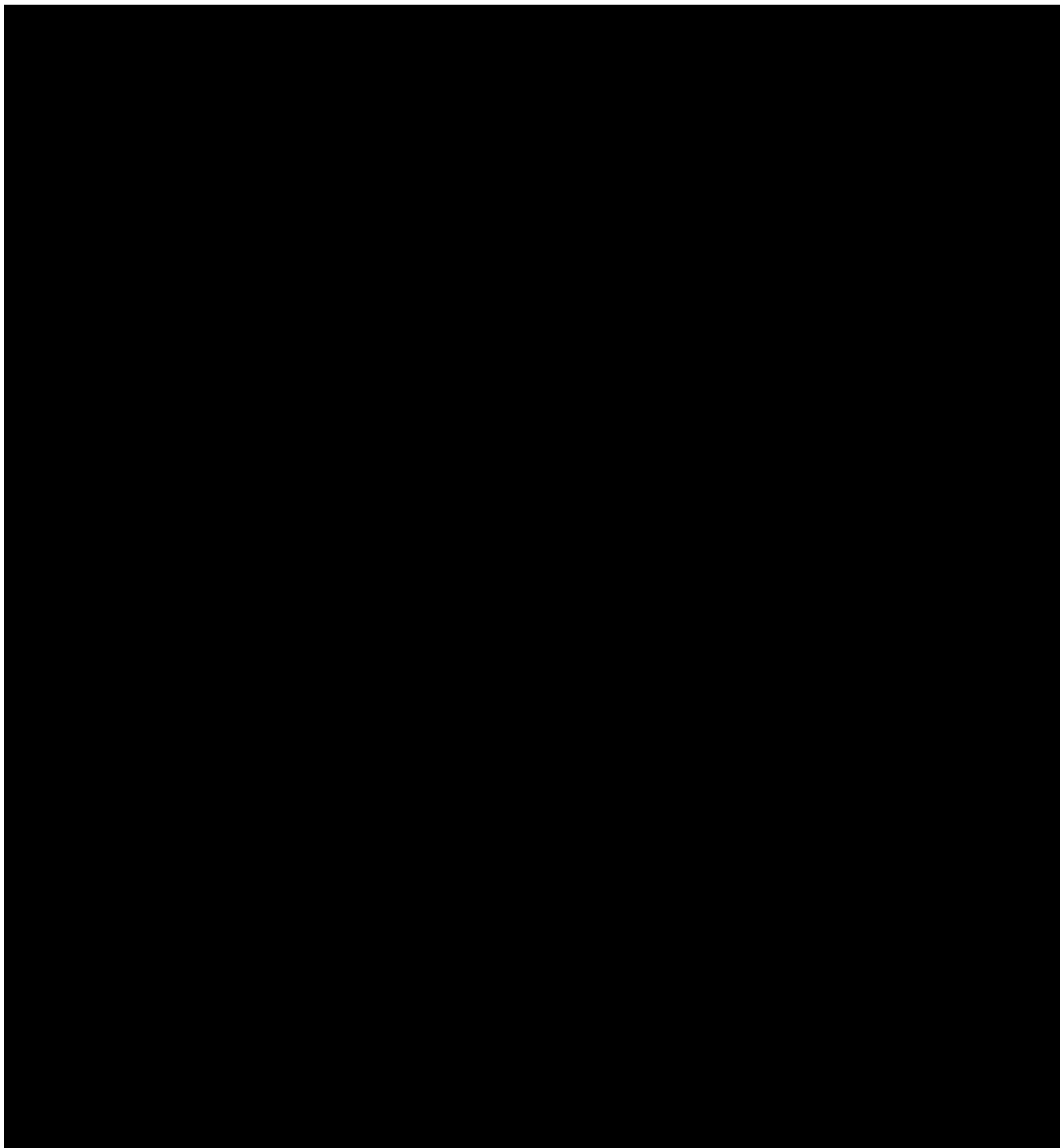
Ryc. 14. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej - analiza końcowa, cz. 3 (RD).



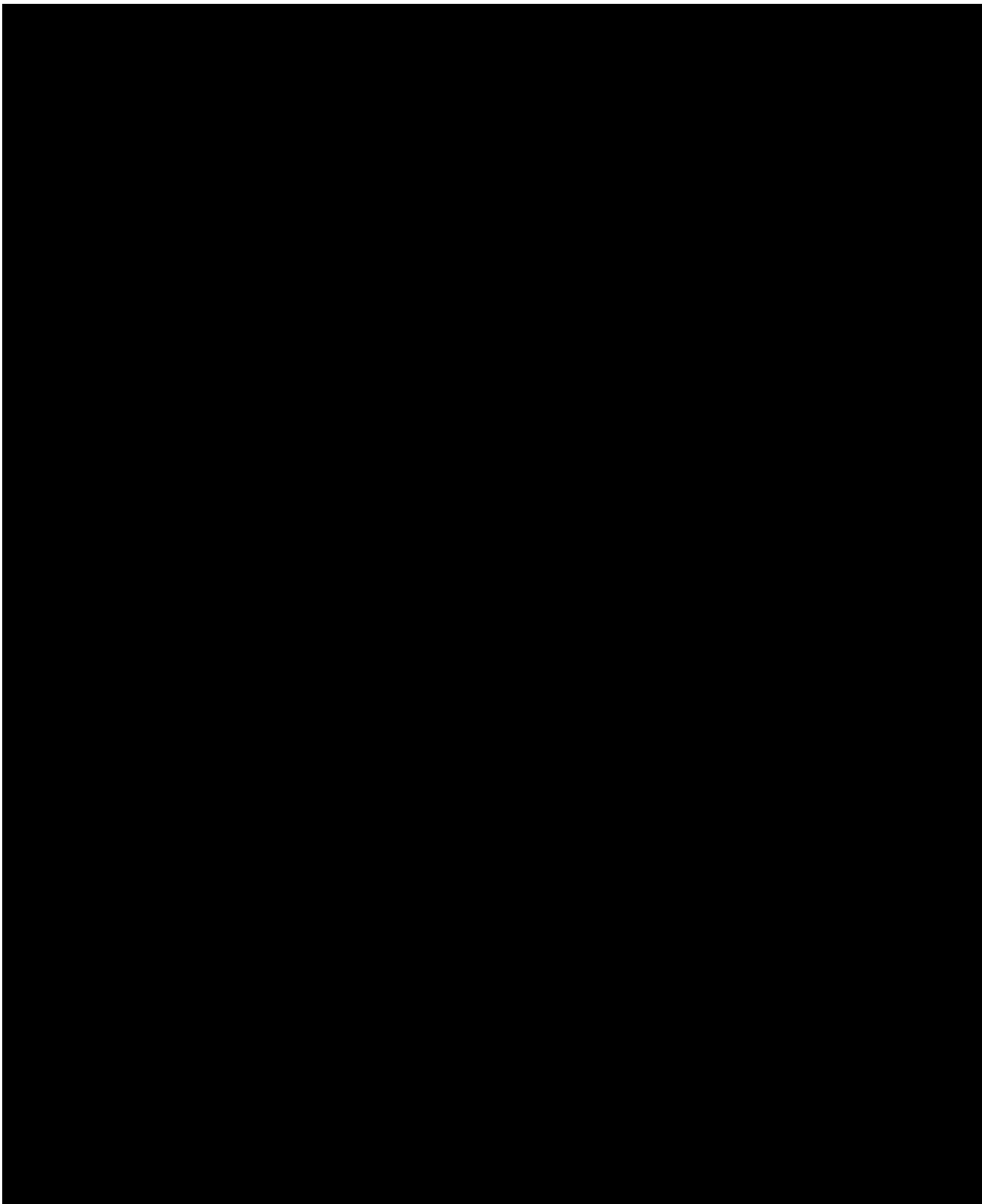
Ryc. 15. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę) – analiza końcowa, cz. 1 (RR).



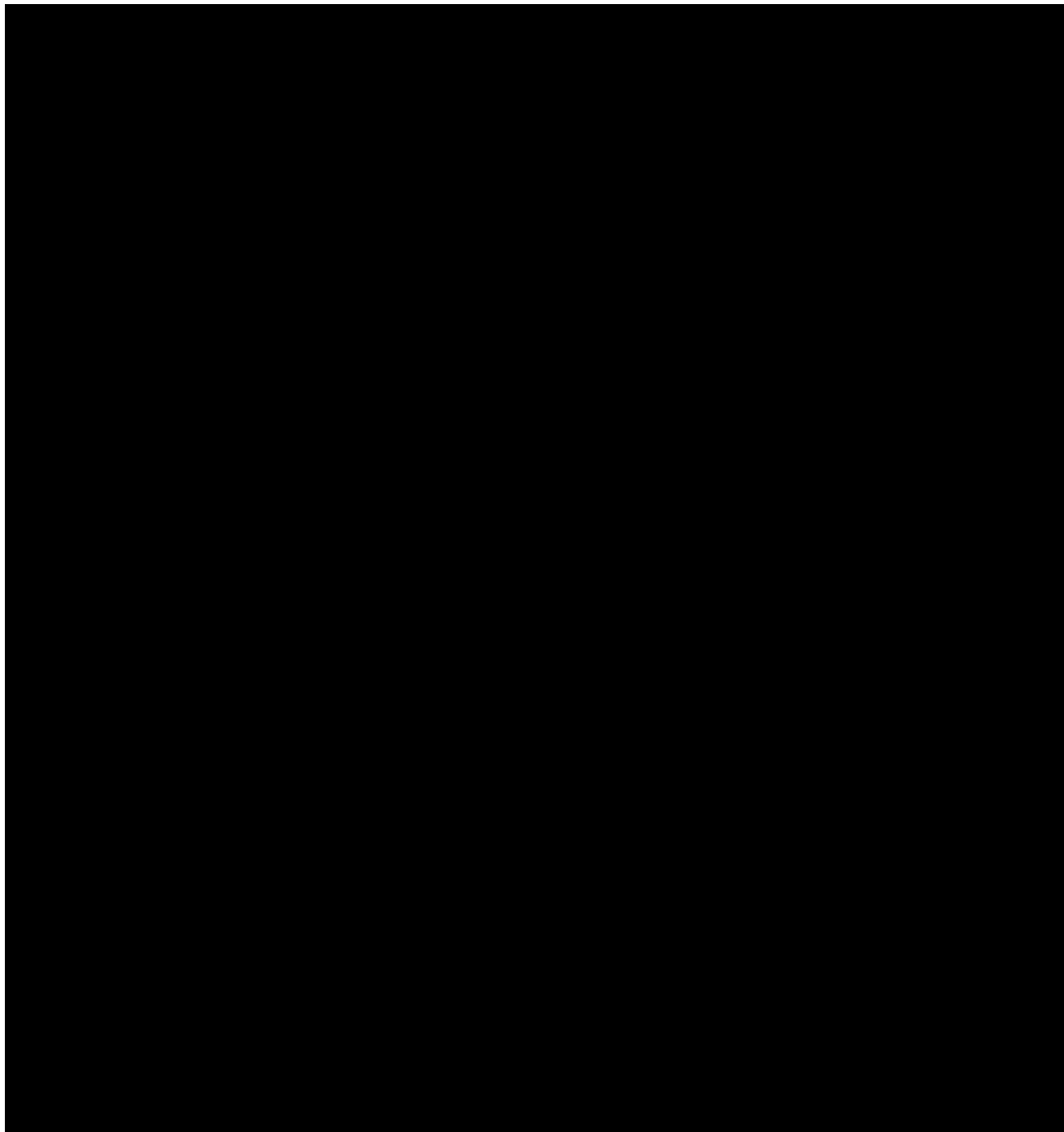
Ryc. 16. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę) - analiza końcowa, cz. 1 (RD).



Ryc. 17. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę) – analiza końcowa, cz. 2 (RR).



Ryc. 18. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę) - analiza końcowa, cz. 2 (RD).

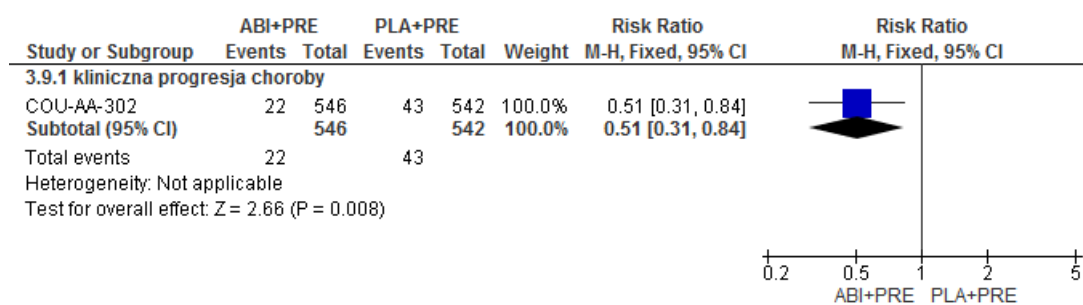


11.1.2 Populacja ogólna

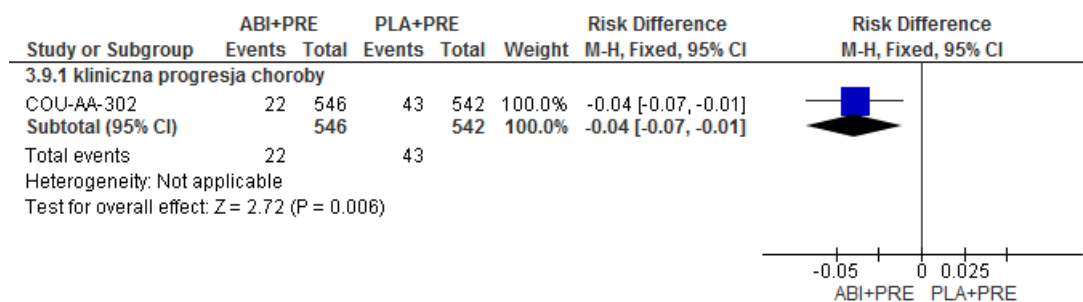
11.1.2.1 Pierwszorzędowe punkty końcowe

11.1.2.1.1 I analiza okresowa

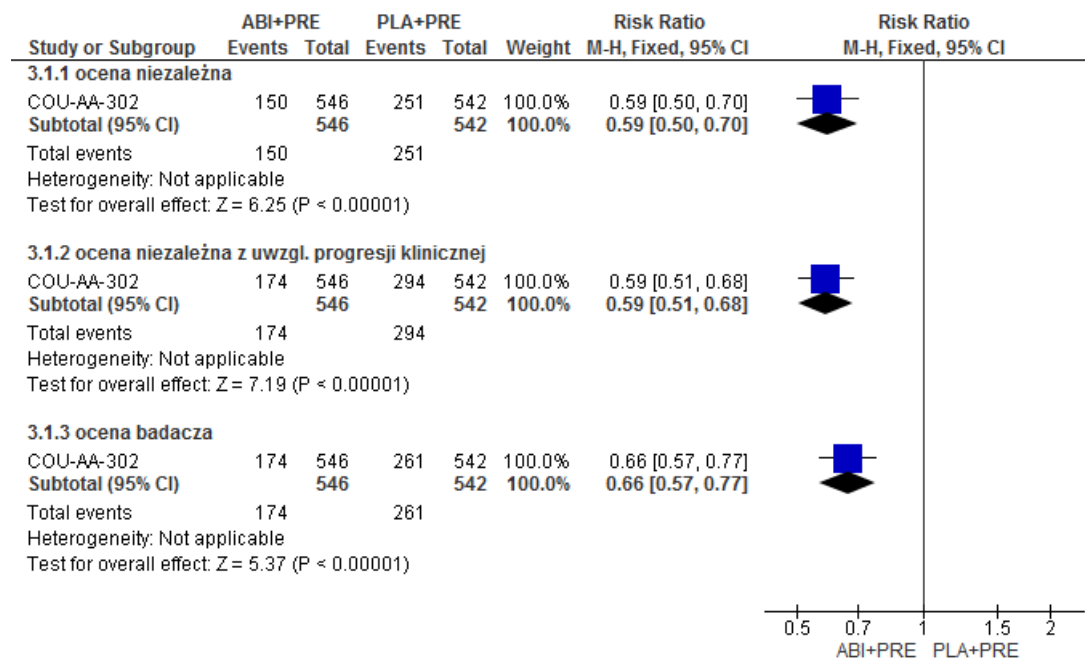
Ryc. 19. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania jednoznacznej klinicznej progresji choroby w populacji ogólnej, I analiza okresowa (RR).



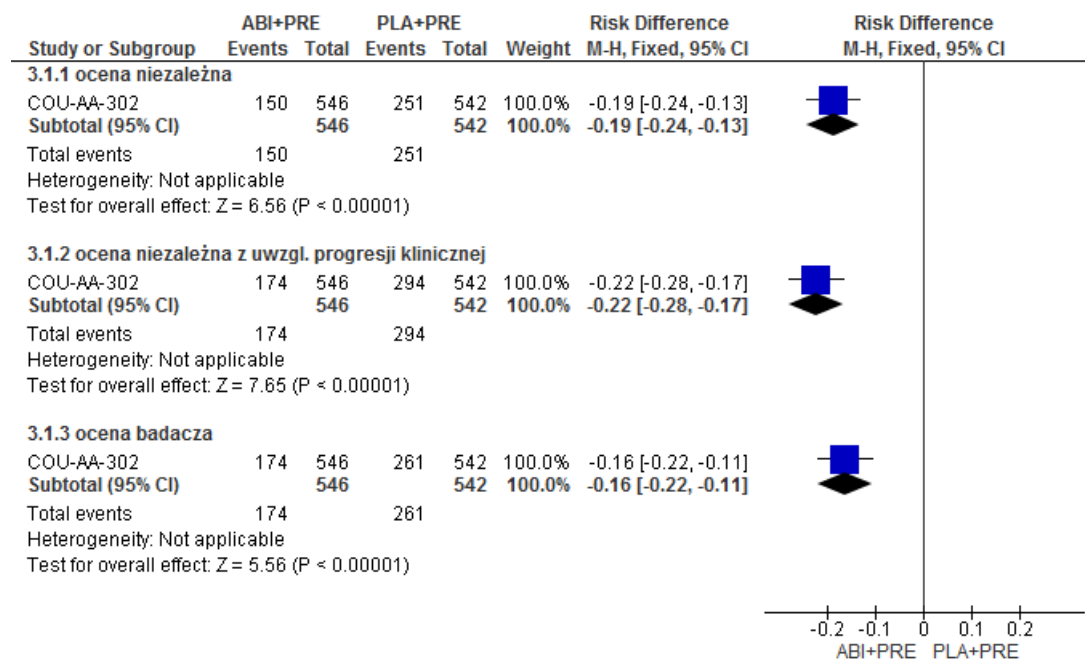
Ryc. 20. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania jednoznacznej klinicznej progresji choroby w populacji ogólnej, I analiza okresowa (RD).



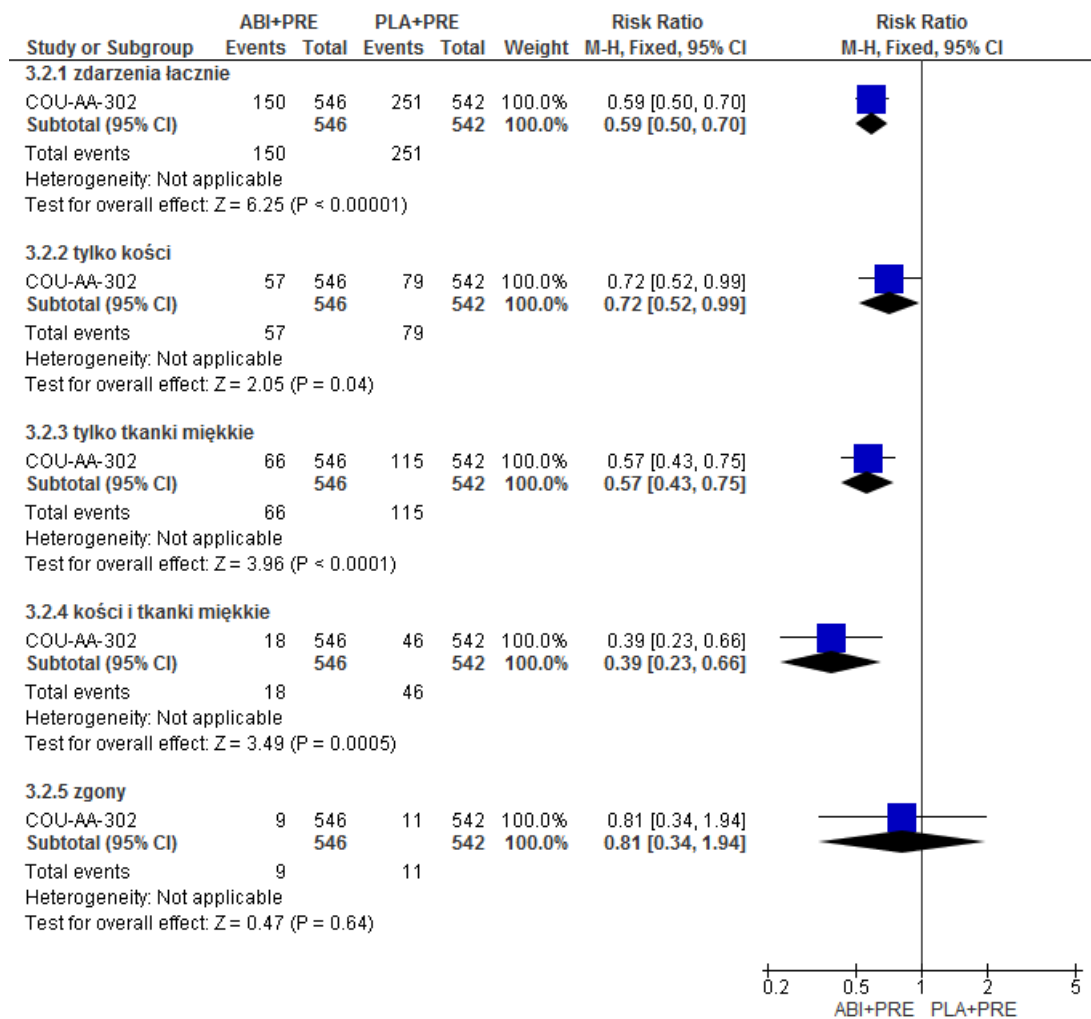
Ryc. 21. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej w zależności od oceny - I analiza okresowa (RR).



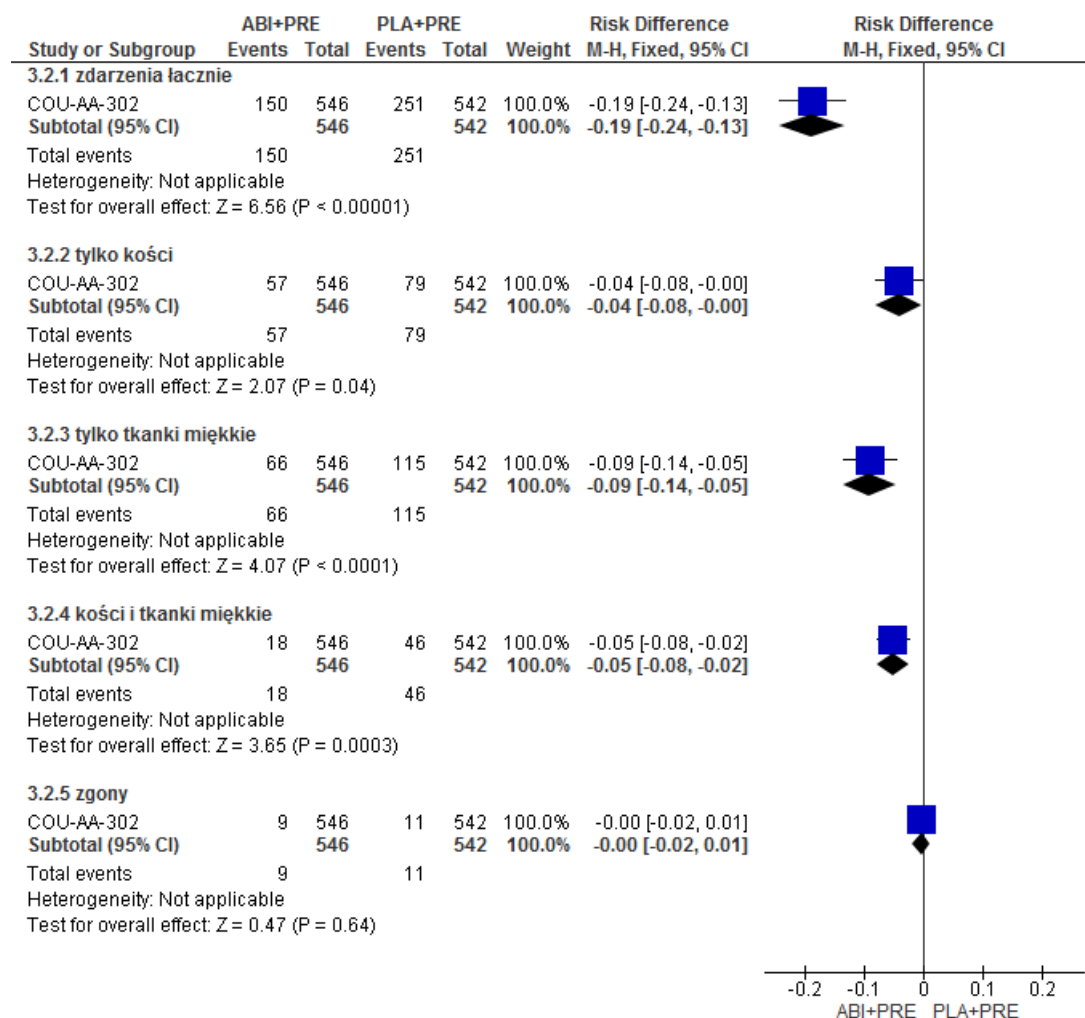
Ryc. 22. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej w zależności od oceny - I analiza okresowa (RD).



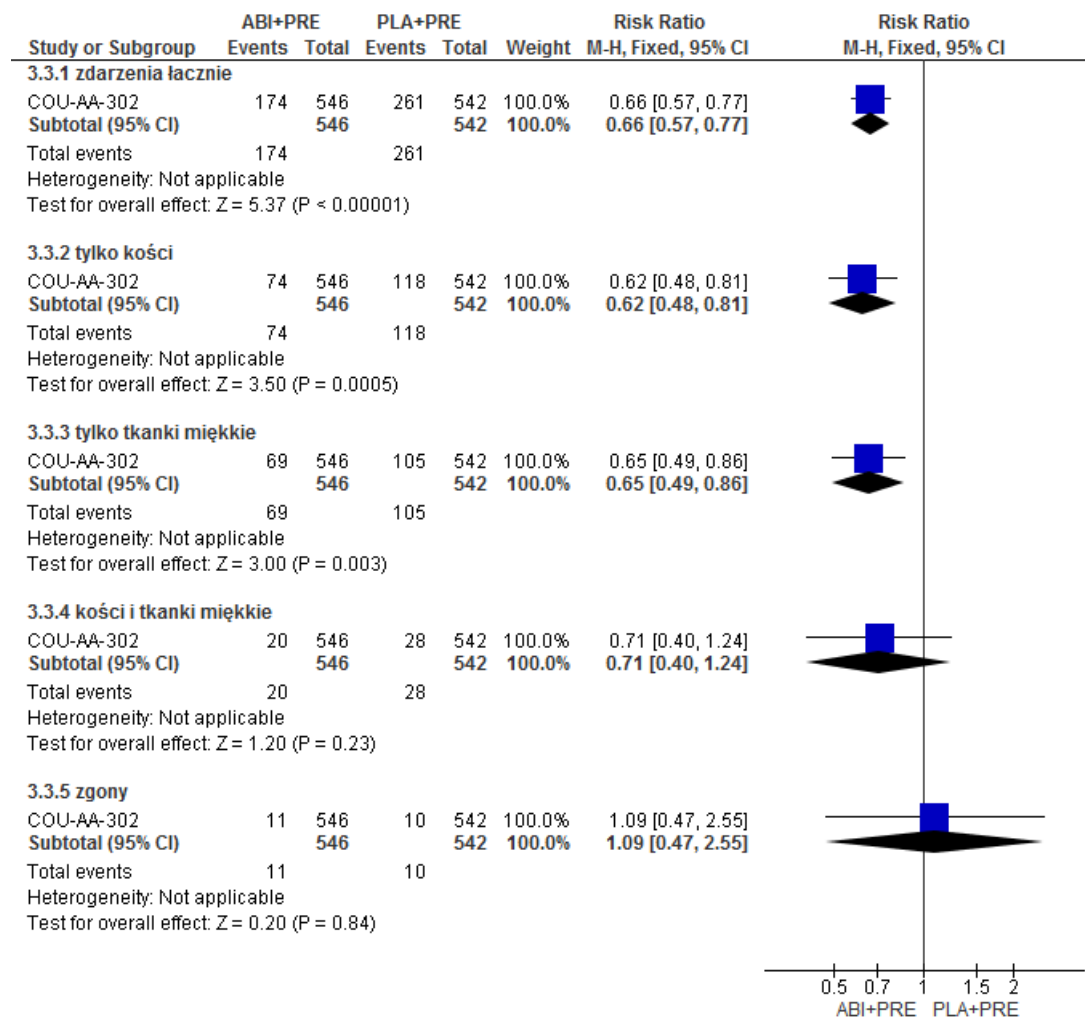
Ryc. 23. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena niezależna, I analiza okresowa (RR).



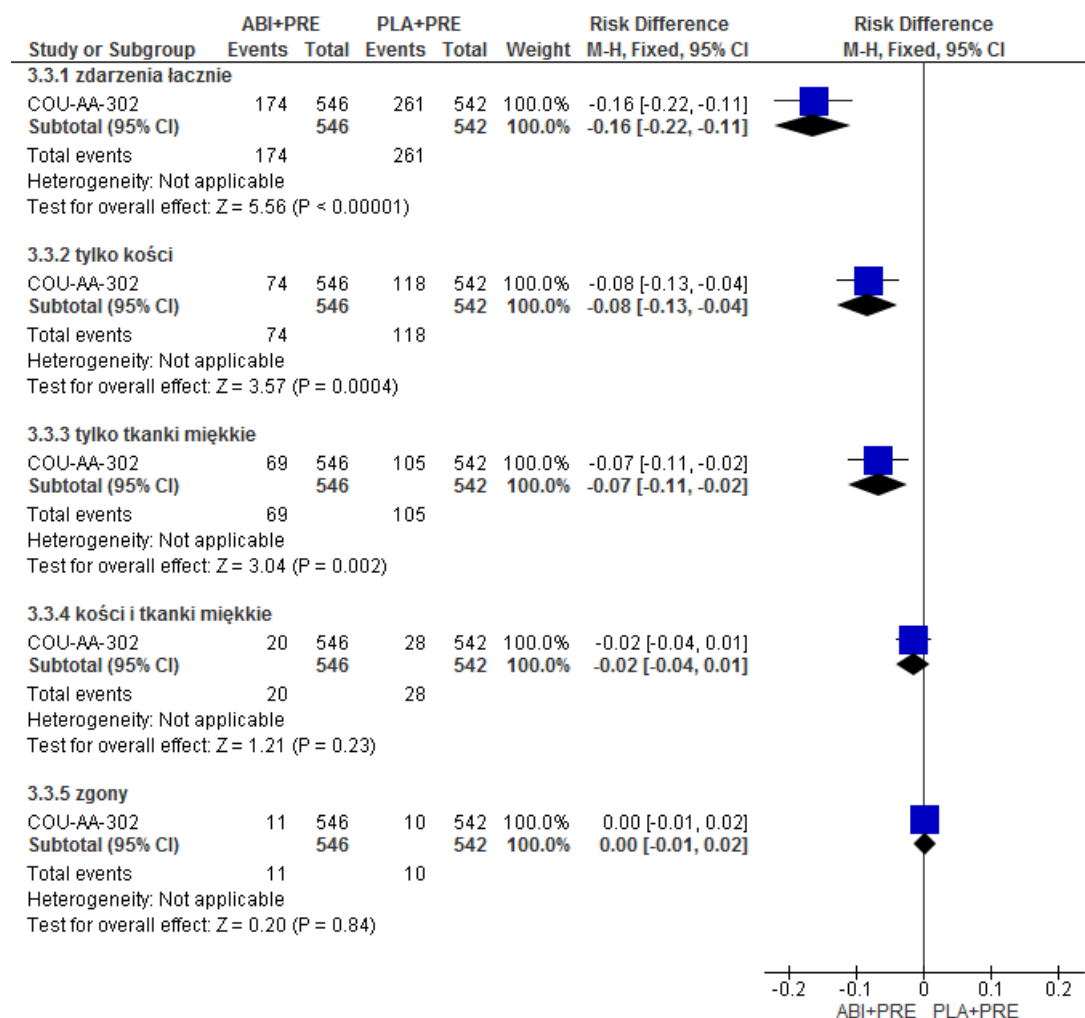
Ryc. 24. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej - ocena niezależna, I analiza okresowa (RD).



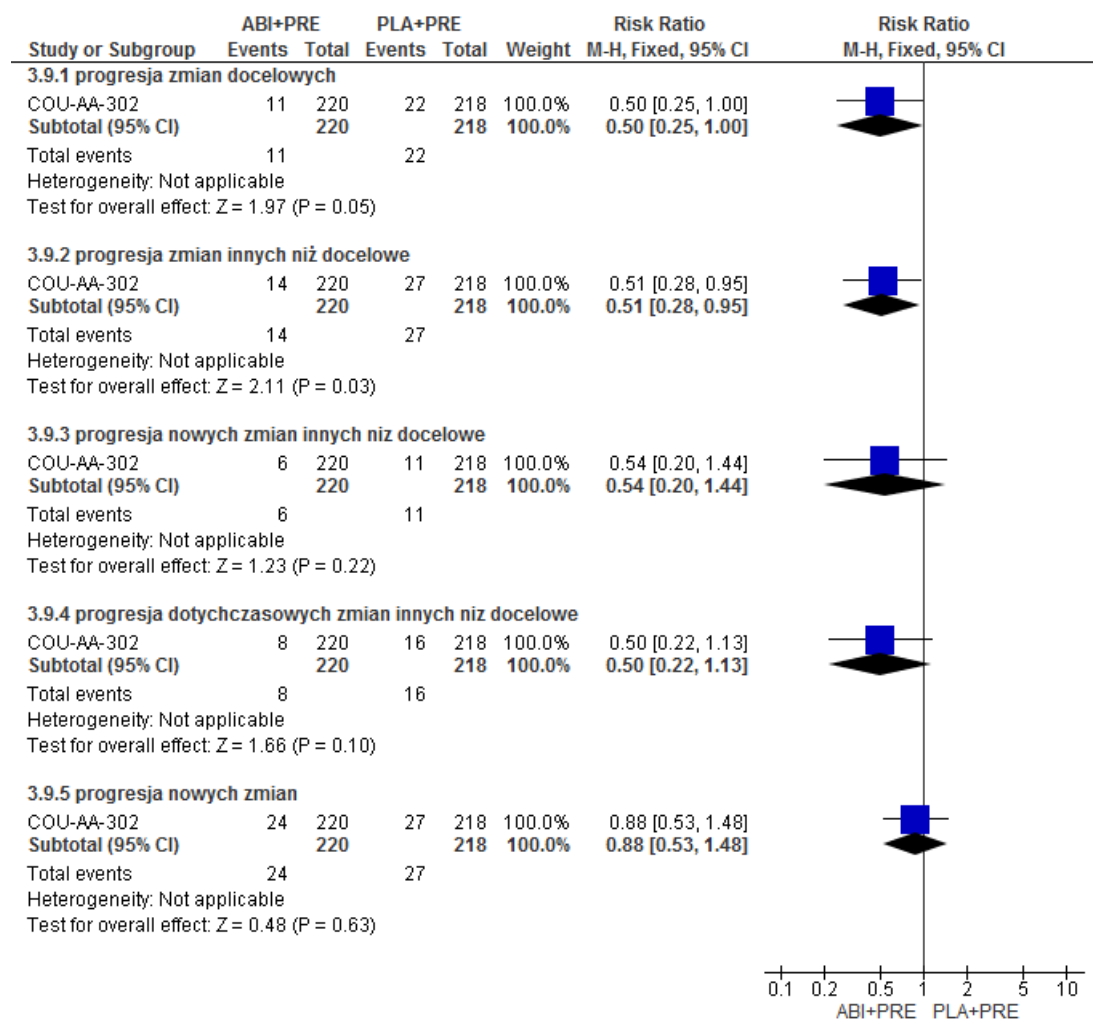
Ryc. 25. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena badacza, I analiza okresowa (RR).



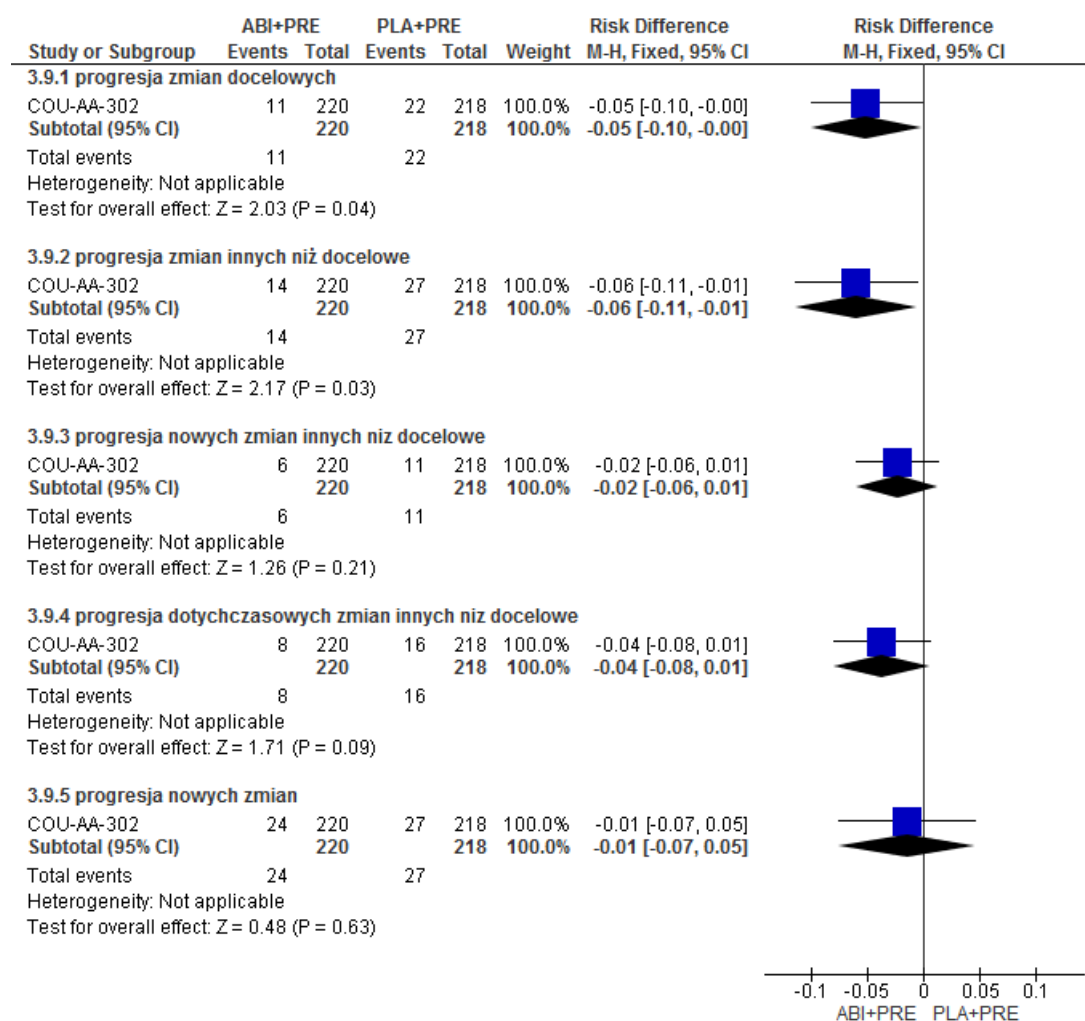
Ryc. 26. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej - ocena badacza, I analiza okresowa (RD).



Ryc. 27. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania progresji zmian wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, I analiza okresowa (RR).

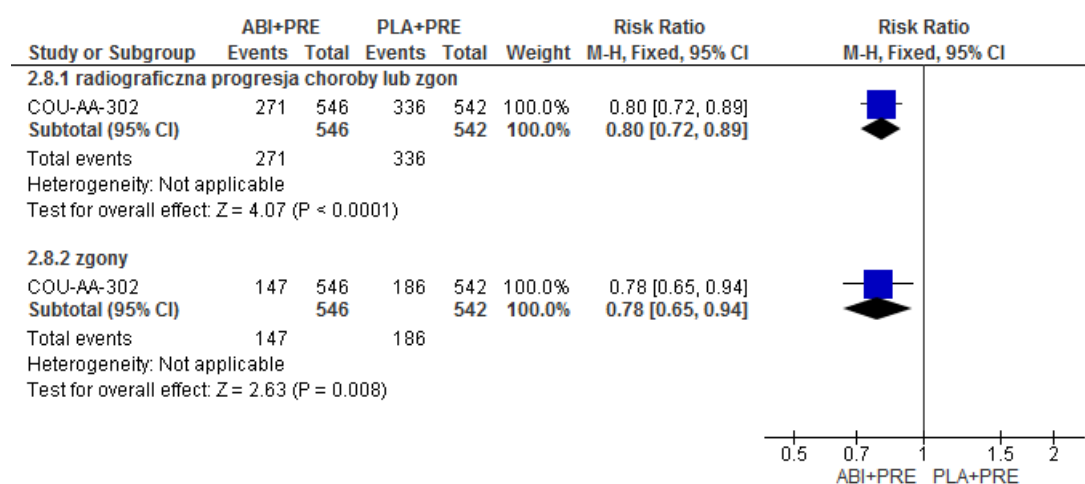


Ryc. 28. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania progresji zmian wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, I analiza okresowa (RD).

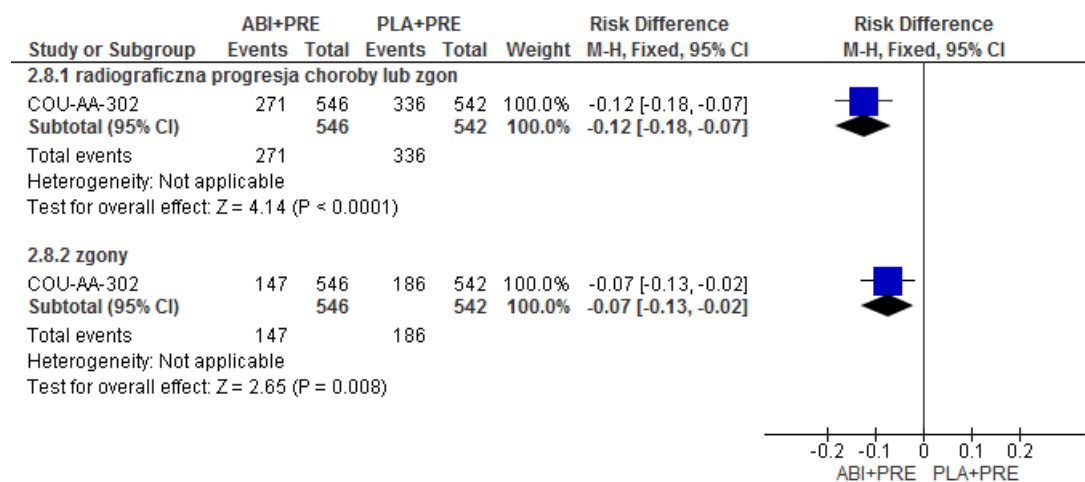


11.1.2.1.2 II analiza okresowa

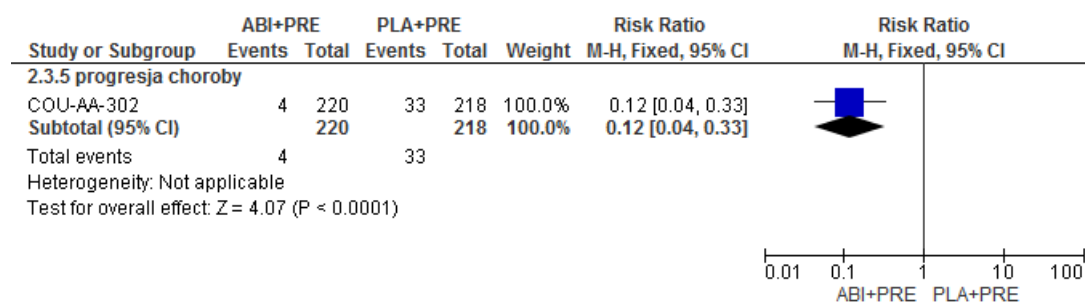
Ryc. 29. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).



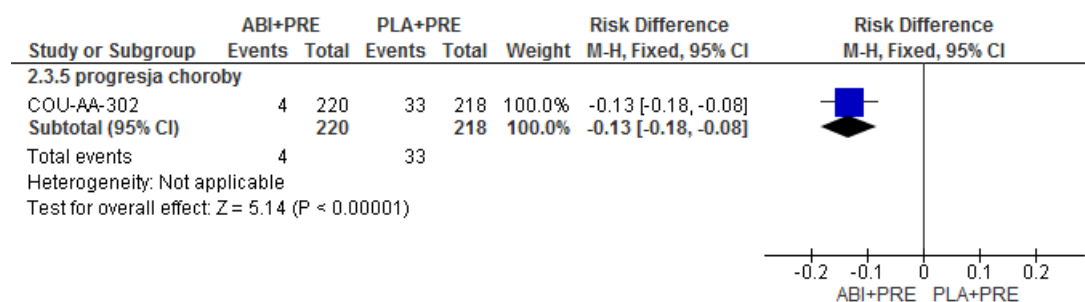
Ryc. 30. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).



Ryc. 31. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – progresja choroby wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).

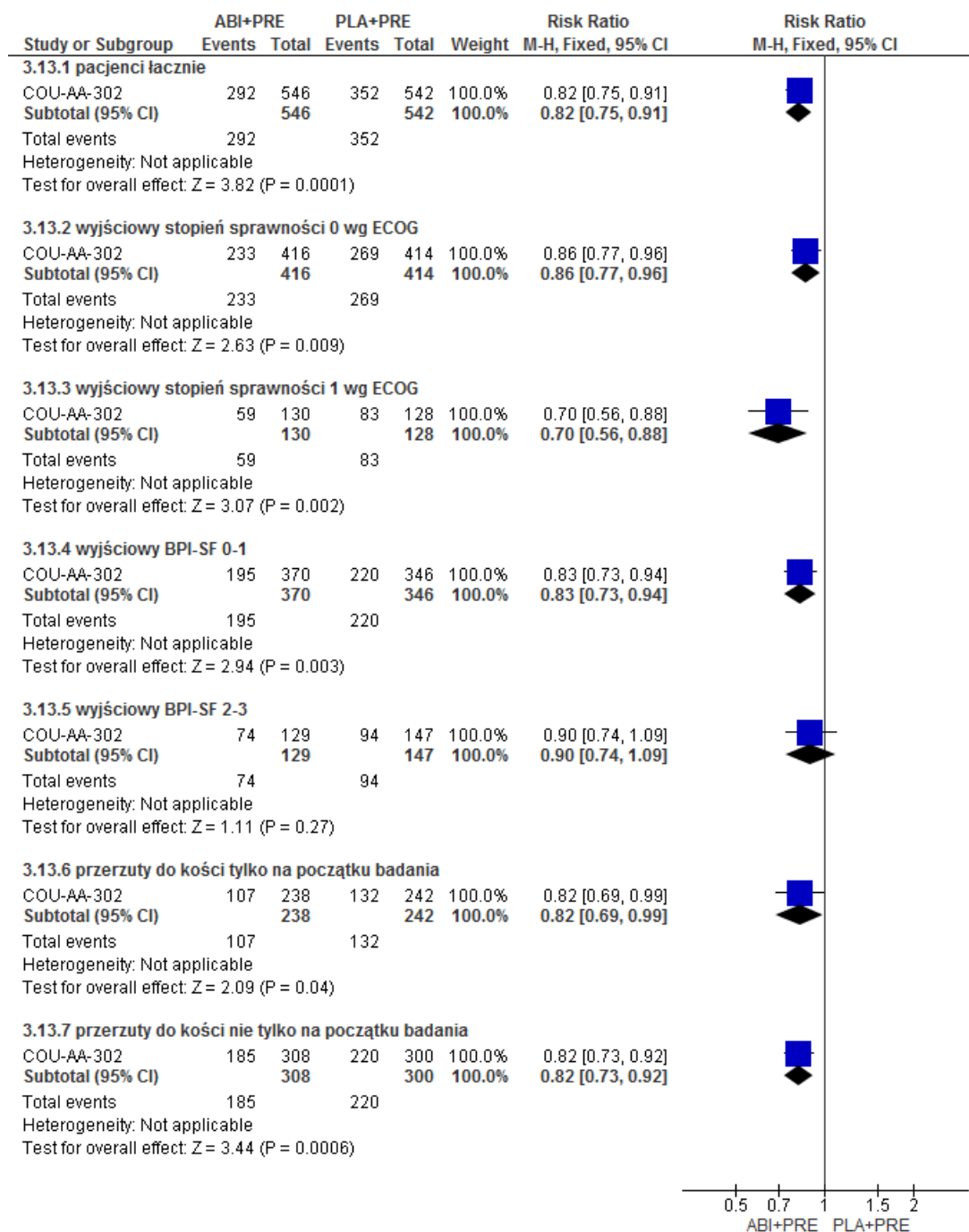


Ryc. 32. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – progresja choroby wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).

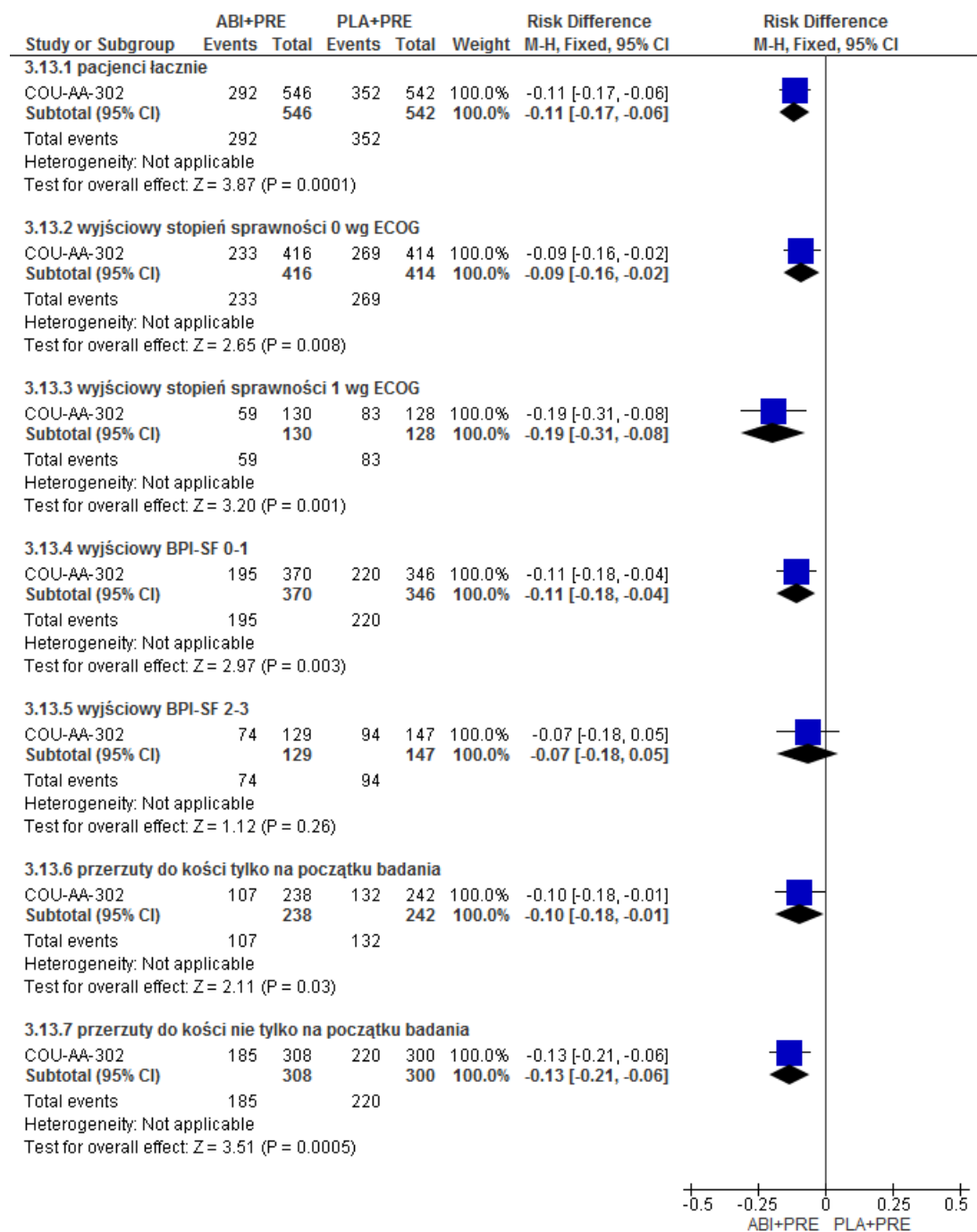


11.1.2.1.3 III analiza okresowa

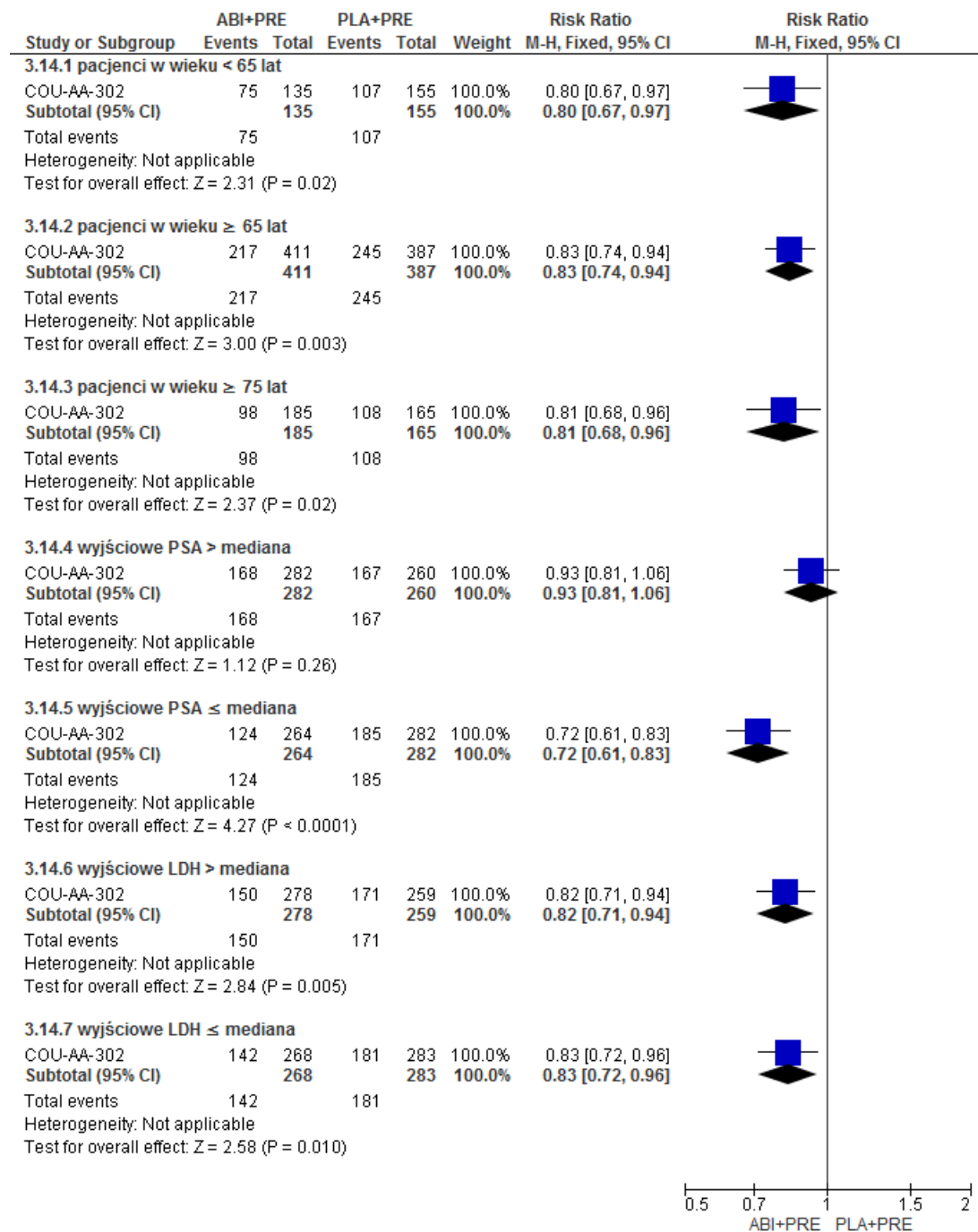
Ryc. 33. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 1 (RR).



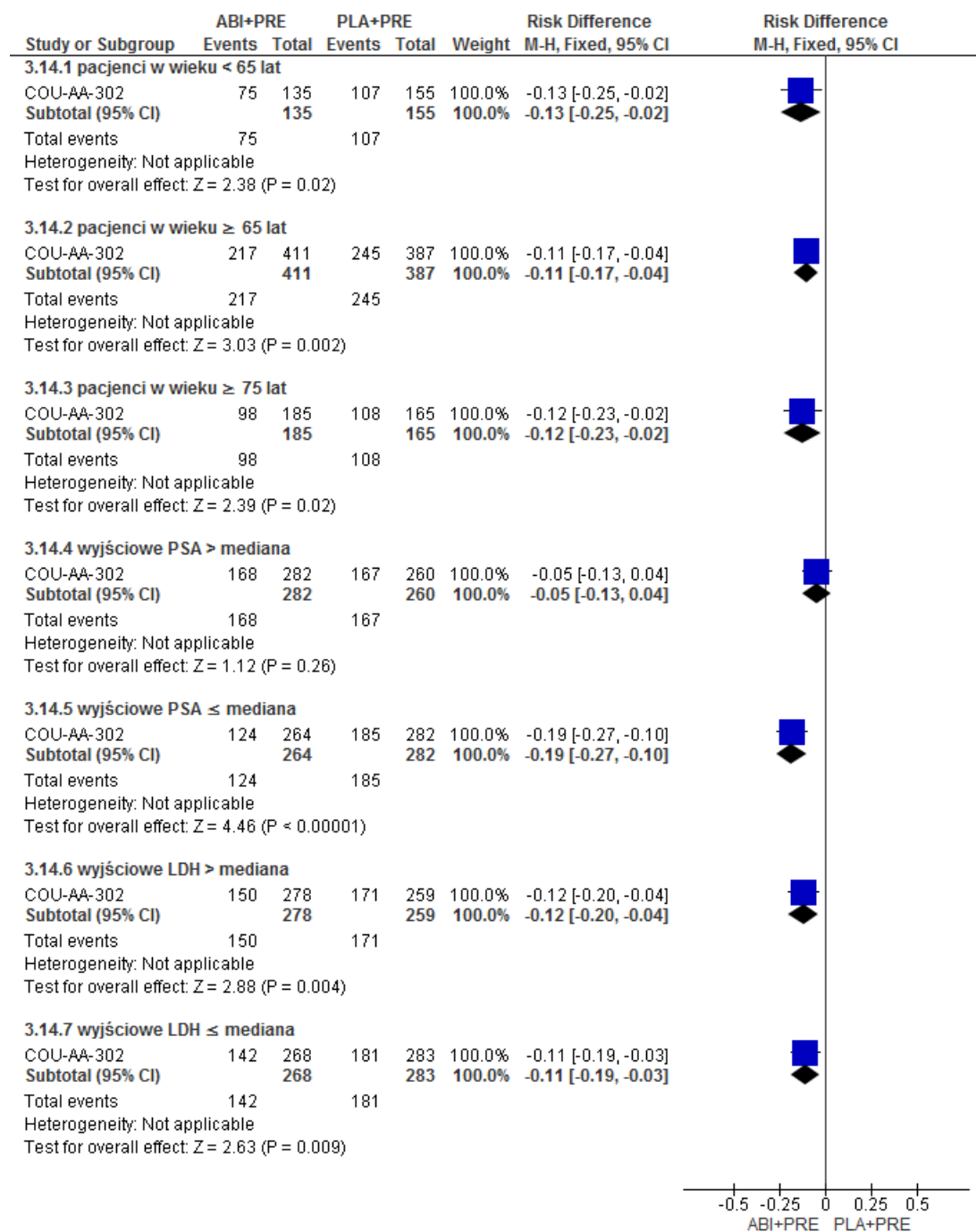
Ryc. 34. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 1 (RD).



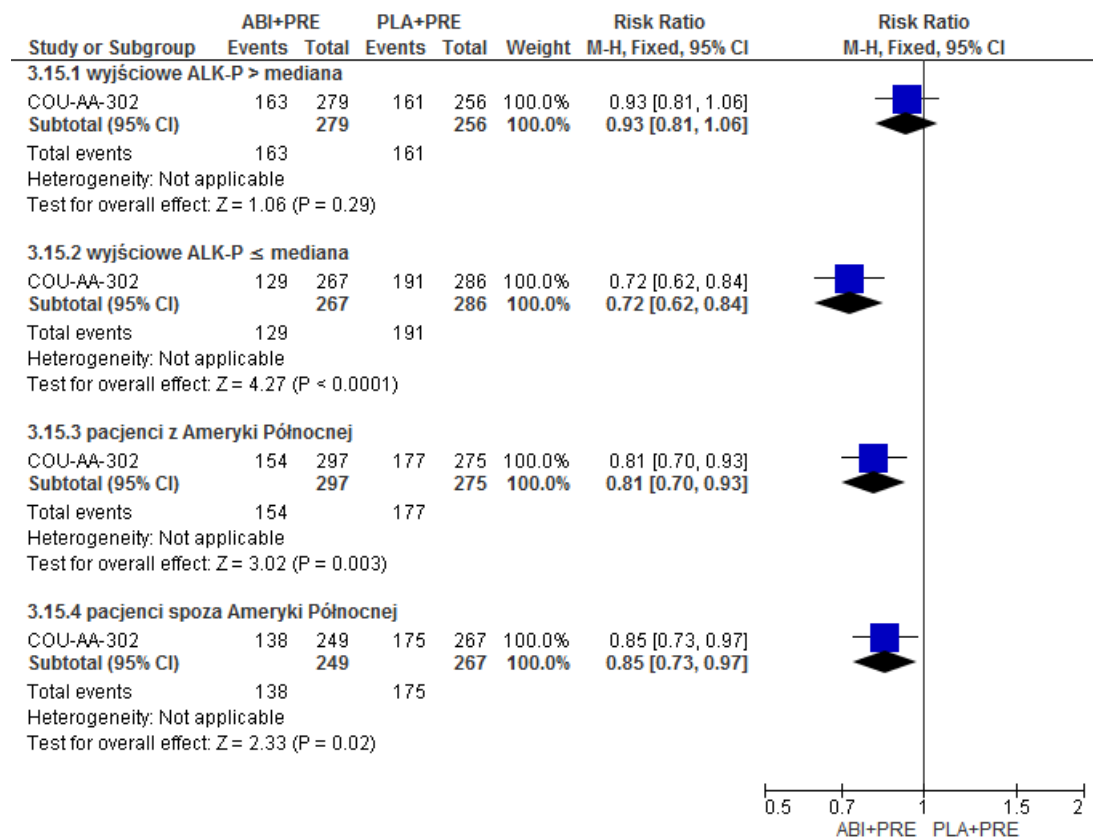
Ryc. 35. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 2 (RR).



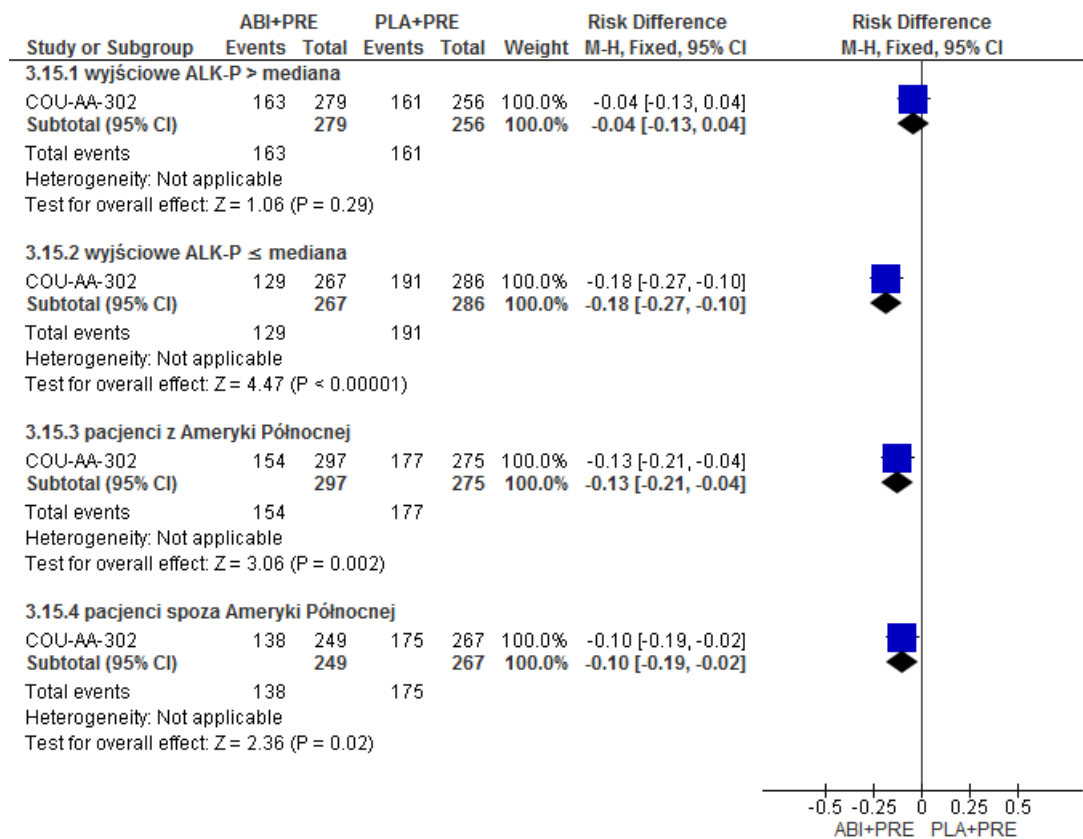
Ryc. 36. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 2 (RD).



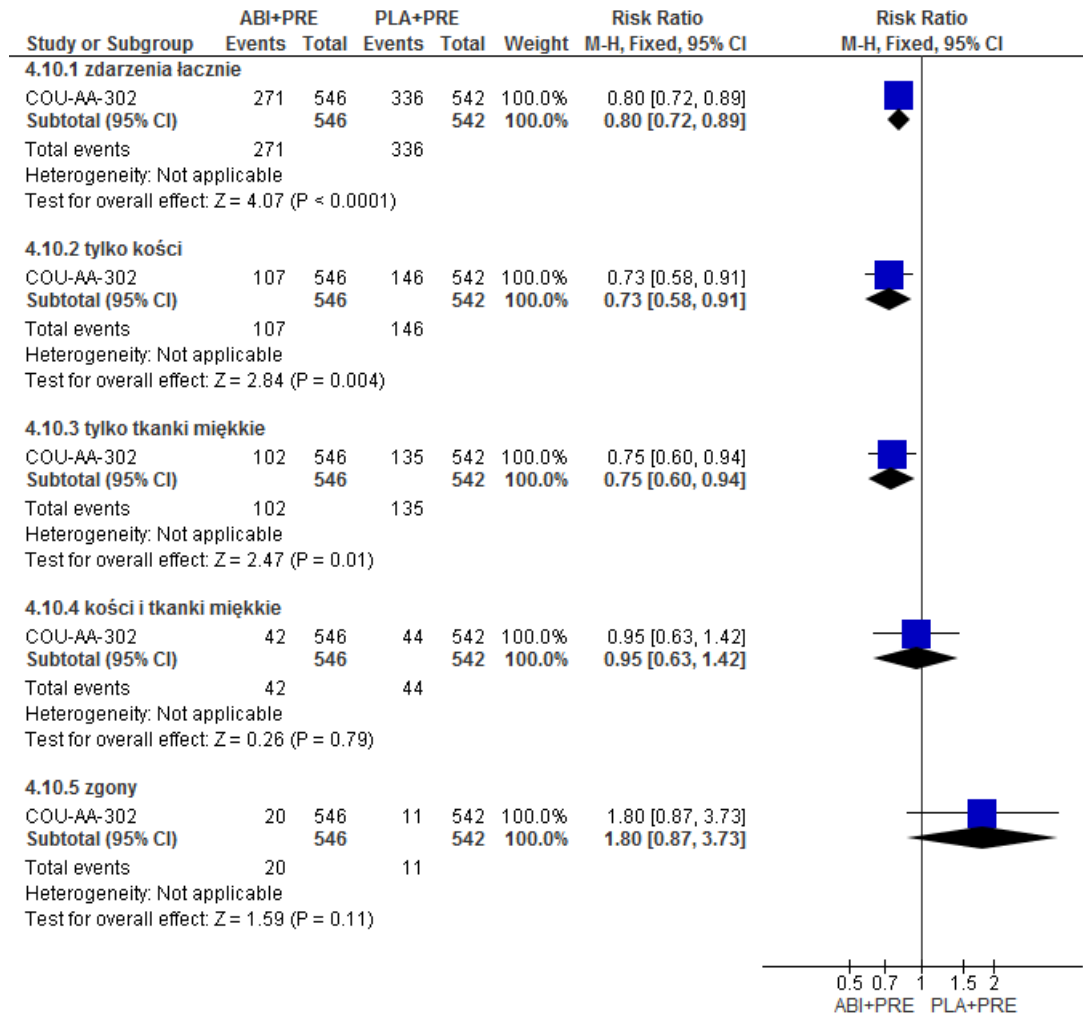
Ryc. 37. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 3 (RR).



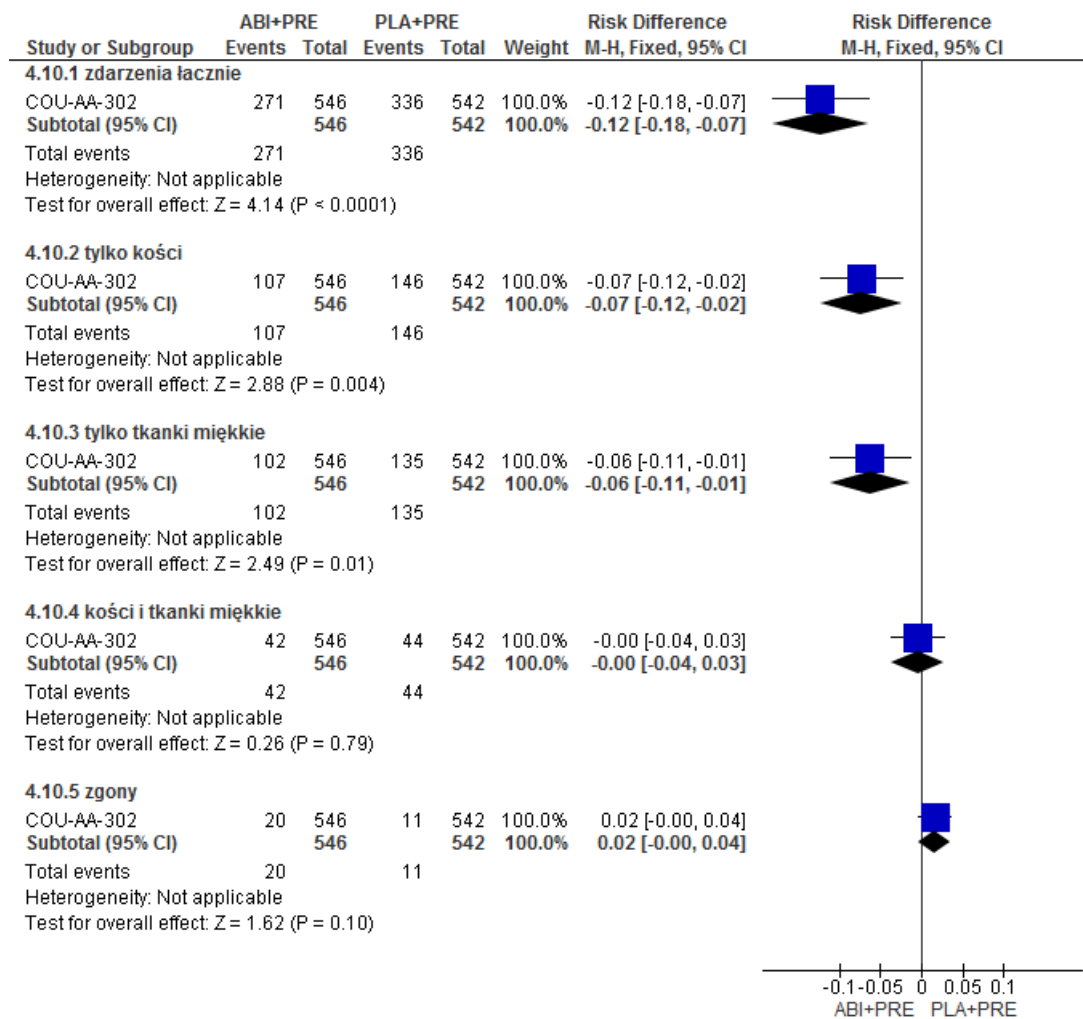
Ryc. 38. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 3 (RD).



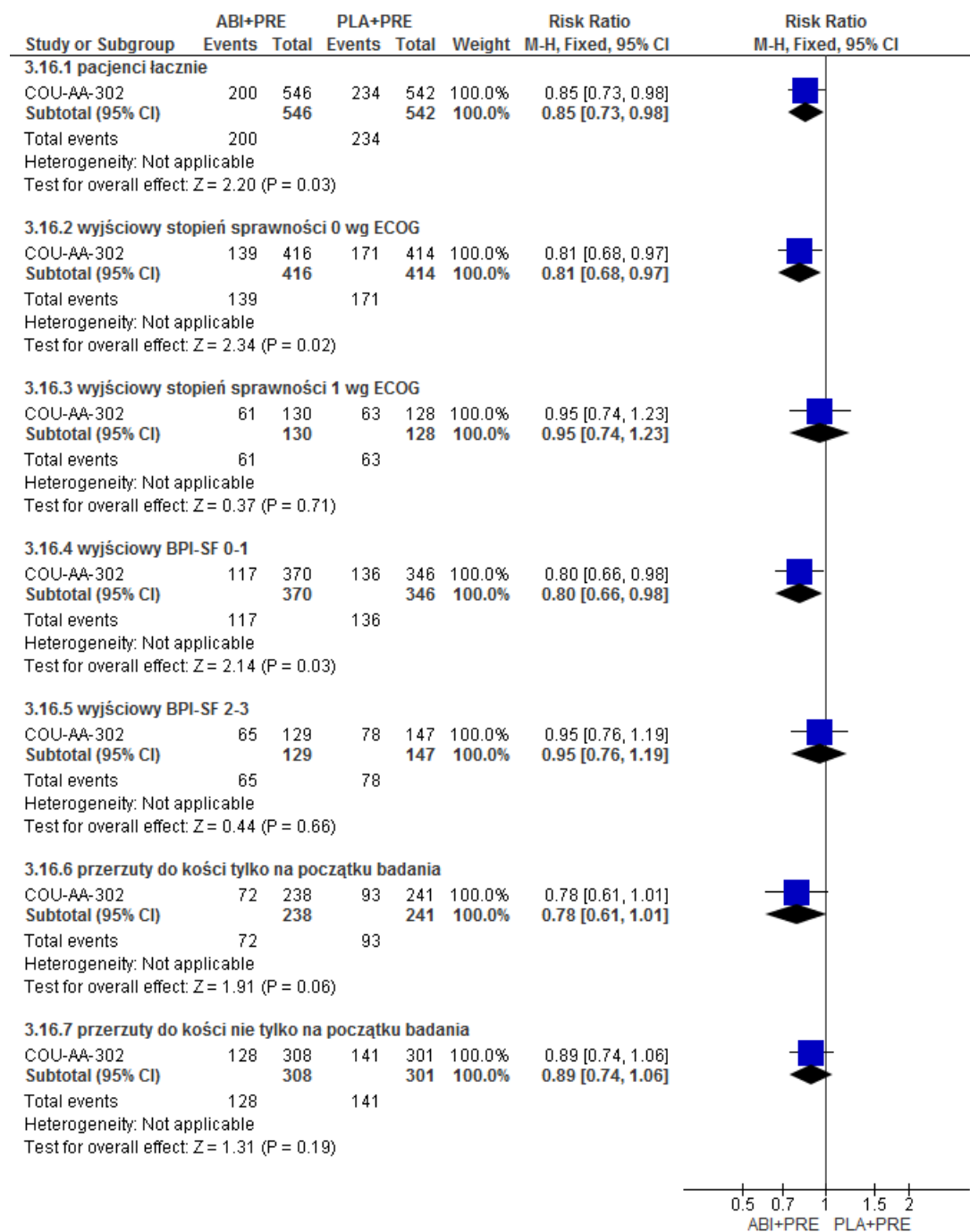
Ryc. 39. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej - ocena badacza, II analiza okresowa (RR).



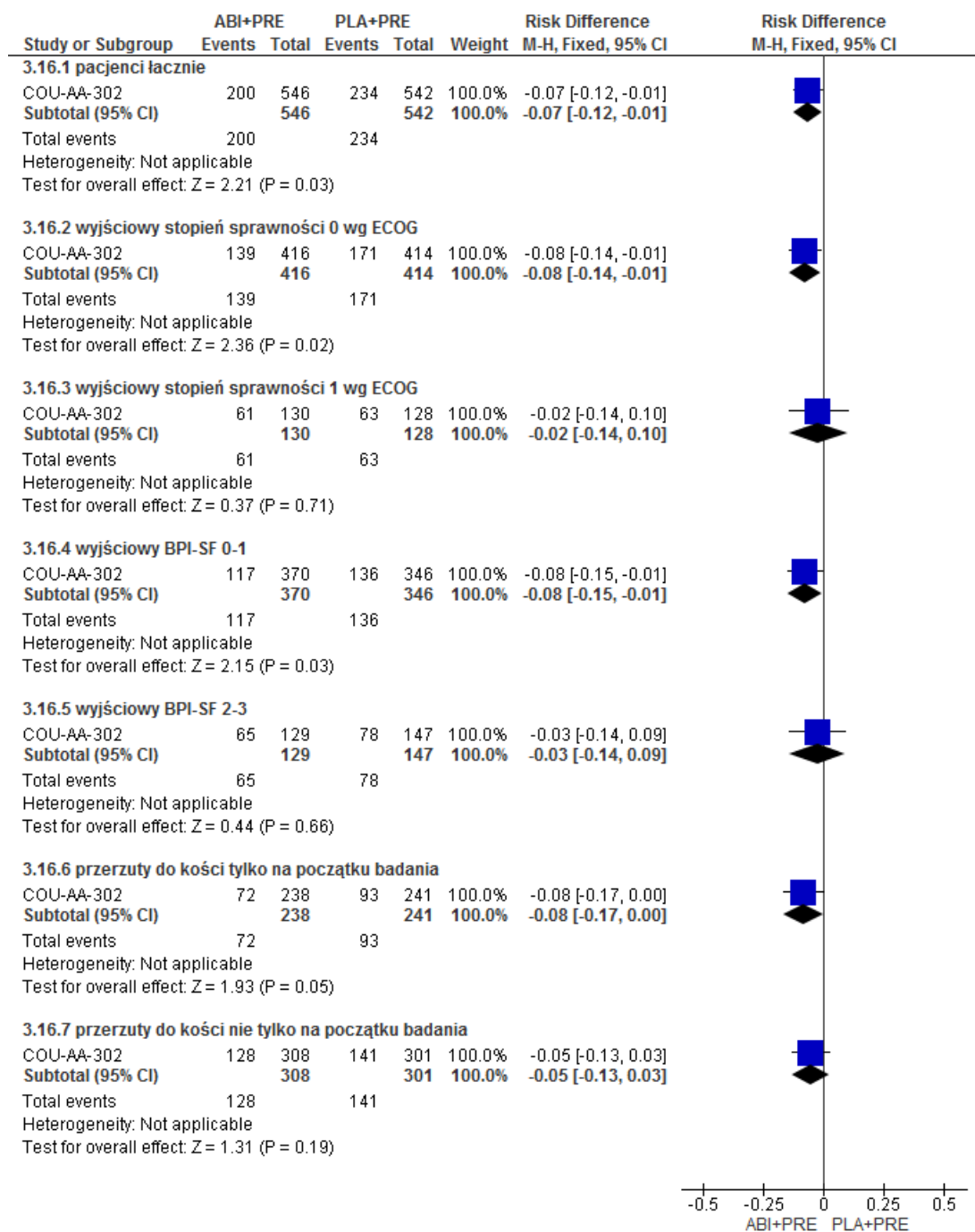
Ryc. 40. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena badacza, II analiza okresowa (RD).



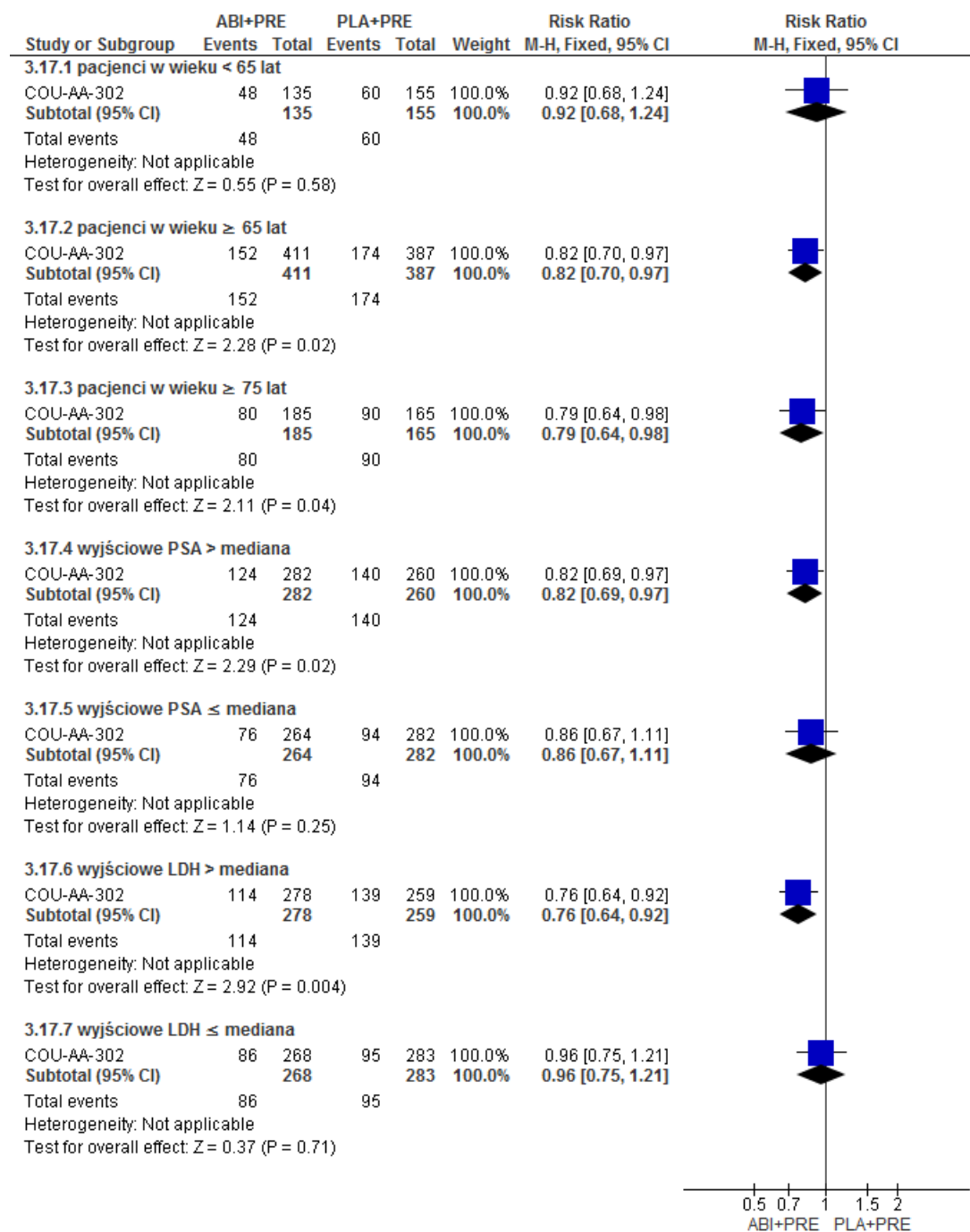
Ryc. 41. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 1 (RR).



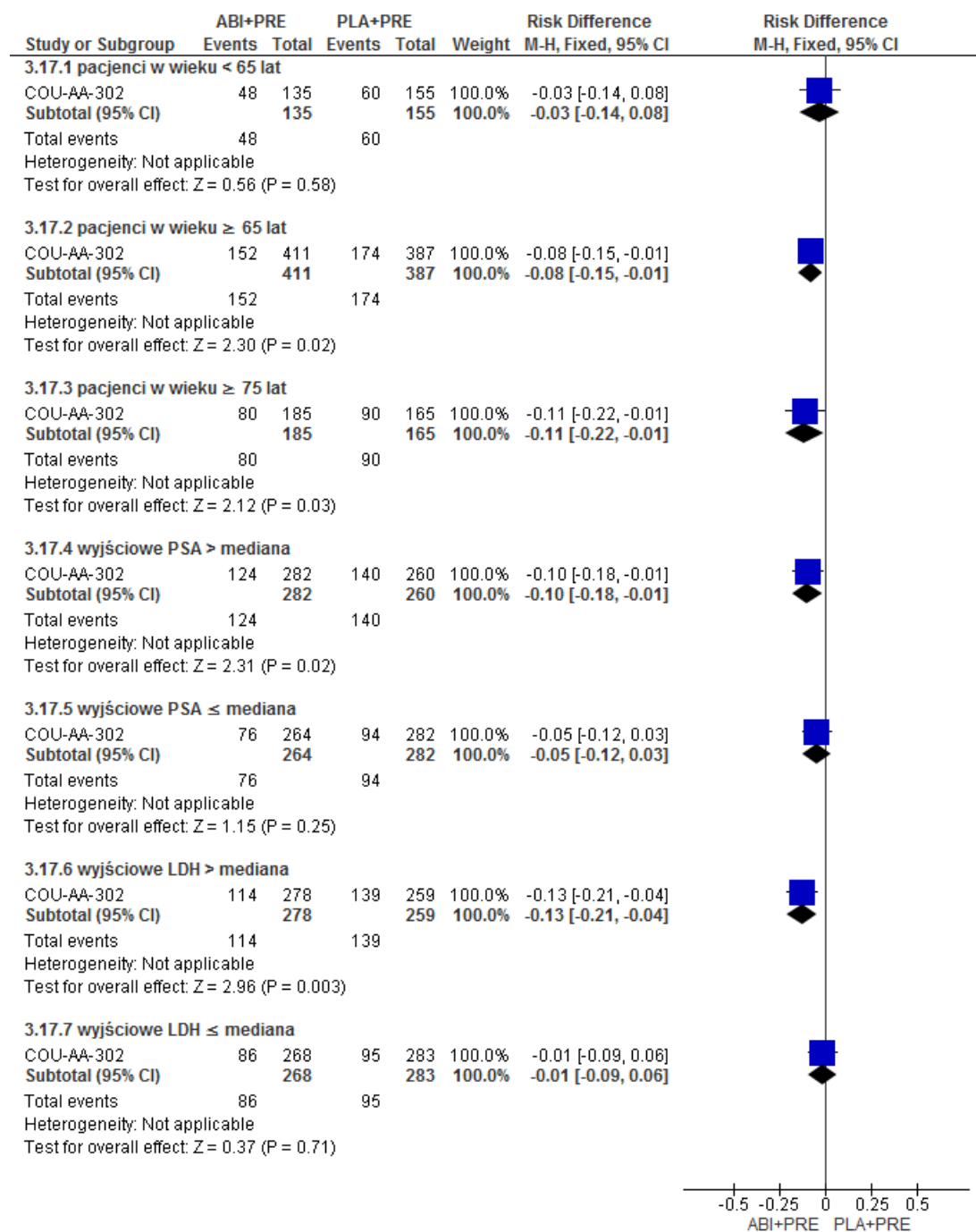
Ryc. 42. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 1 (RD).



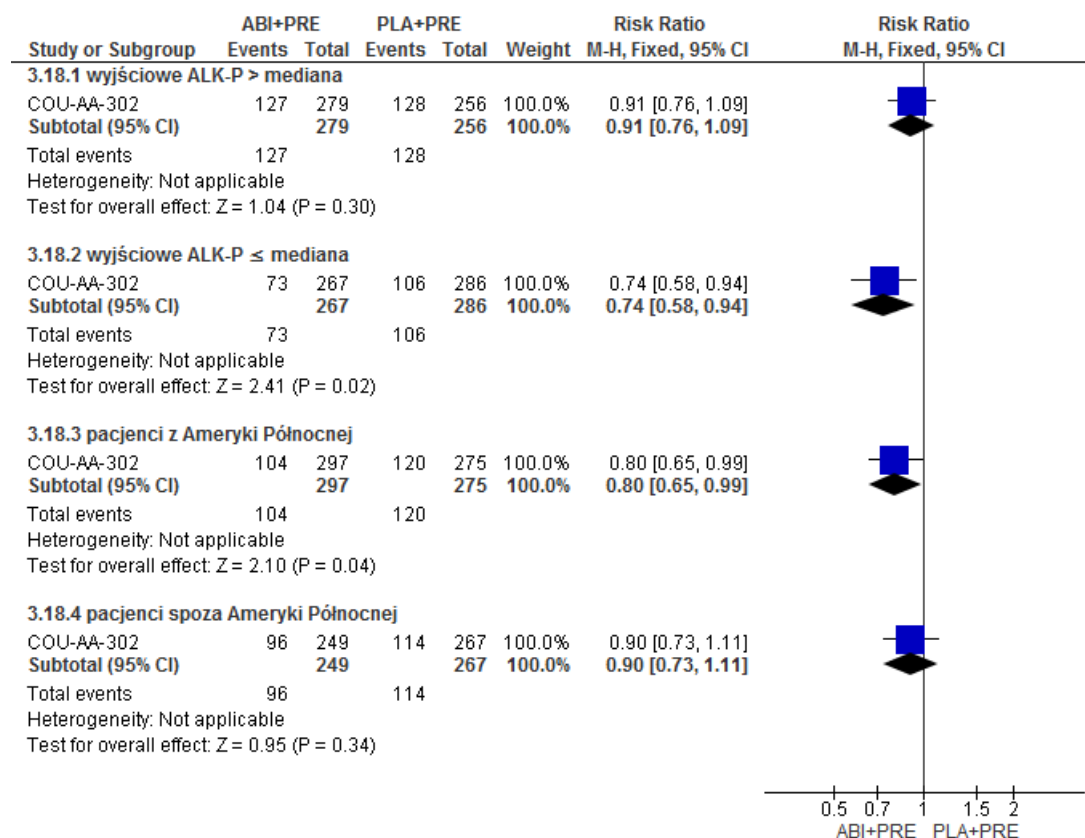
Ryc. 43. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 2 (RR).



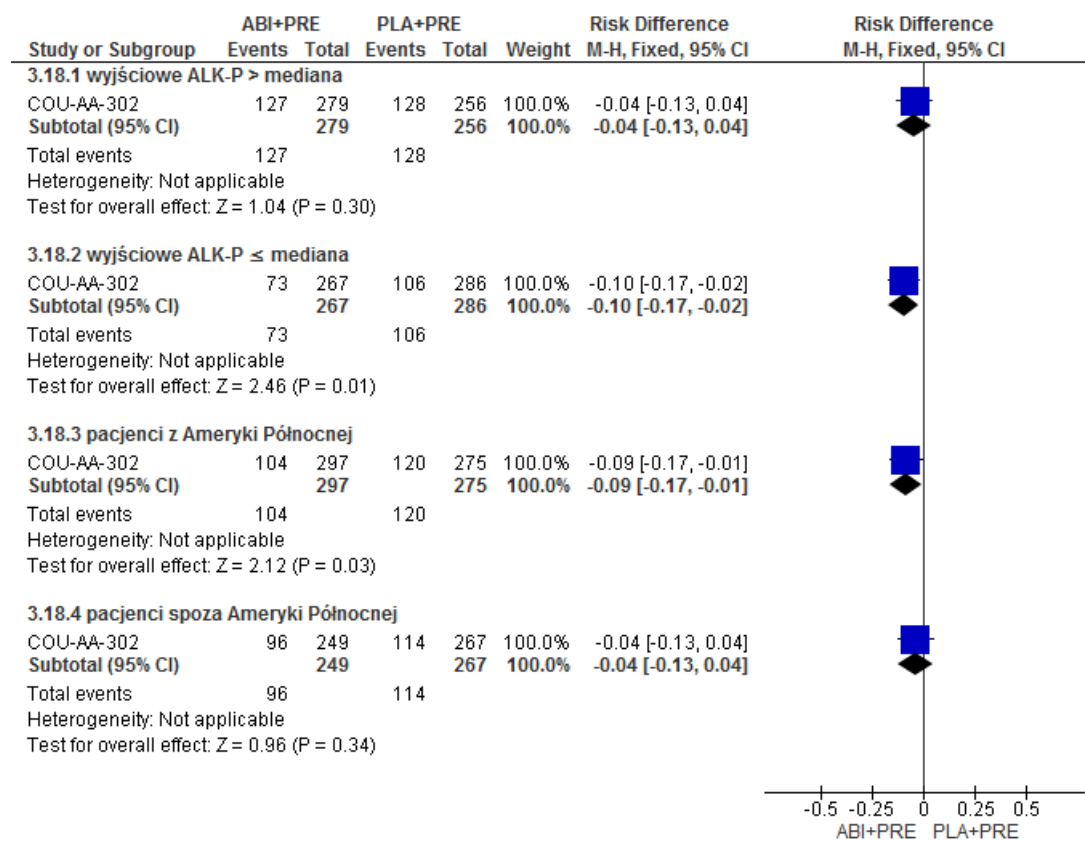
Ryc. 44. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 2 (RD).



Ryc. 45. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 3 (RR).

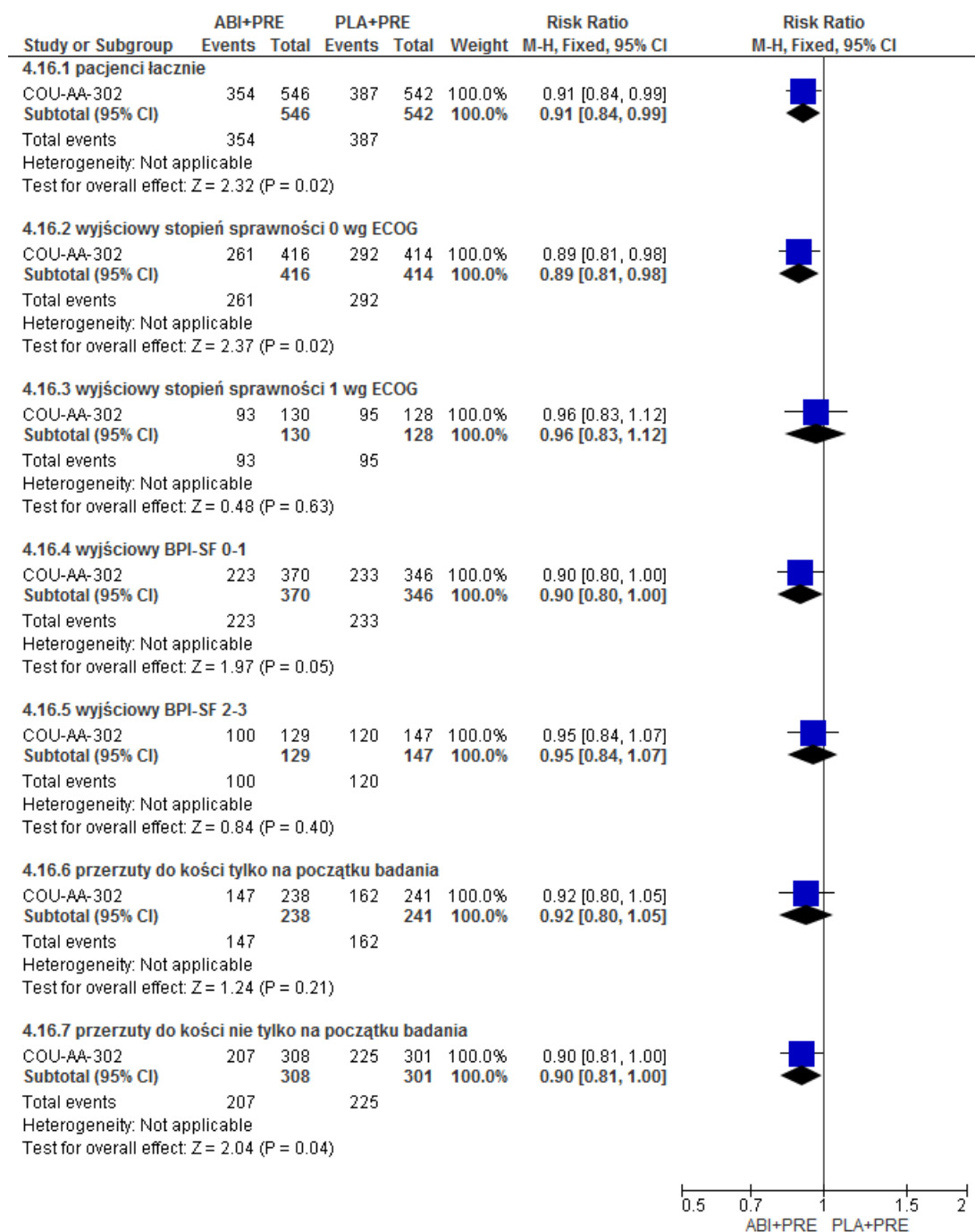


Ryc. 46. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 3 (RD).

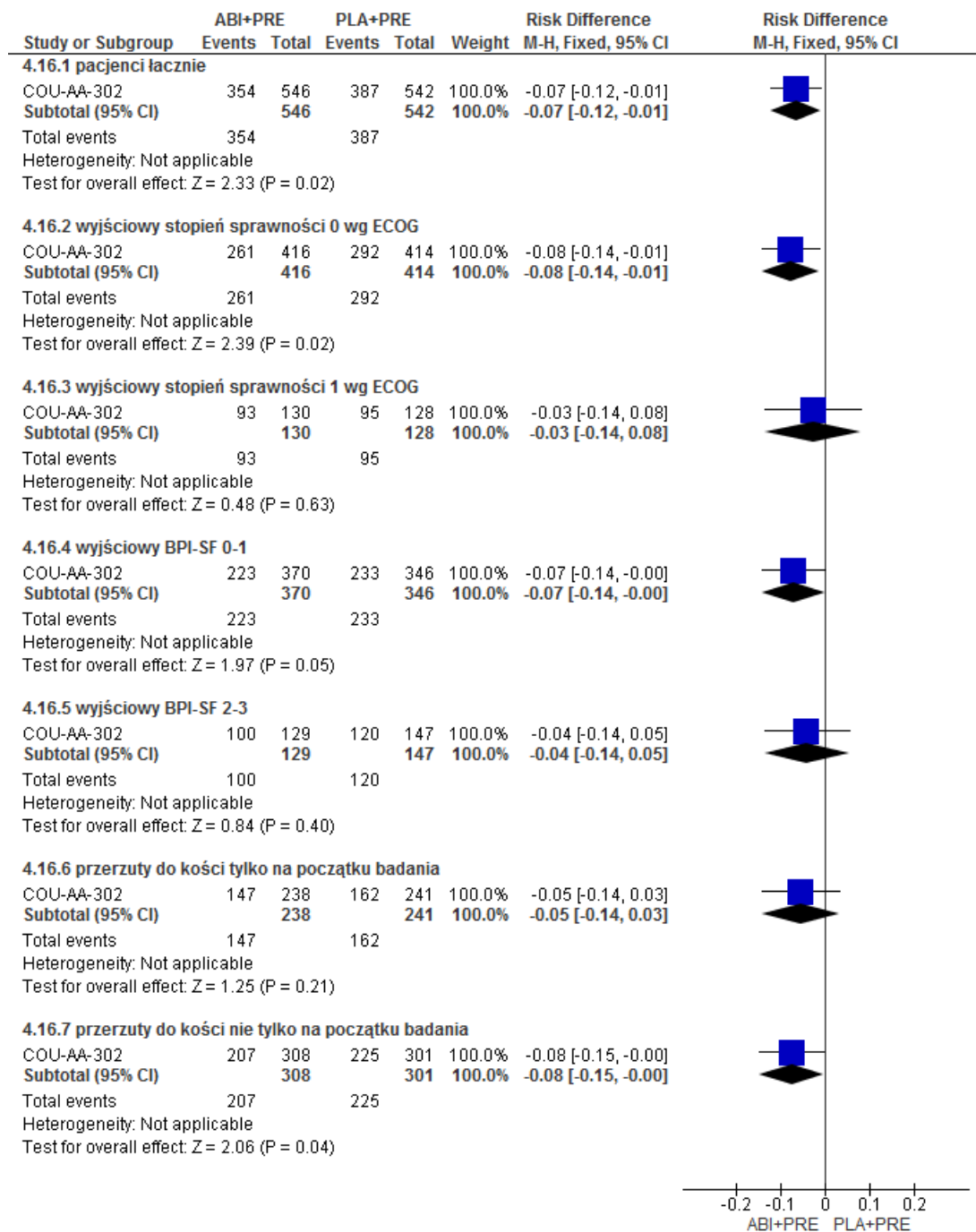


11.1.2.1.4 Analiza końcowa

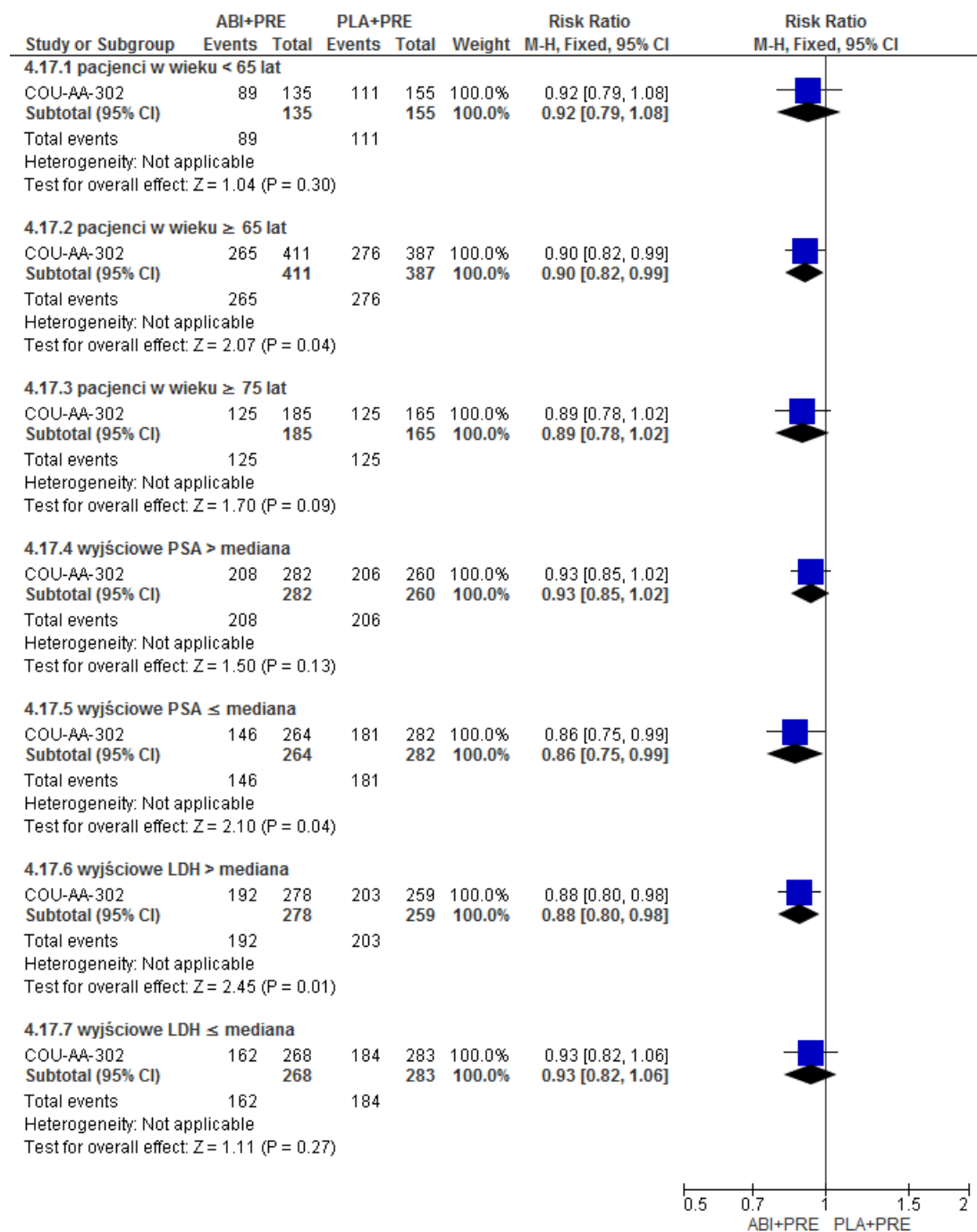
Ryc. 47. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 1 (RR).



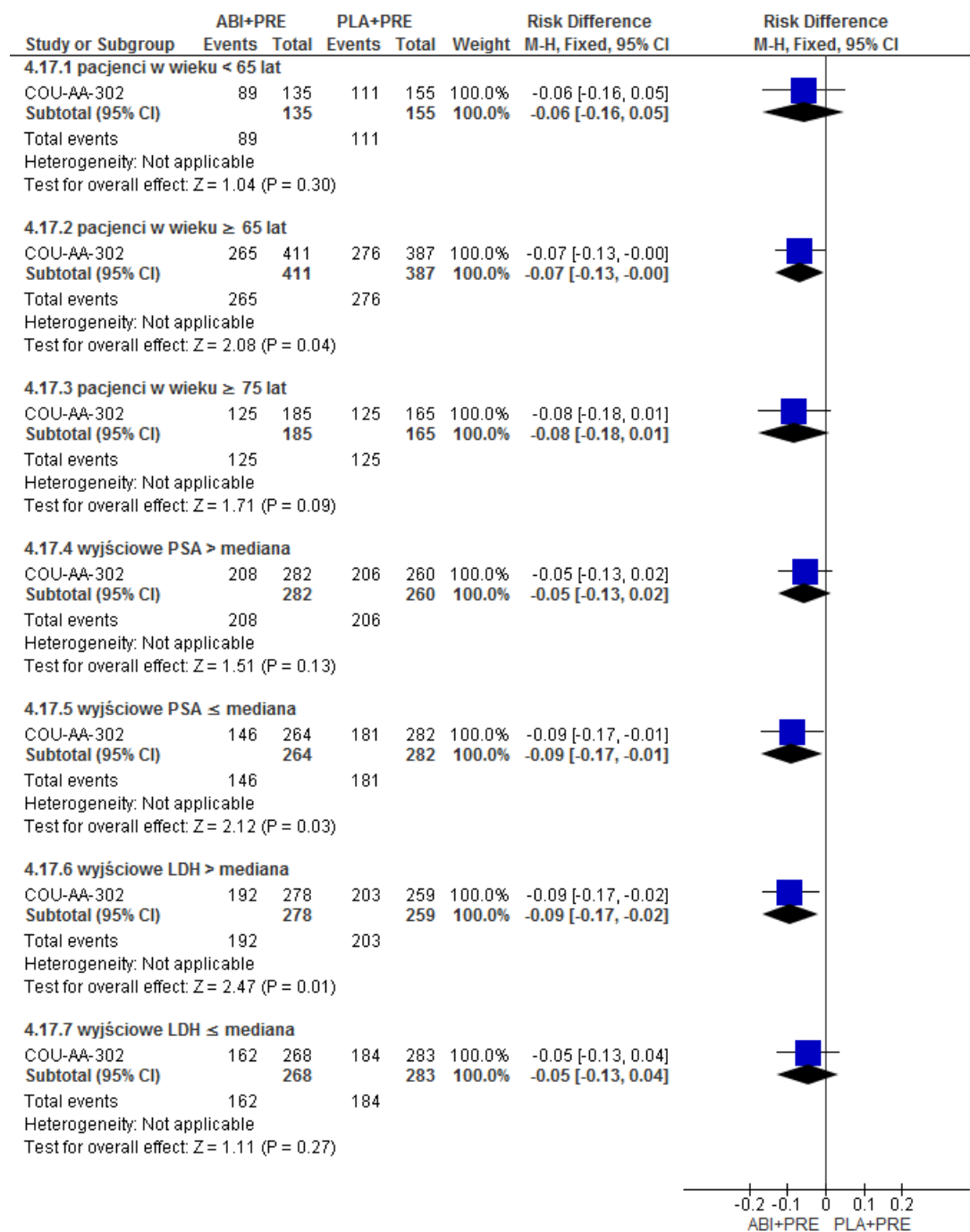
Ryc. 48. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 1 (RD).



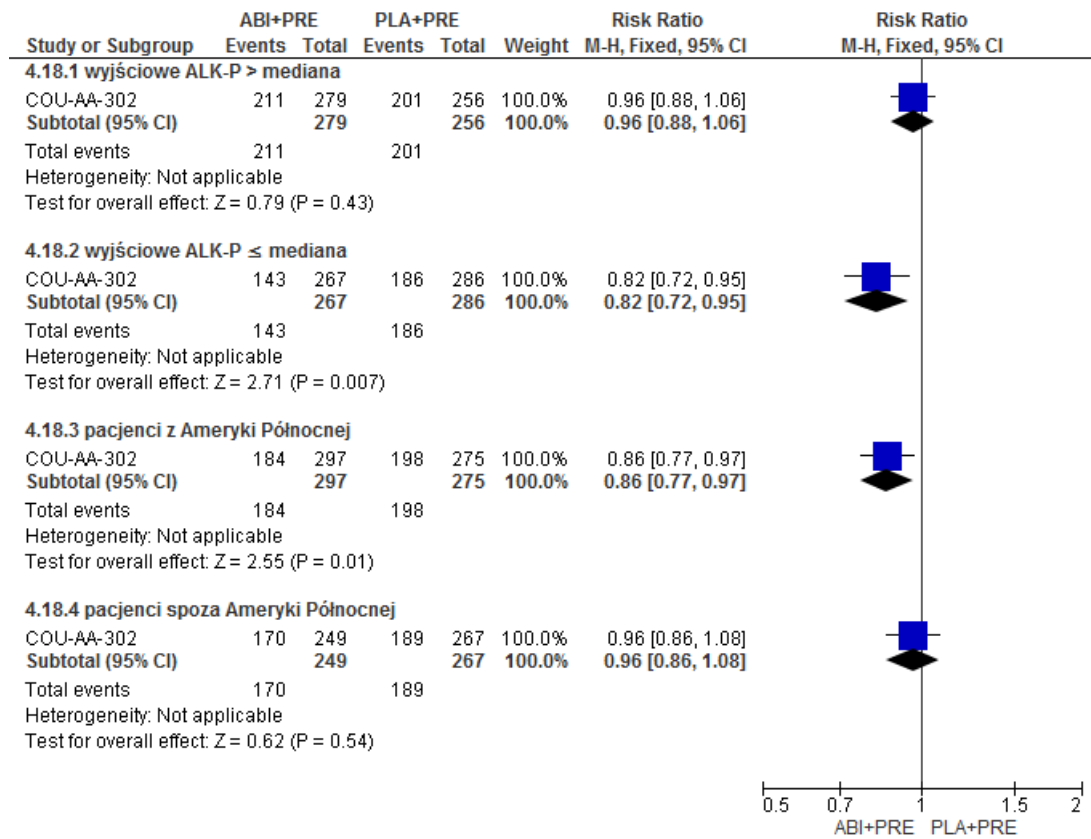
Ryc. 49. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 2 (RR).



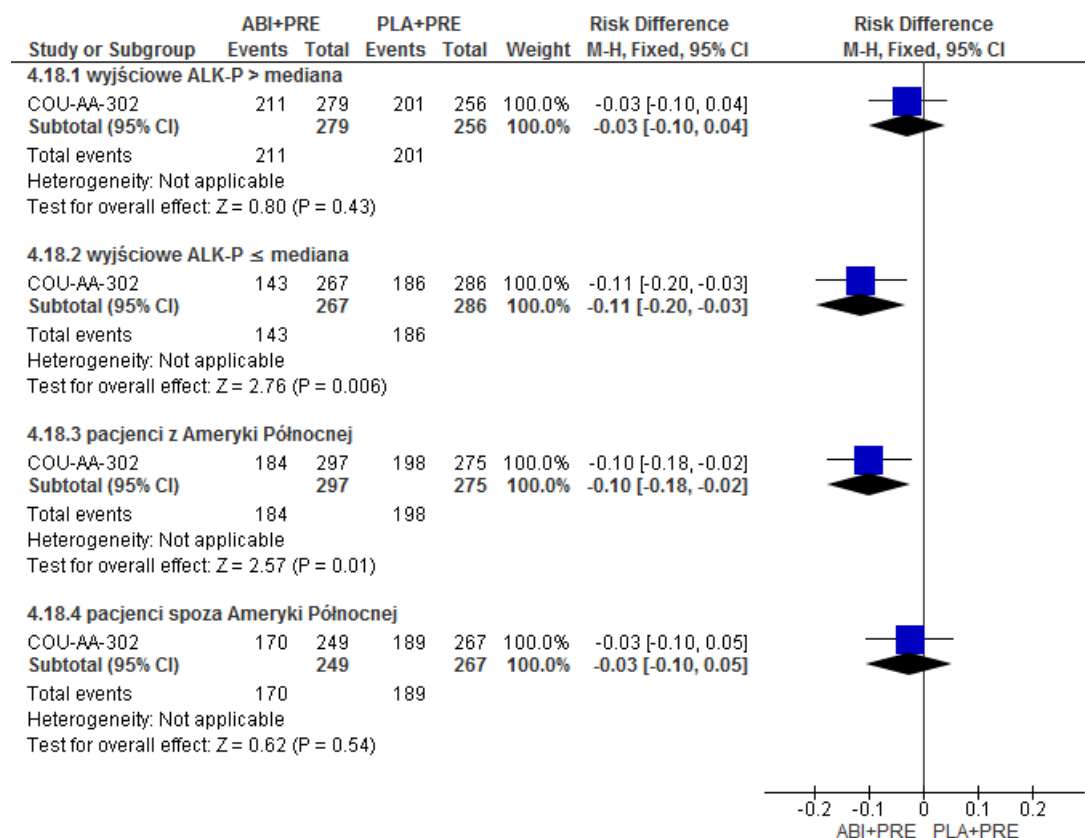
Ryc. 50. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 2 (RD).



Ryc. 51. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 3 (RR).

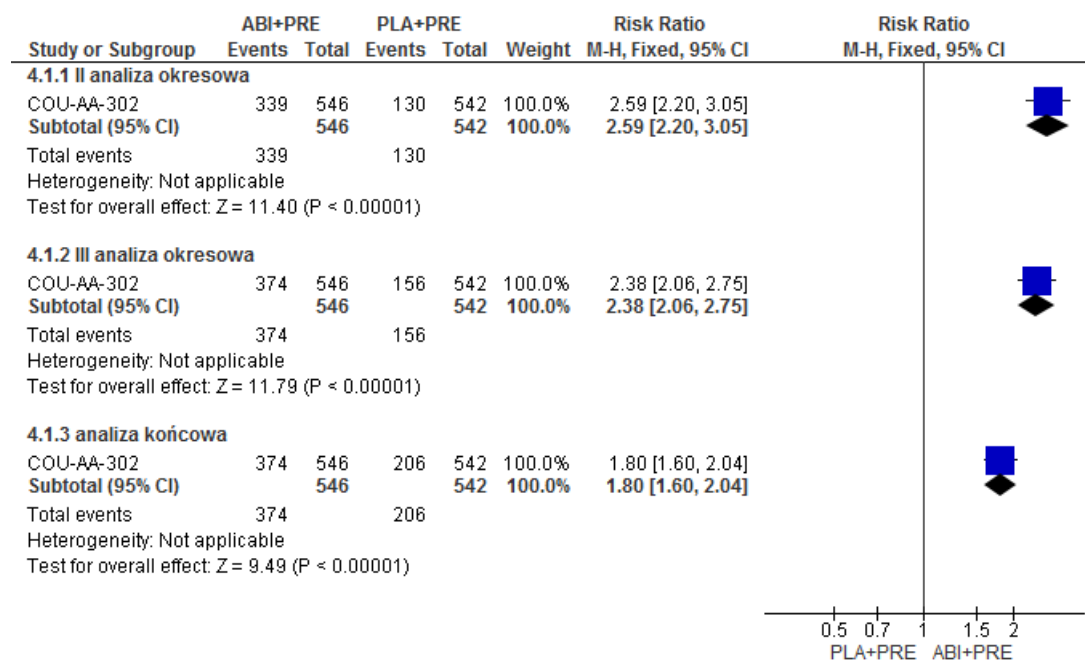


Ryc. 52. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 3 (RD).

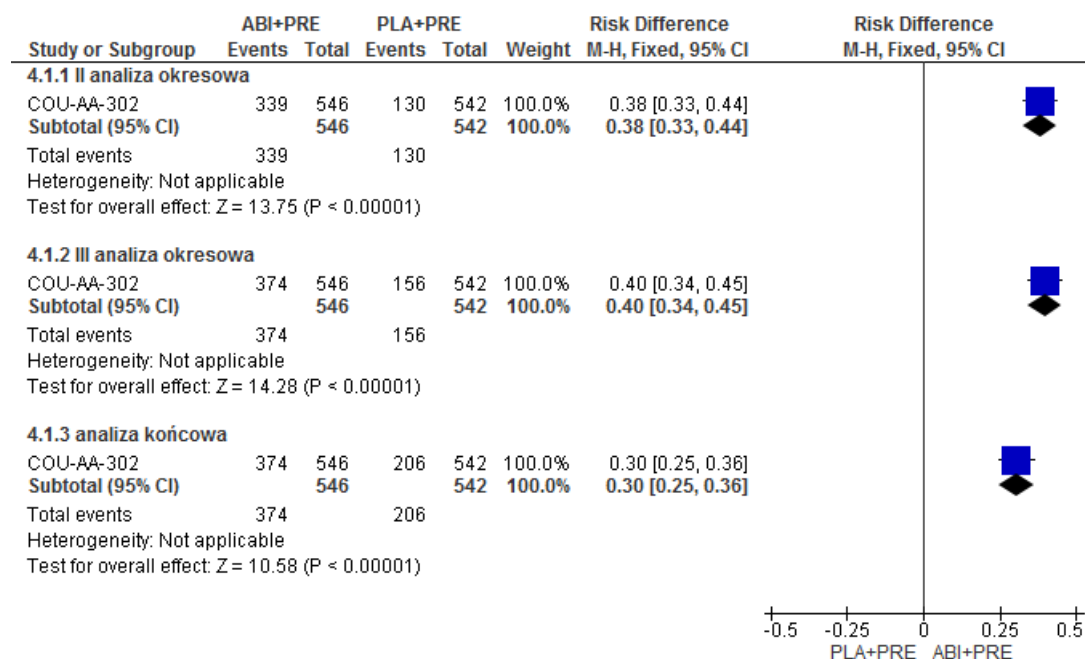


11.1.2.2 Odpowiedź na leczenie

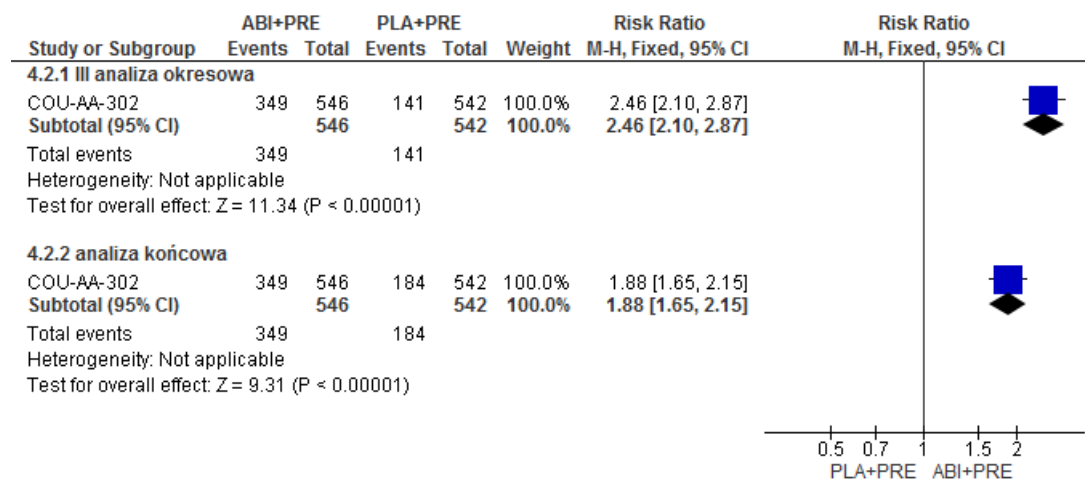
Ryc. 53. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź PSA niepotwierdzona w populacji ogólnej (RR).



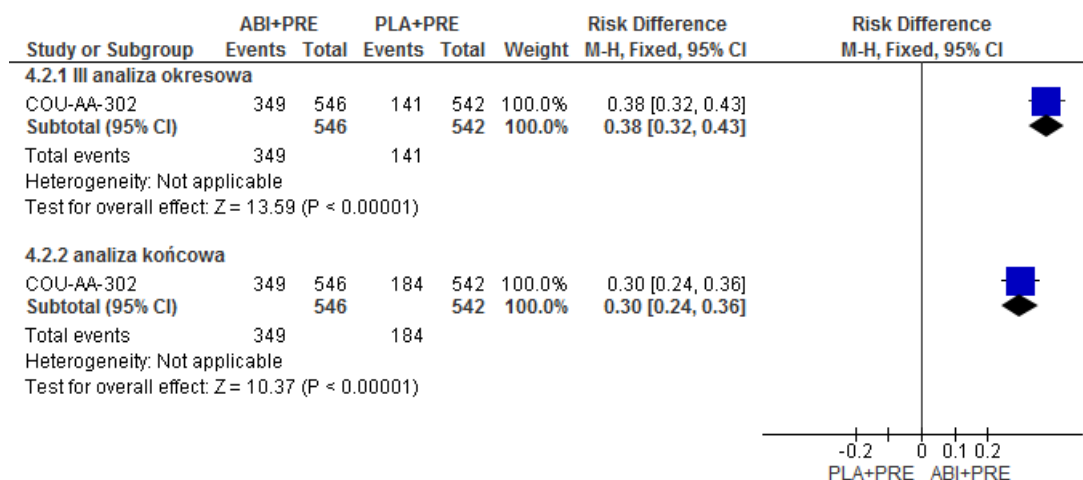
Ryc. 54. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź PSA niepotwierdzona w populacji ogólnej (RD).



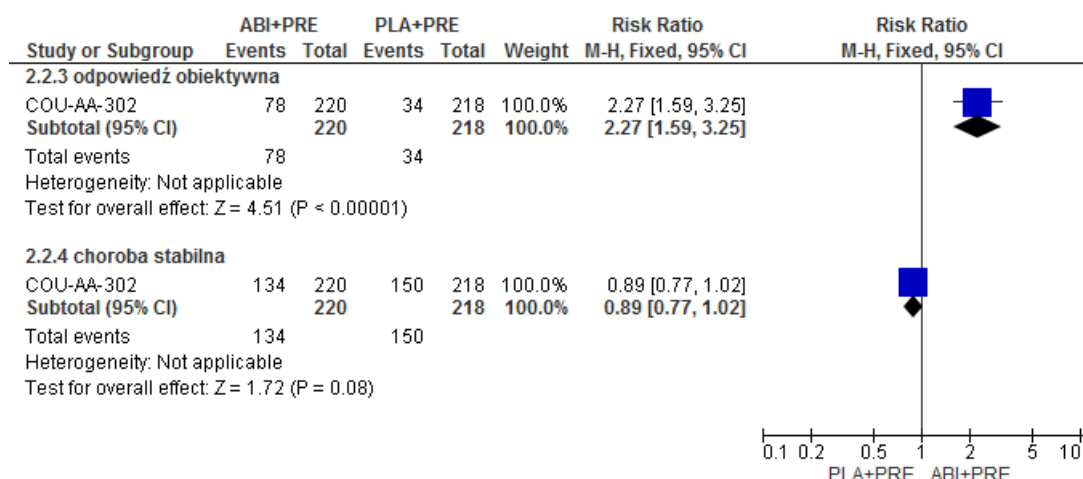
Ryc. 55. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź PSA potwierdzona w populacji ogólnej (RR).



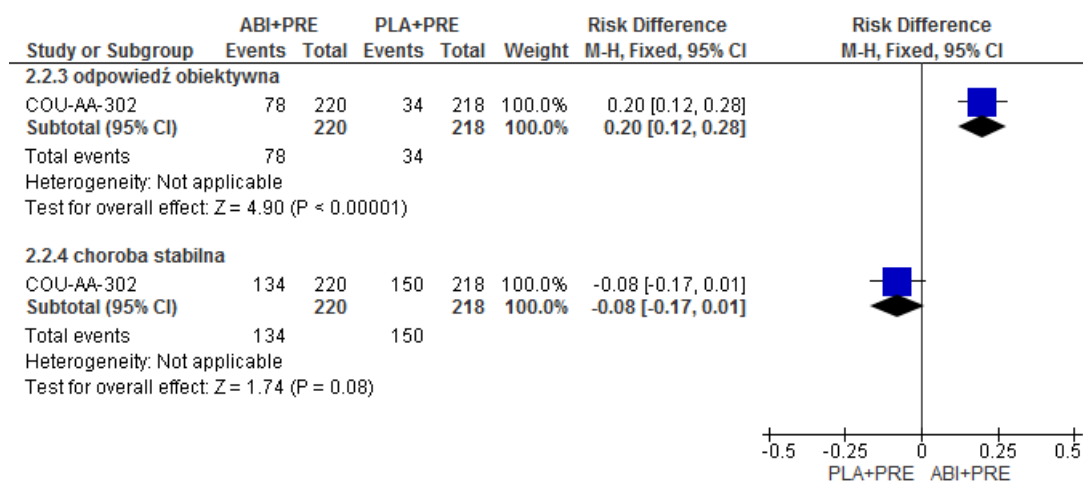
Ryc. 56. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź PSA potwierdzona w populacji ogólnej (RD).



Ryc. 57. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).

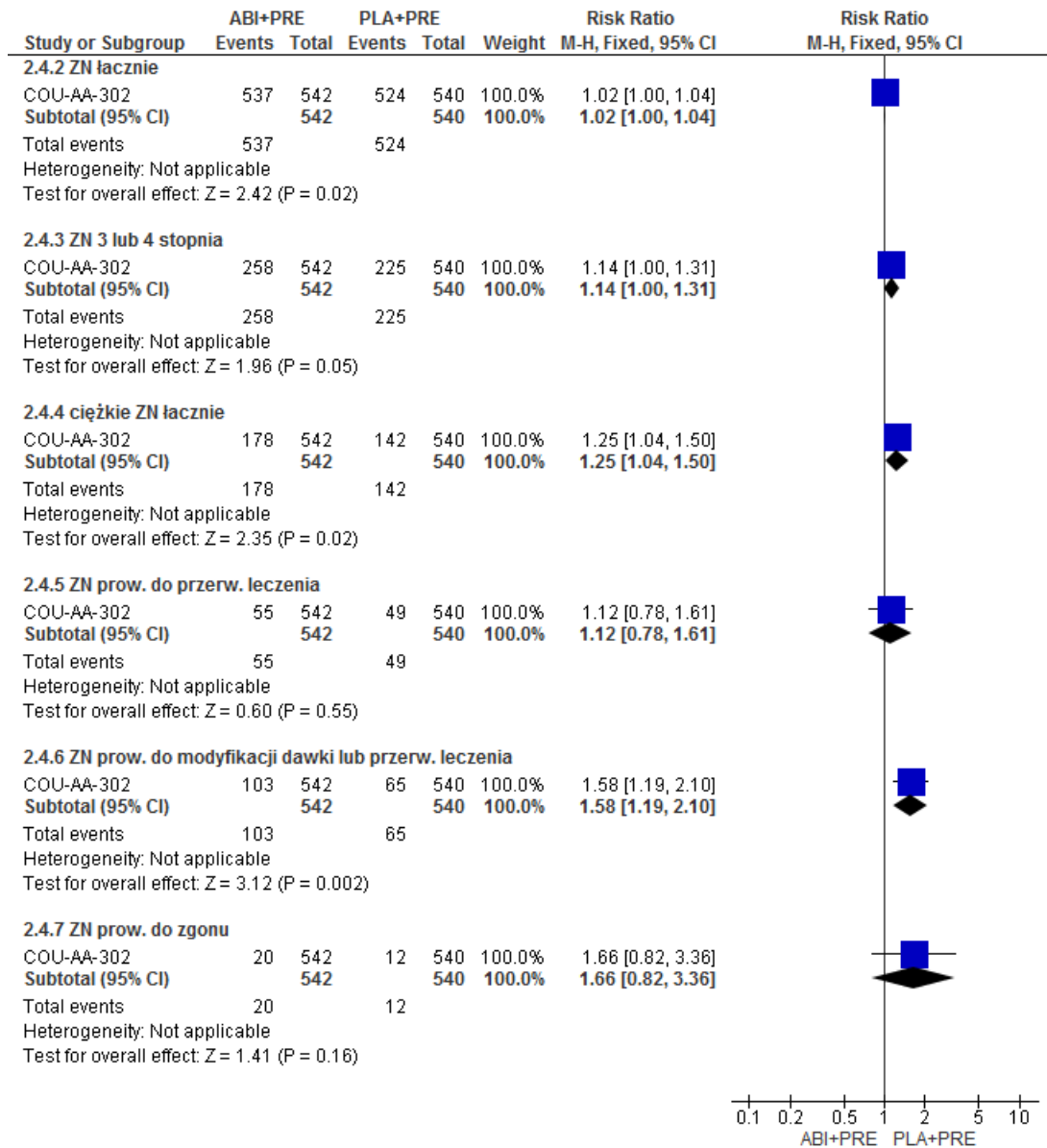


Ryc. 58. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).

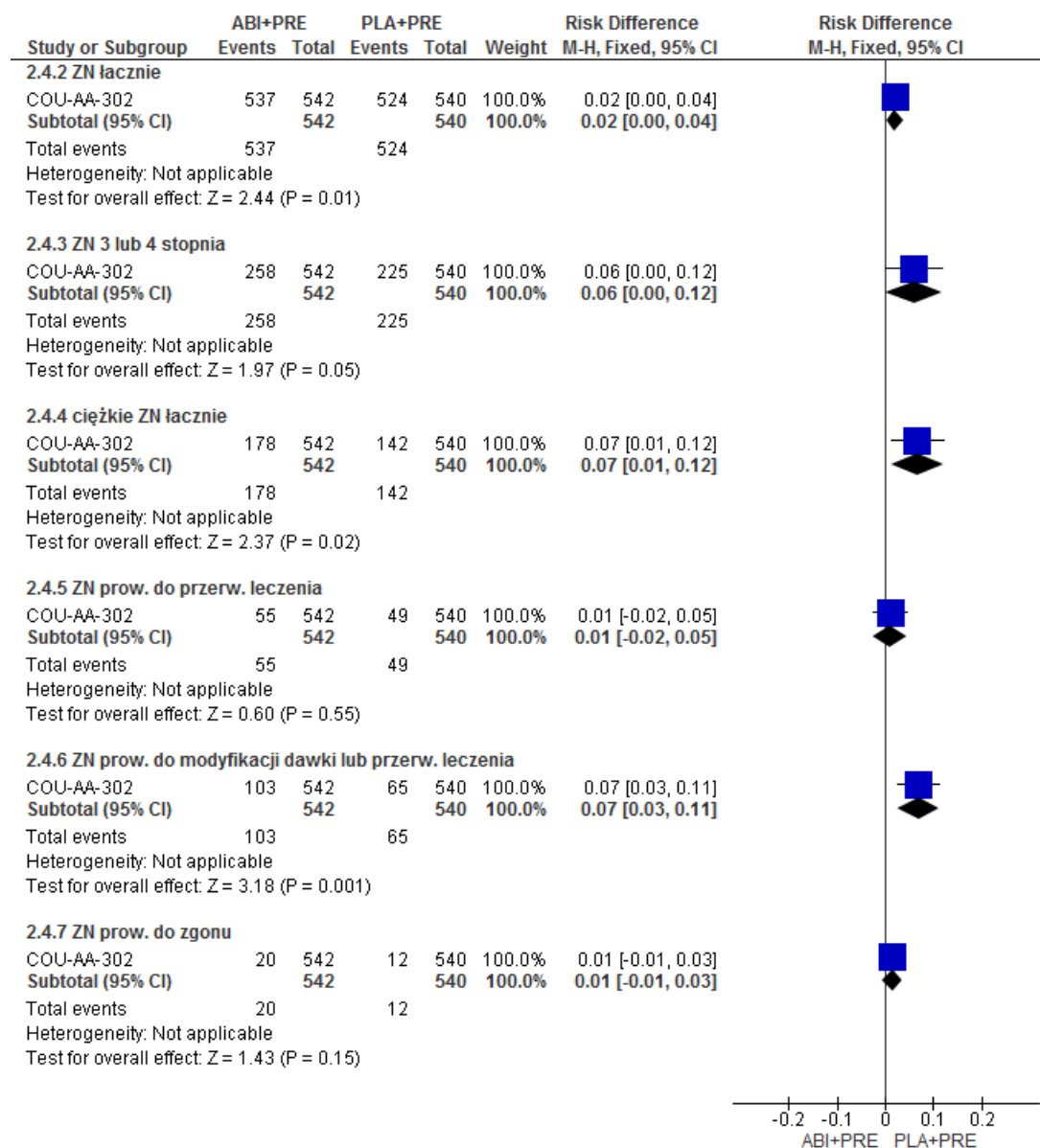


11.1.2.3 Zdarzenia niepożądane - II analiza okresowa

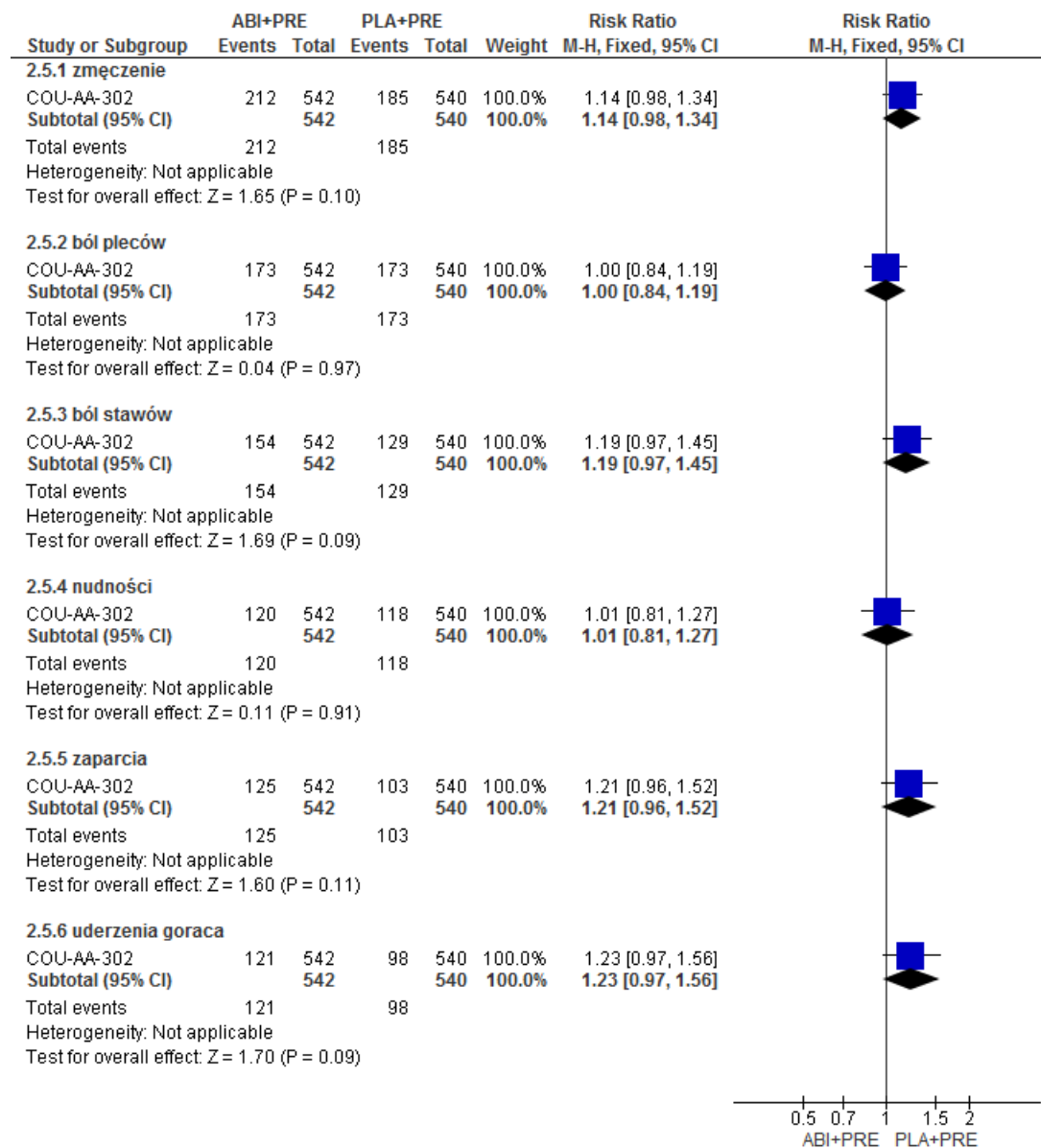
Ryc. 59. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).



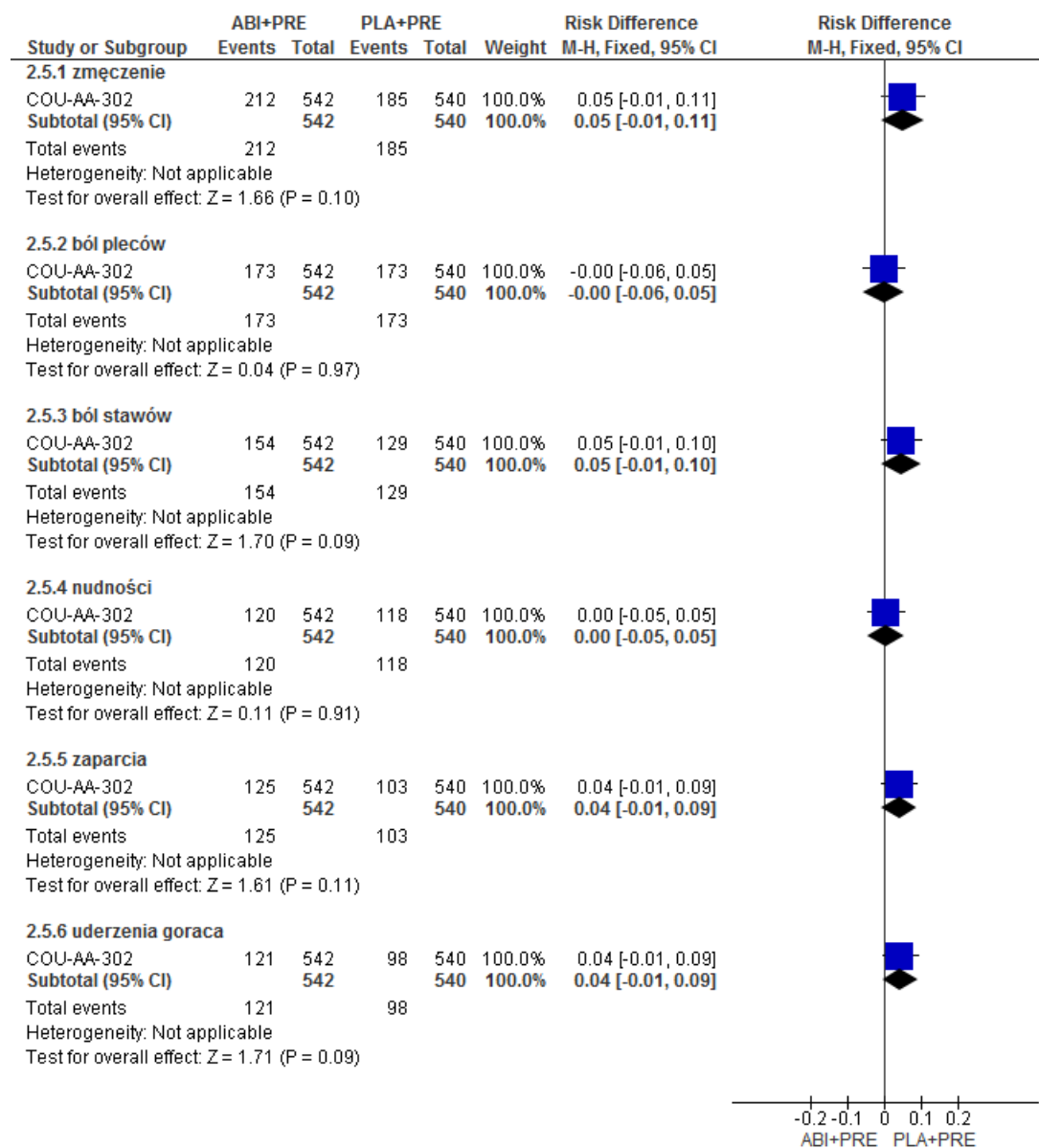
Ryc. 60. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).



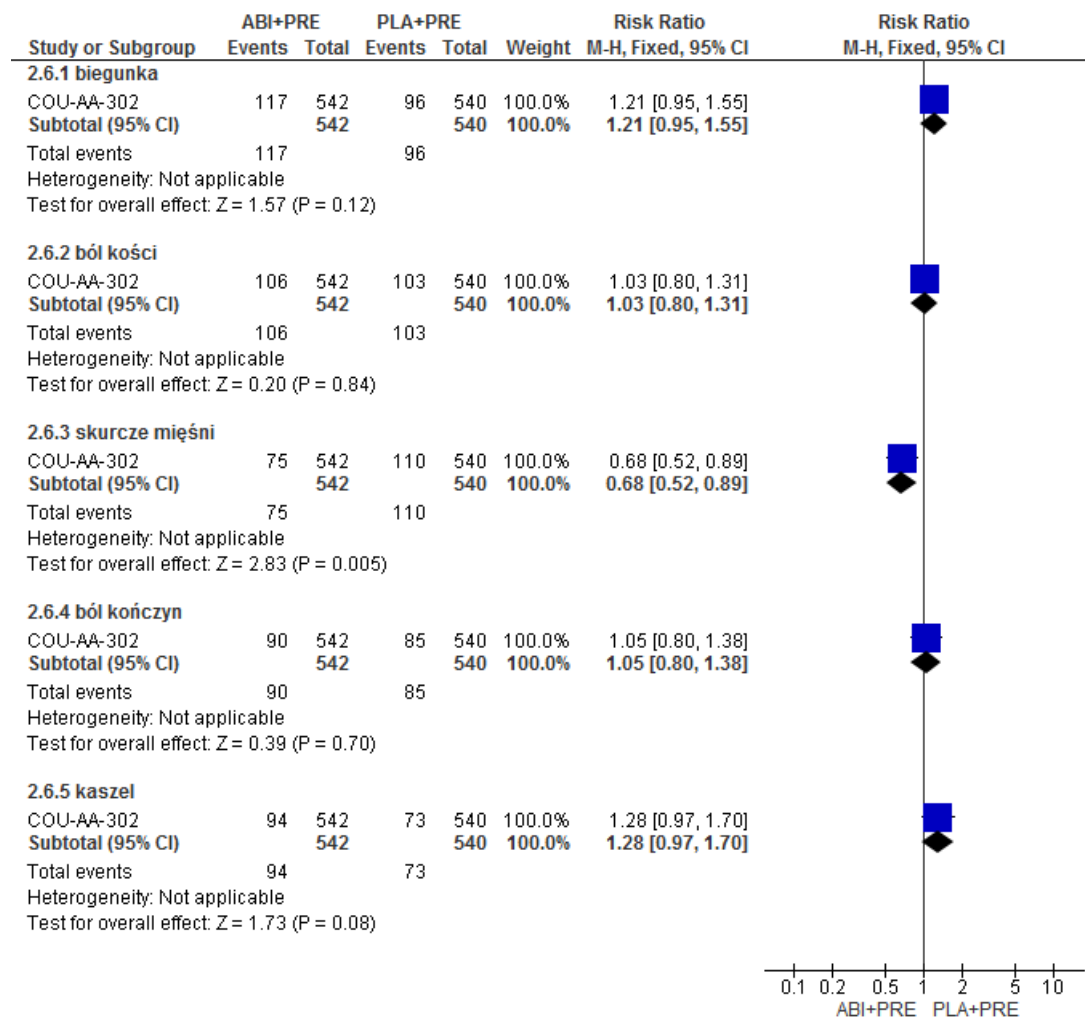
Ryc. 61. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u ≥15% pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, II analiza okresowa, cz. 1 (RR).



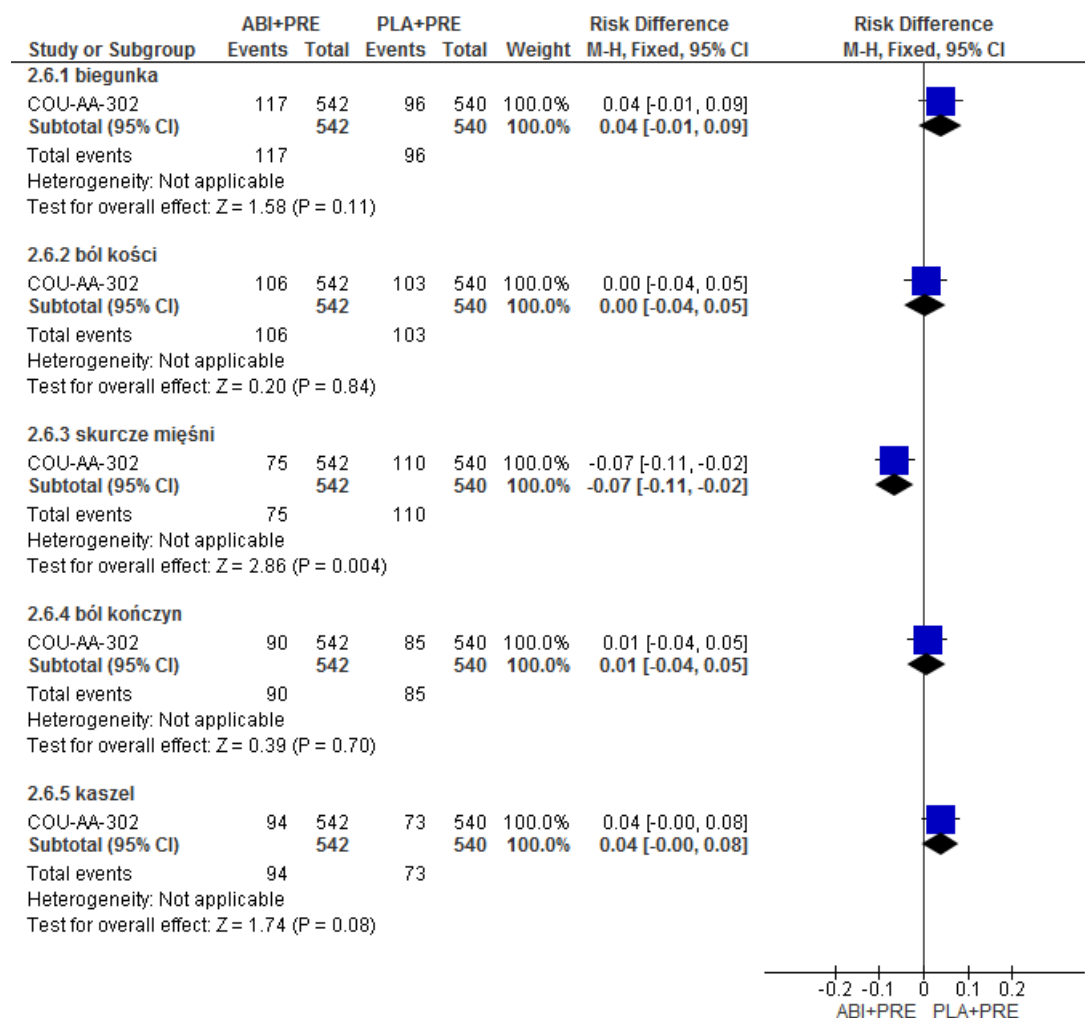
Ryc. 62. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, II analiza okresowa, cz. 1 (RD).



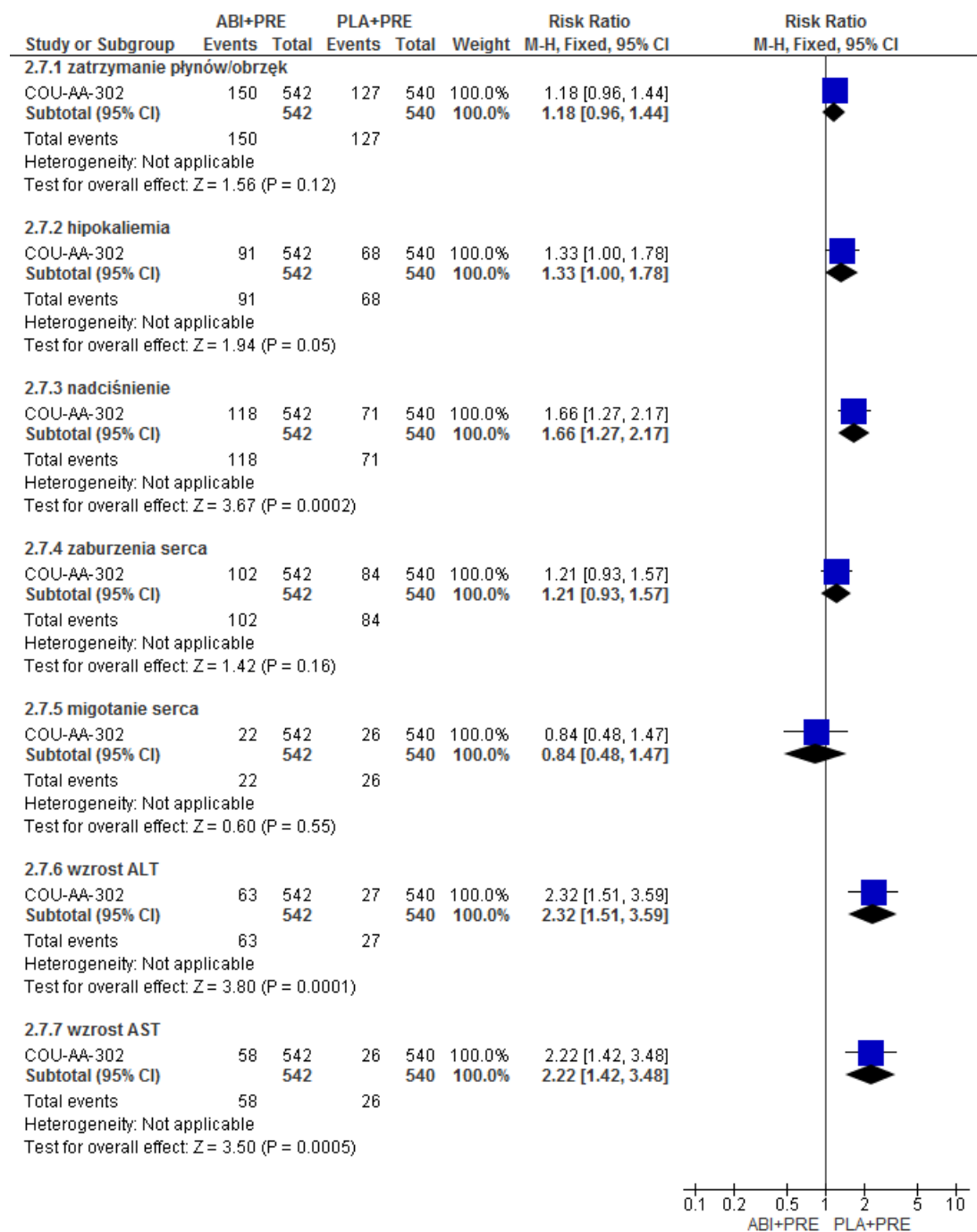
Ryc. 63. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, II analiza okresowa, cz. 2 (RR).



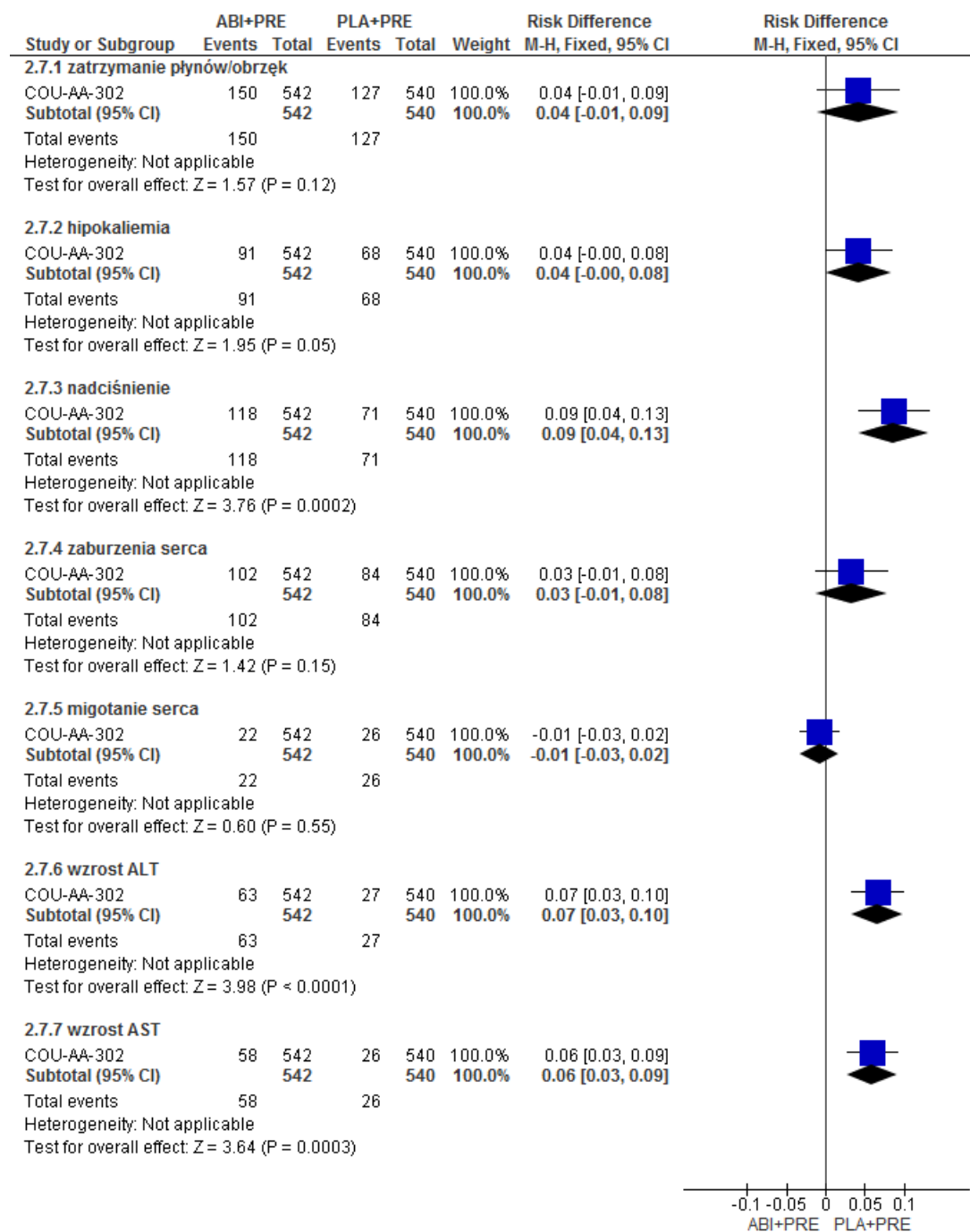
Ryc. 64. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, II analiza okresowa, cz. 2 (RD).



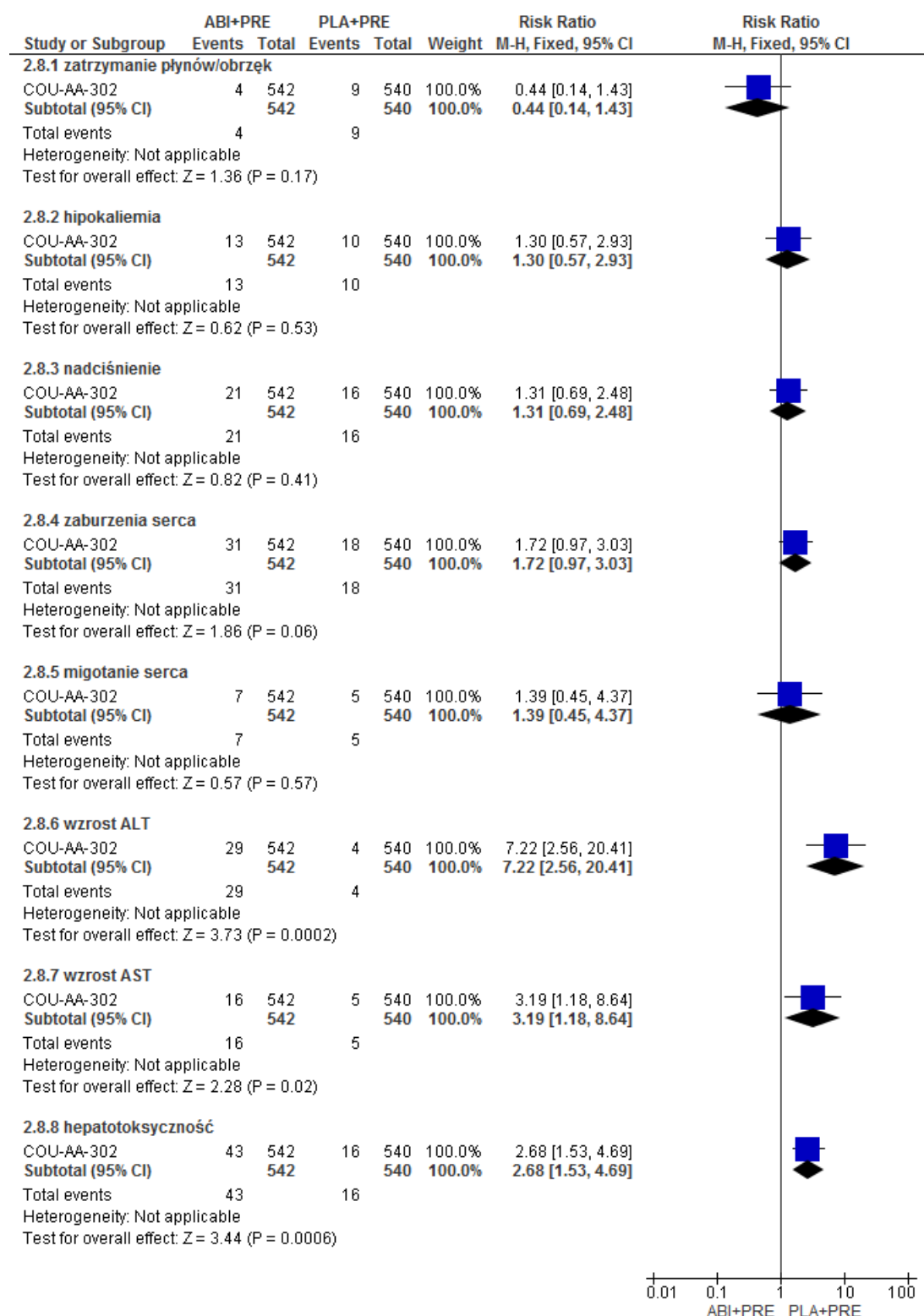
Ryc. 65. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - wybrane zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).



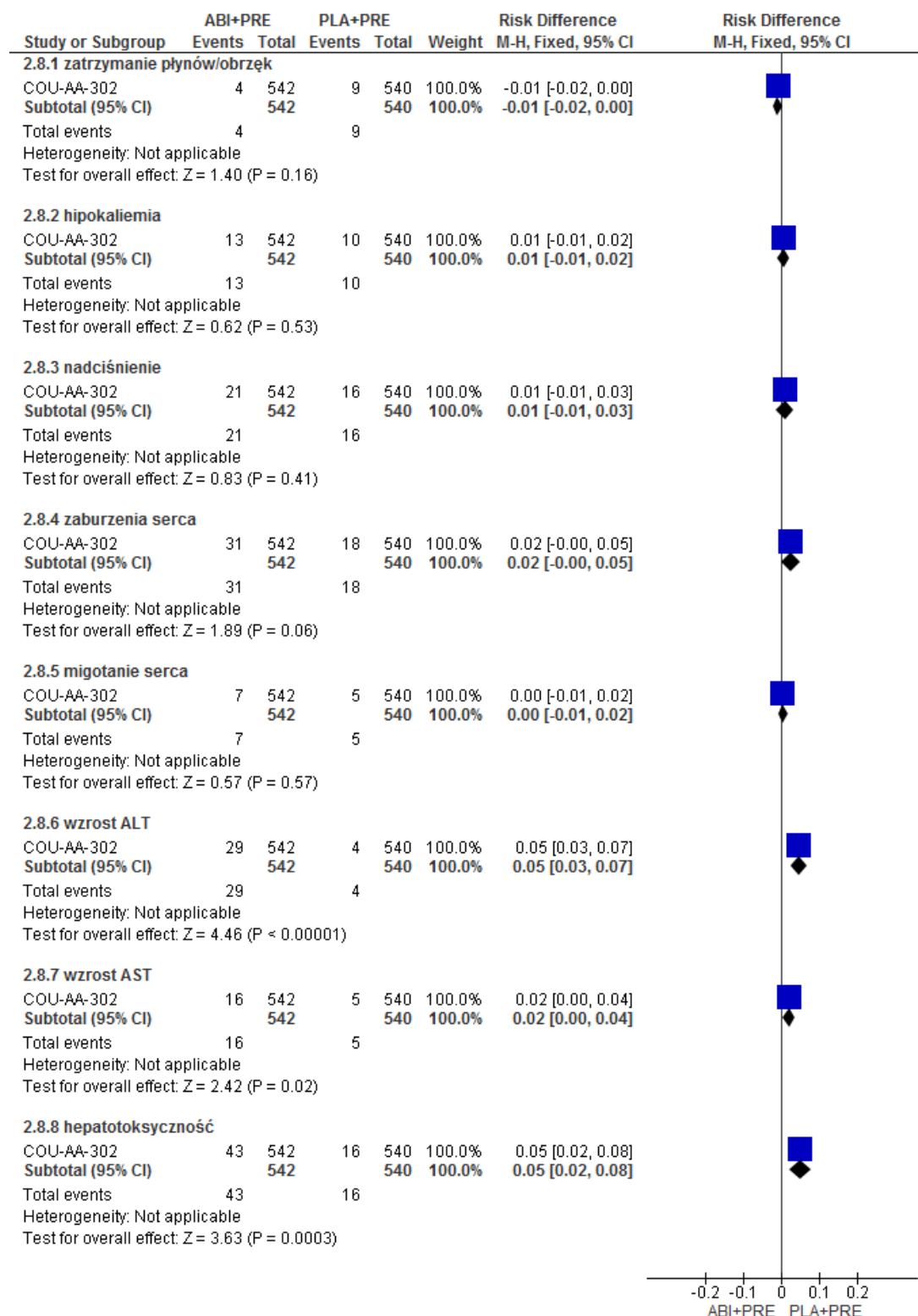
Ryc. 66. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).



Ryc. 67. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - wybrane zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).

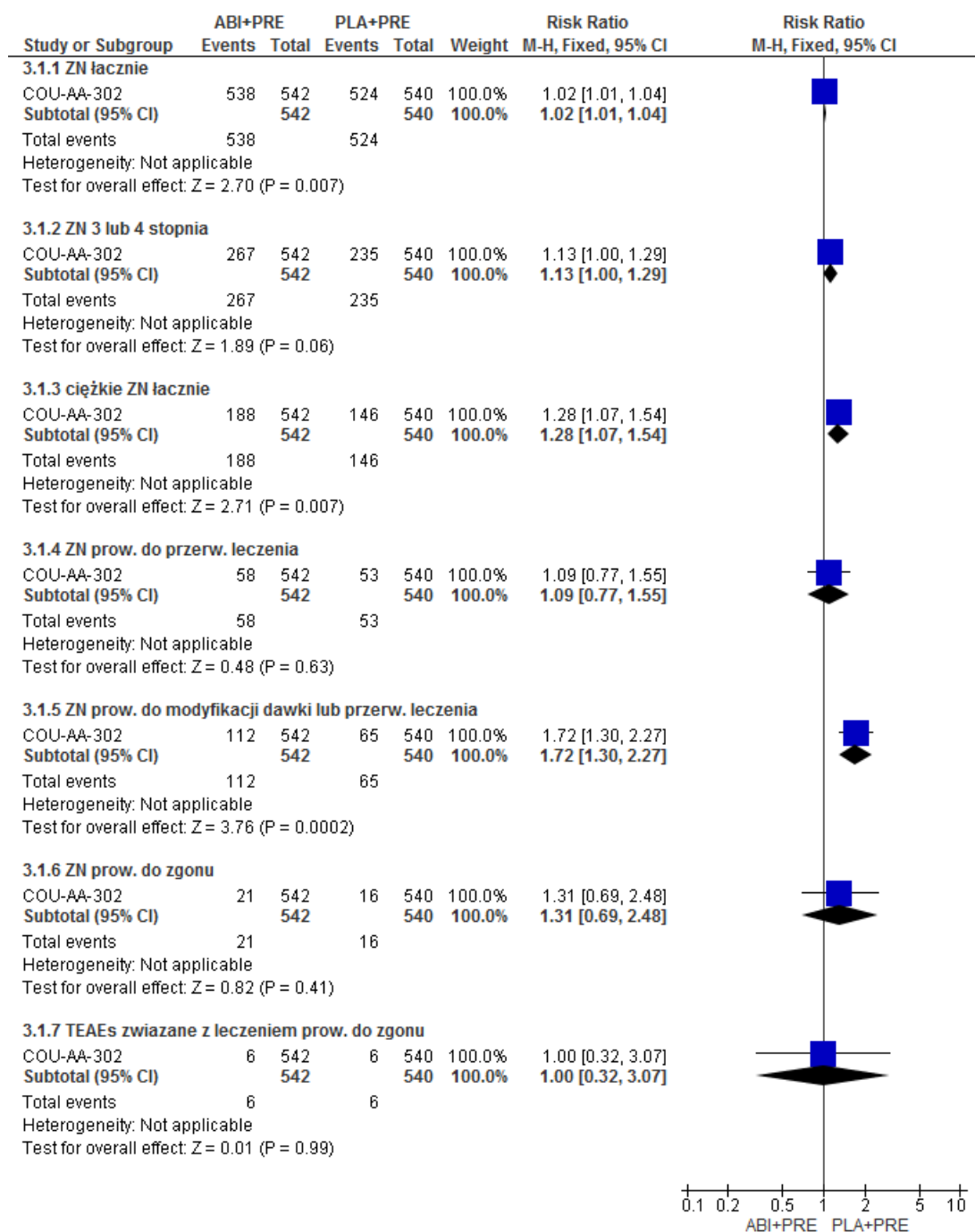


Ryc. 68. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).

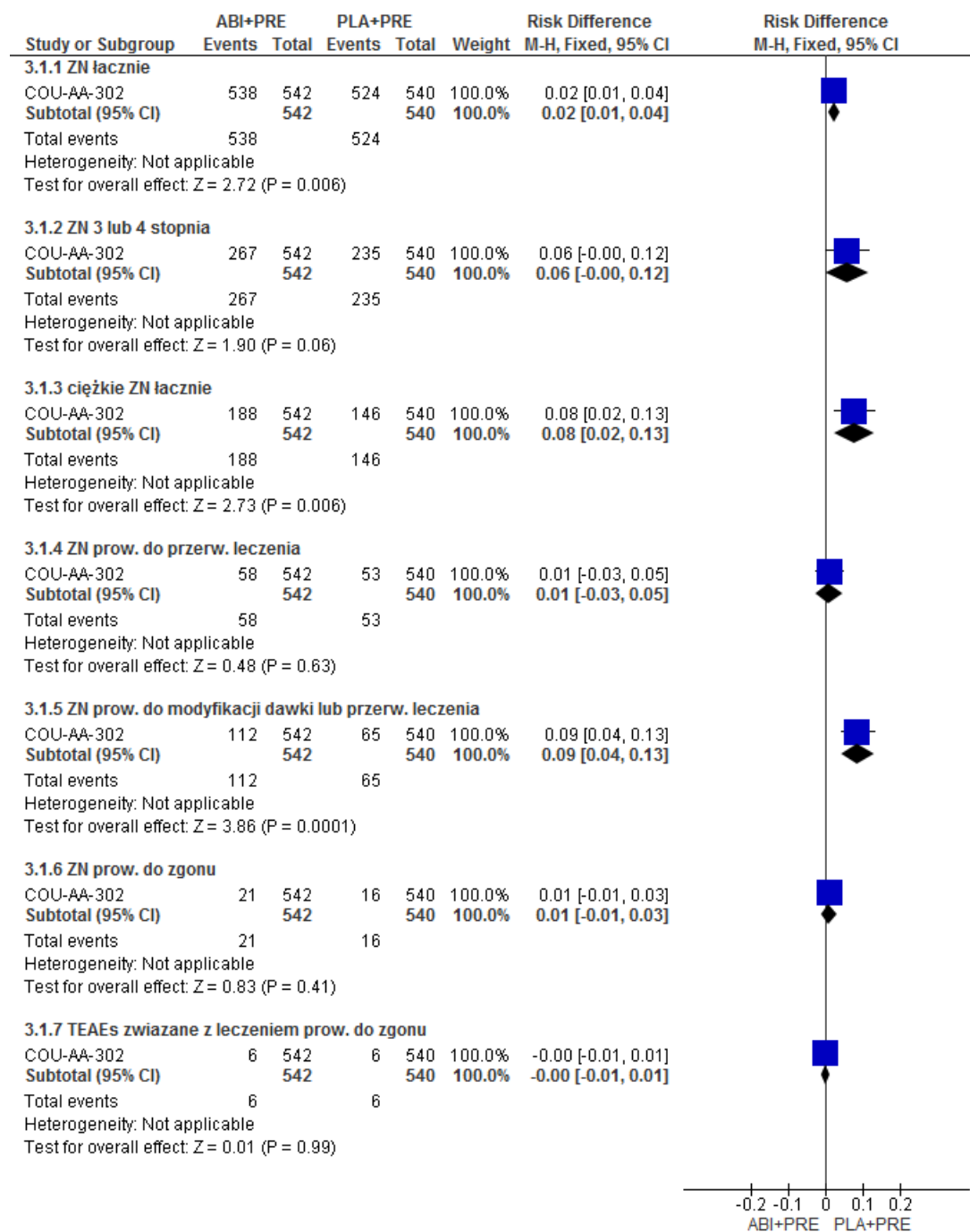


11.1.2.4 Zdarzenia niepożądane - III analiza okresowa

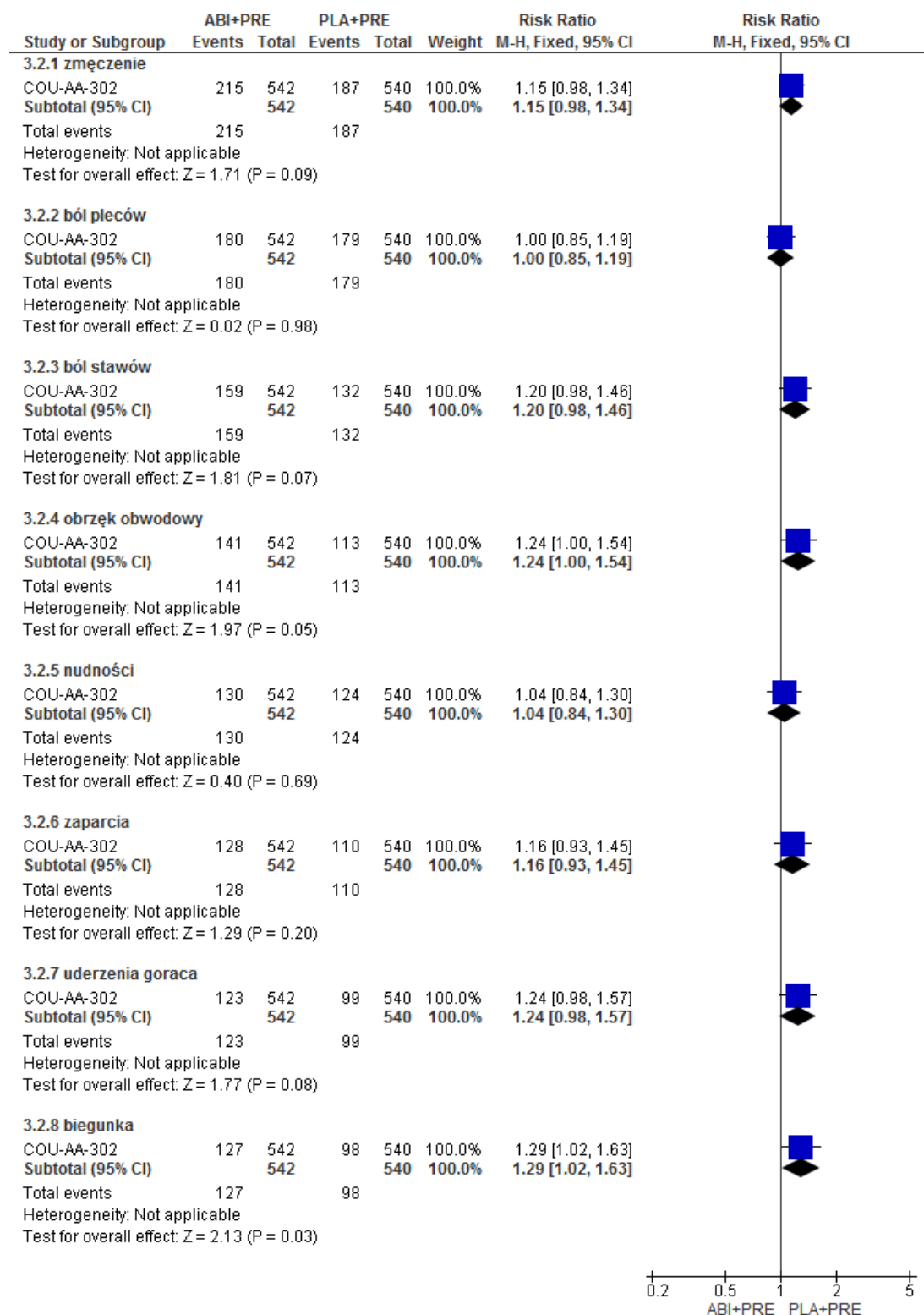
Ryc. 69. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



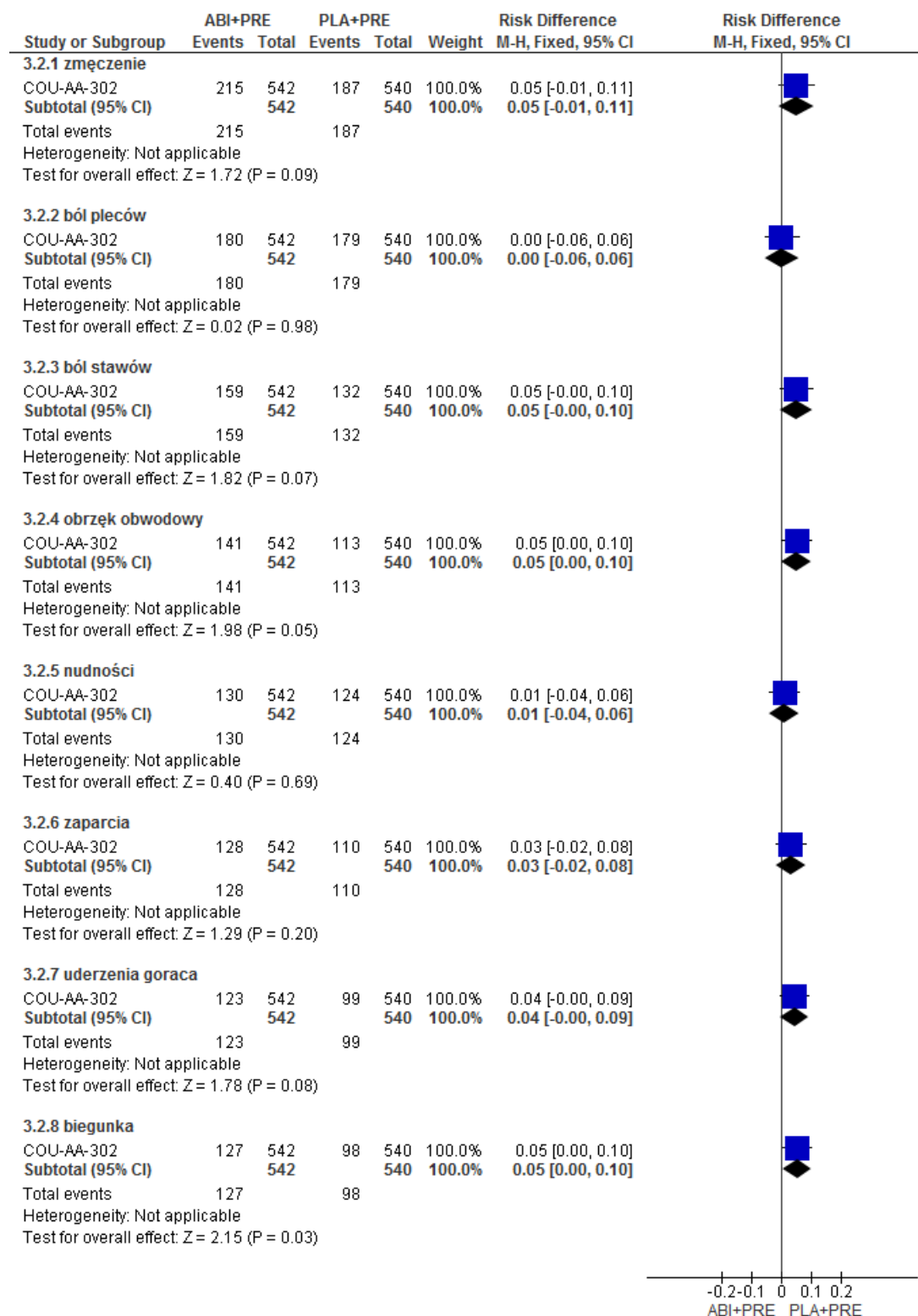
Ryc. 70. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



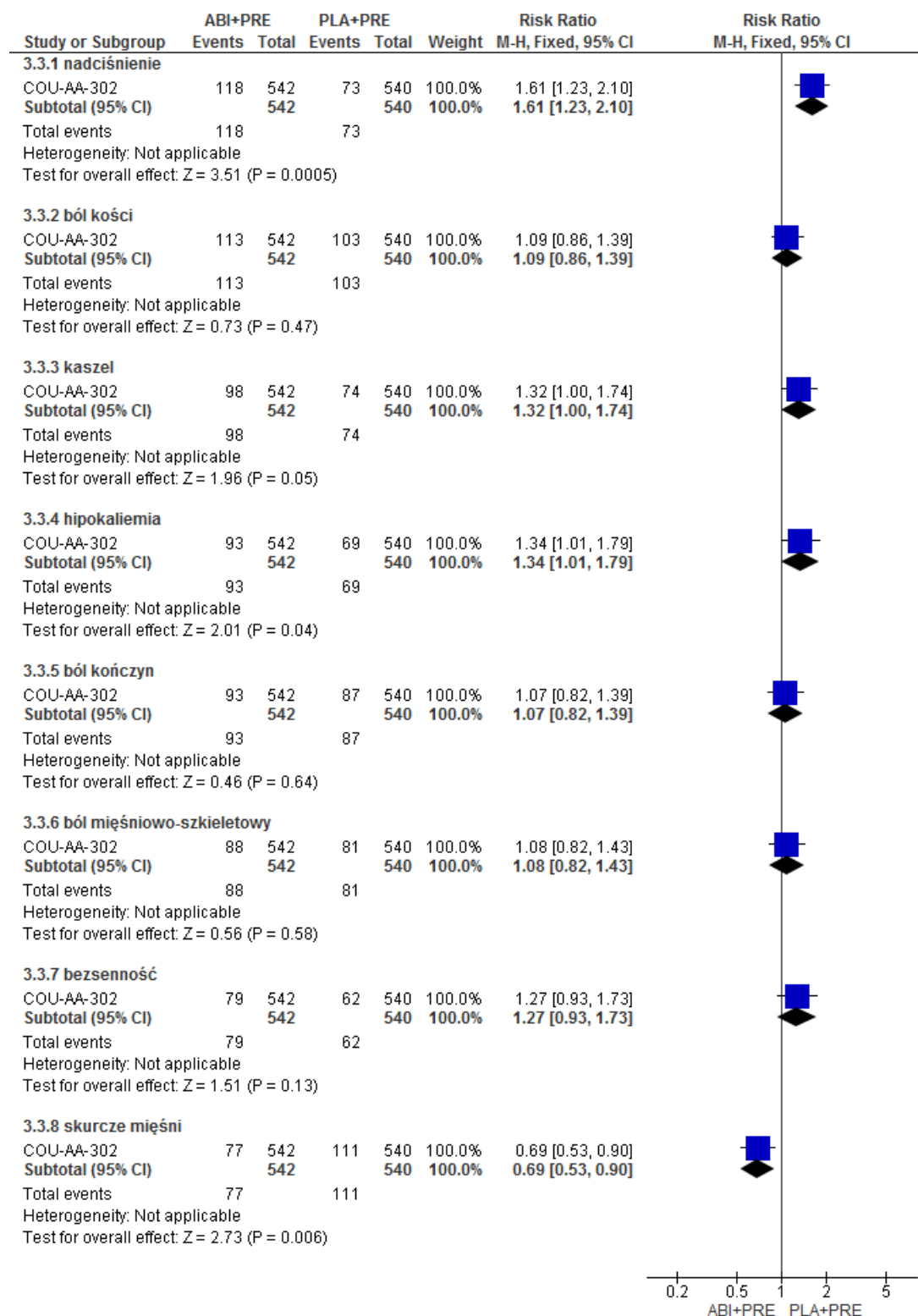
Ryc. 71. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u ≥15% pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, III analiza okresowa, cz. 1 (RR).



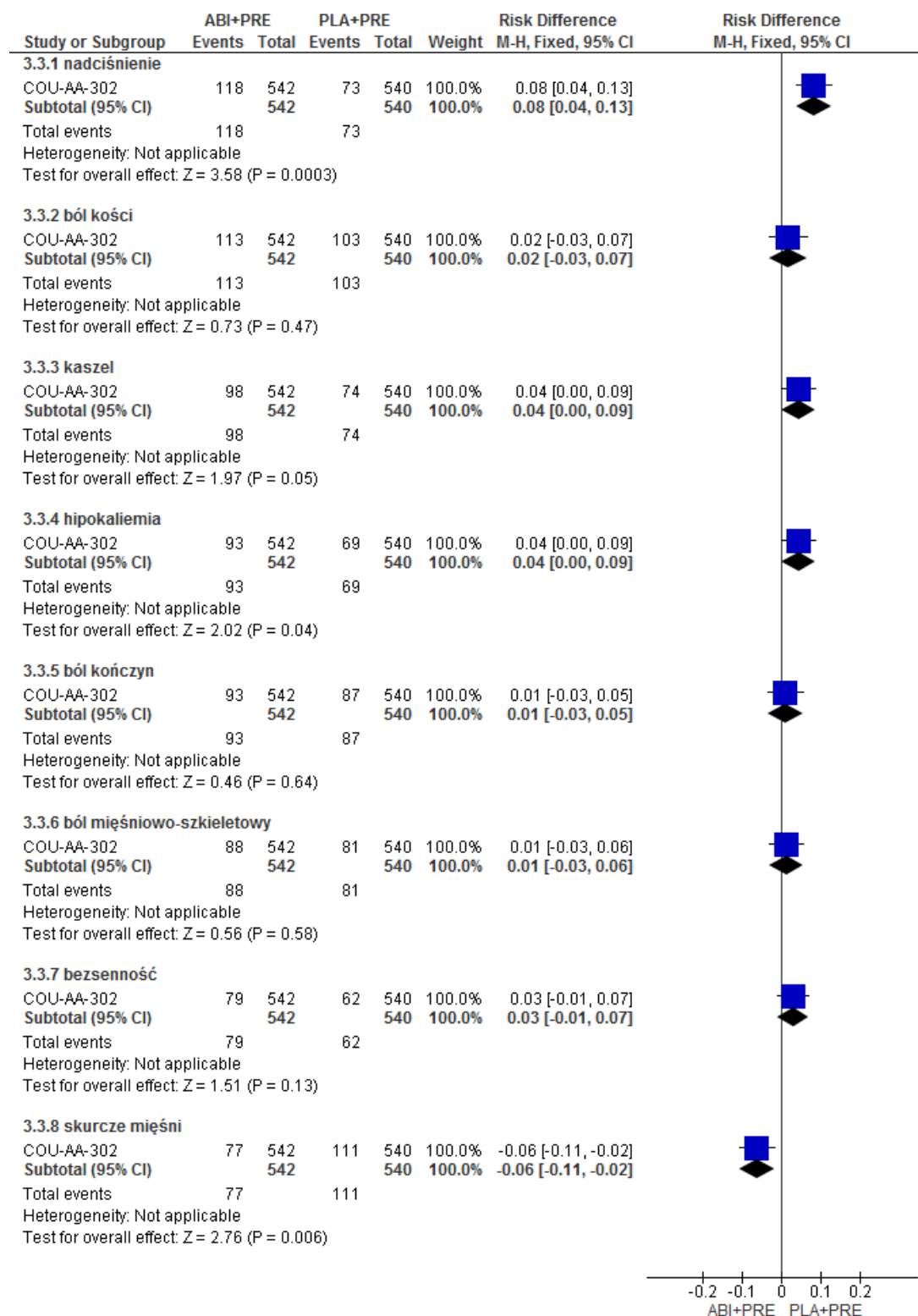
Ryc. 72. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, III analiza okresowa, cz. 1 (RD).



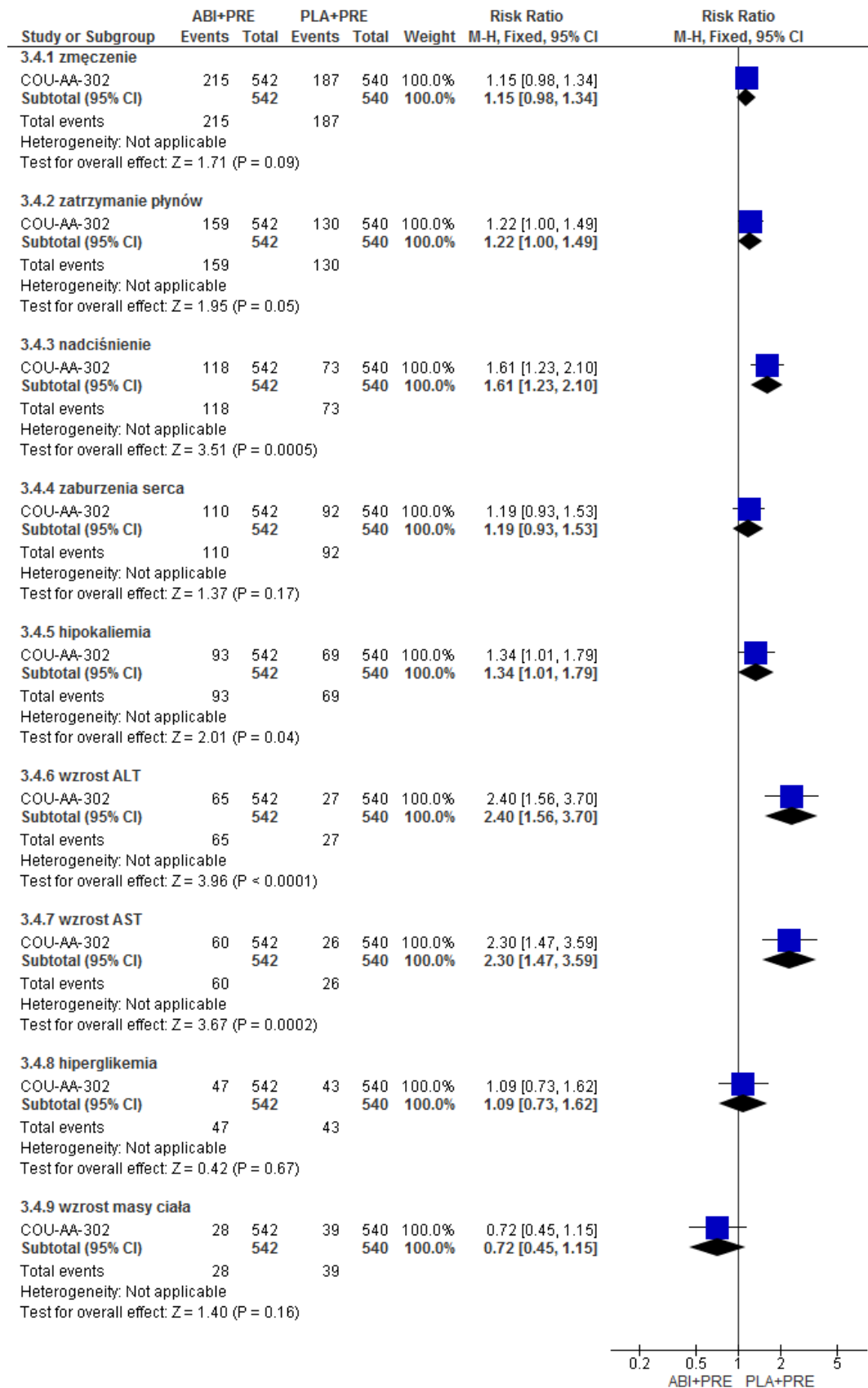
Ryc. 73. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u ≥15% pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, III analiza okresowa, cz. 2 (RR).



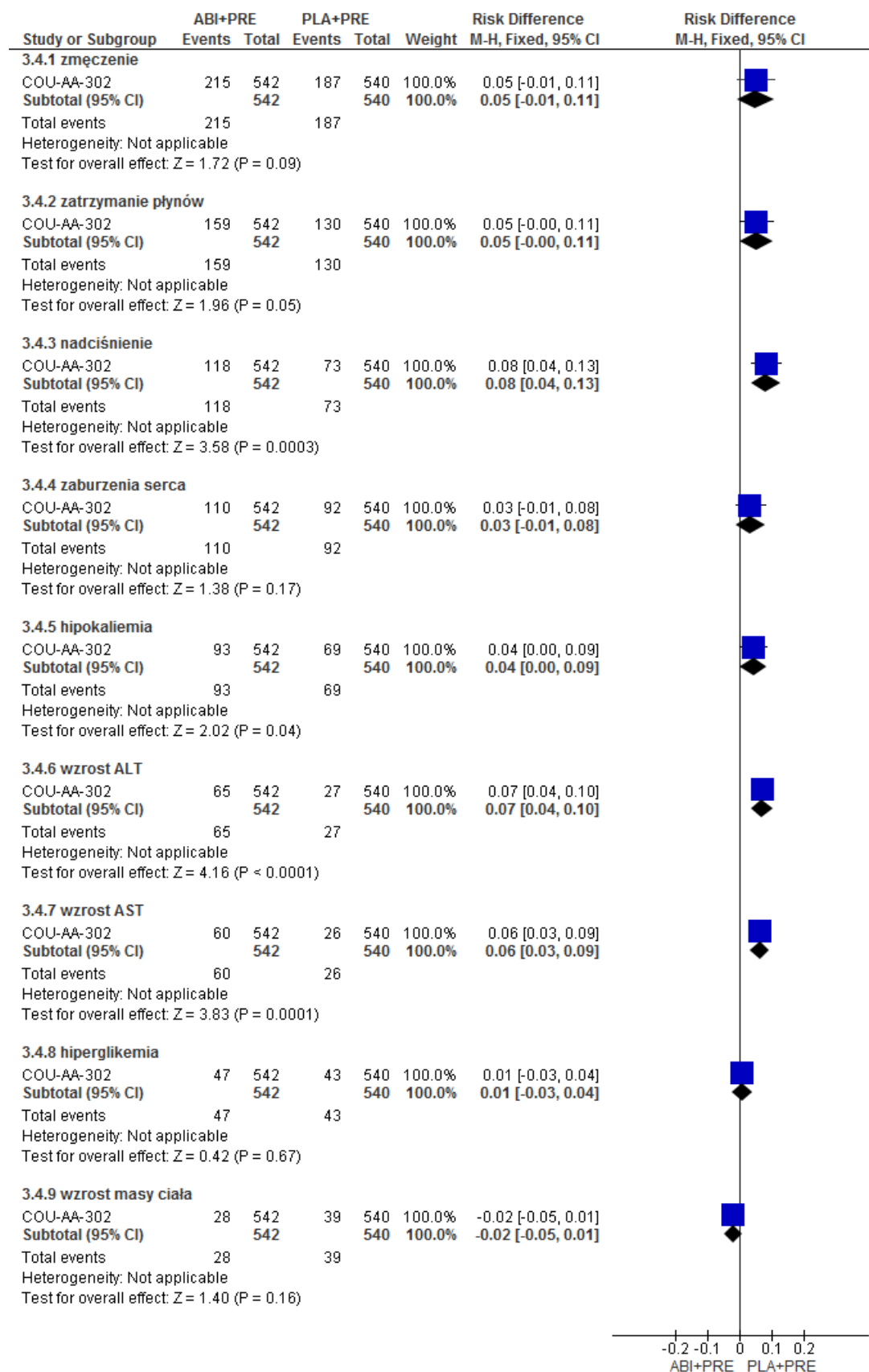
Ryc. 74. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, III analiza okresowa, cz. 2 (RD).



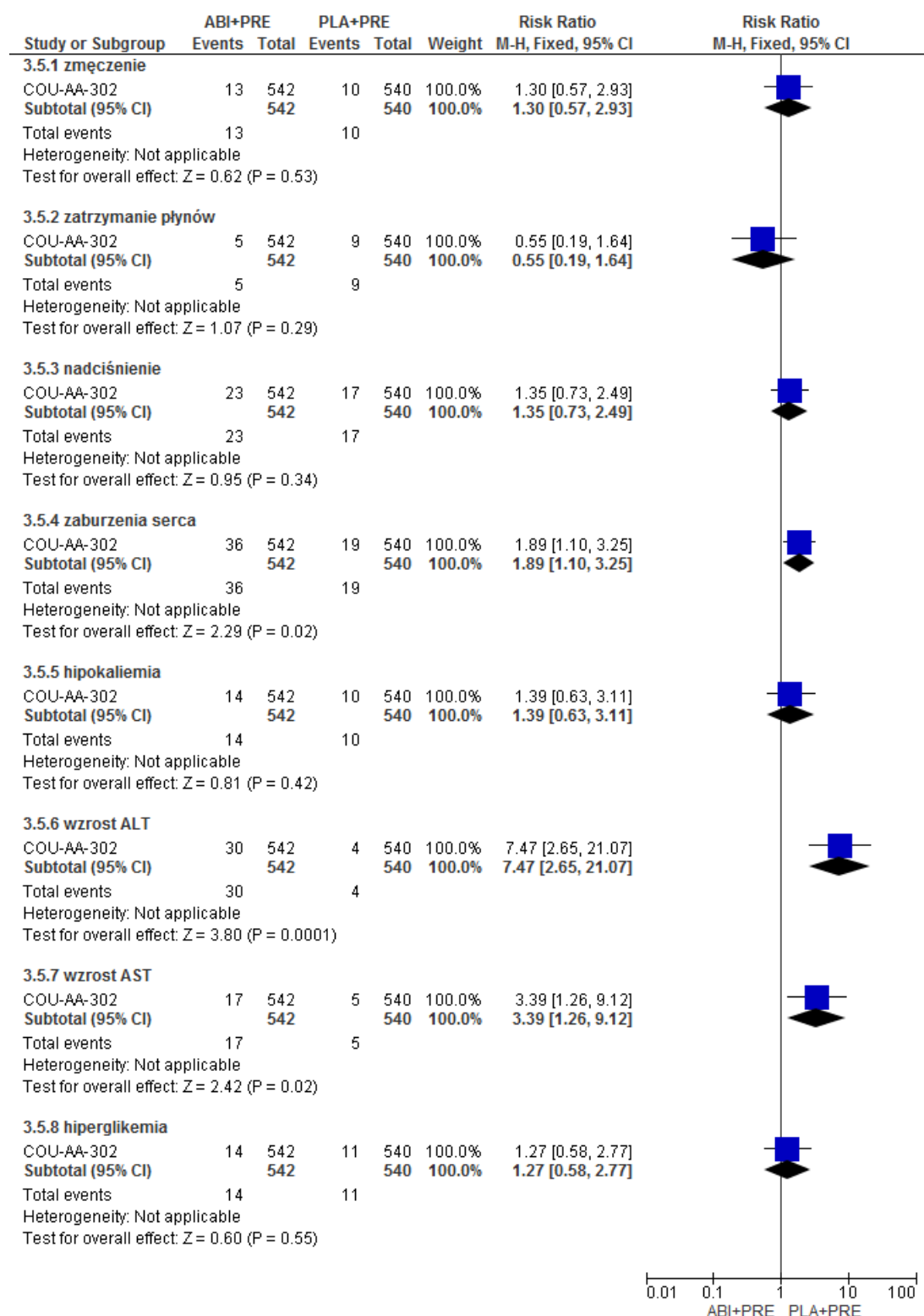
Ryc. 75. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - wybrane zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



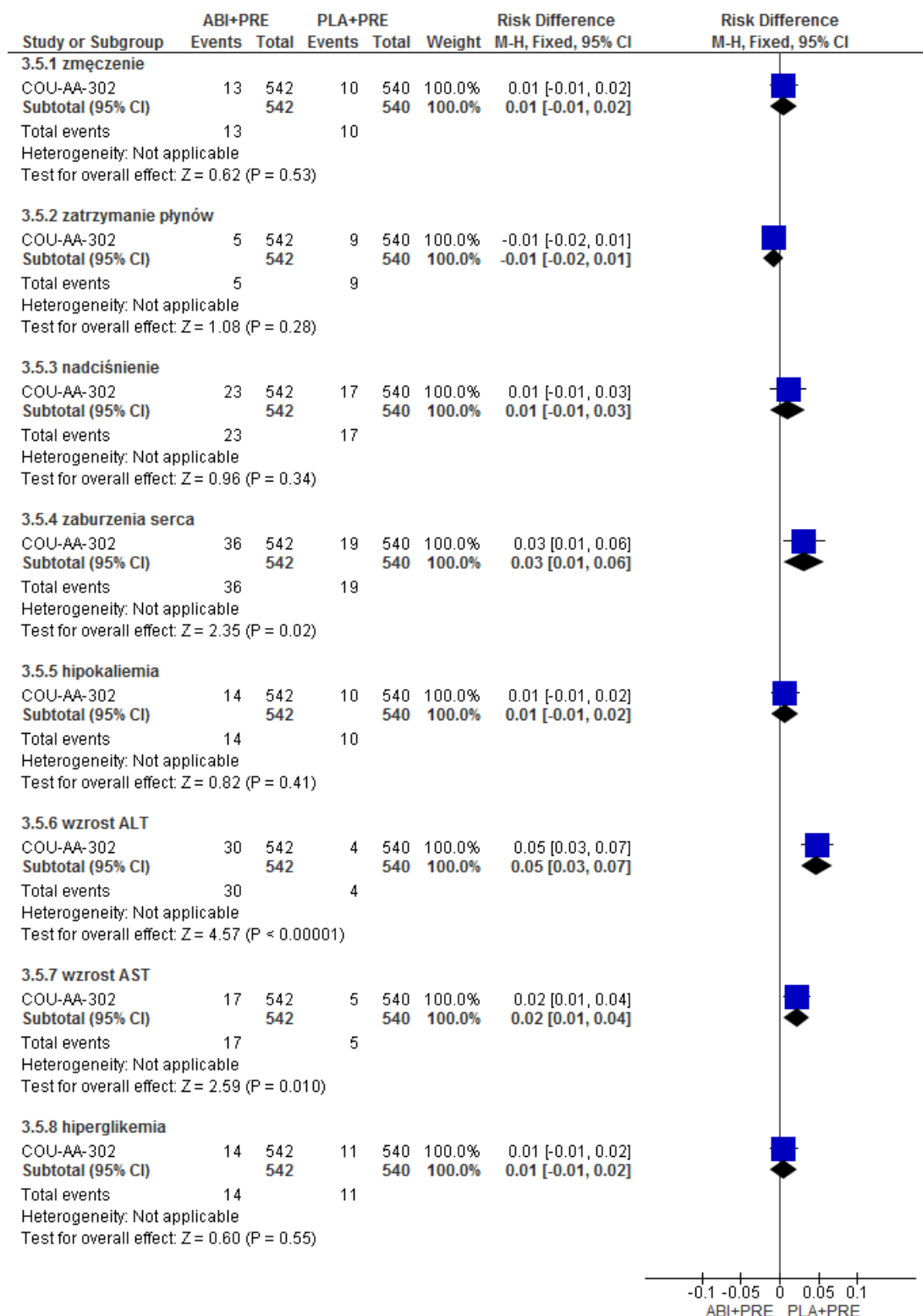
Ryc. 76. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



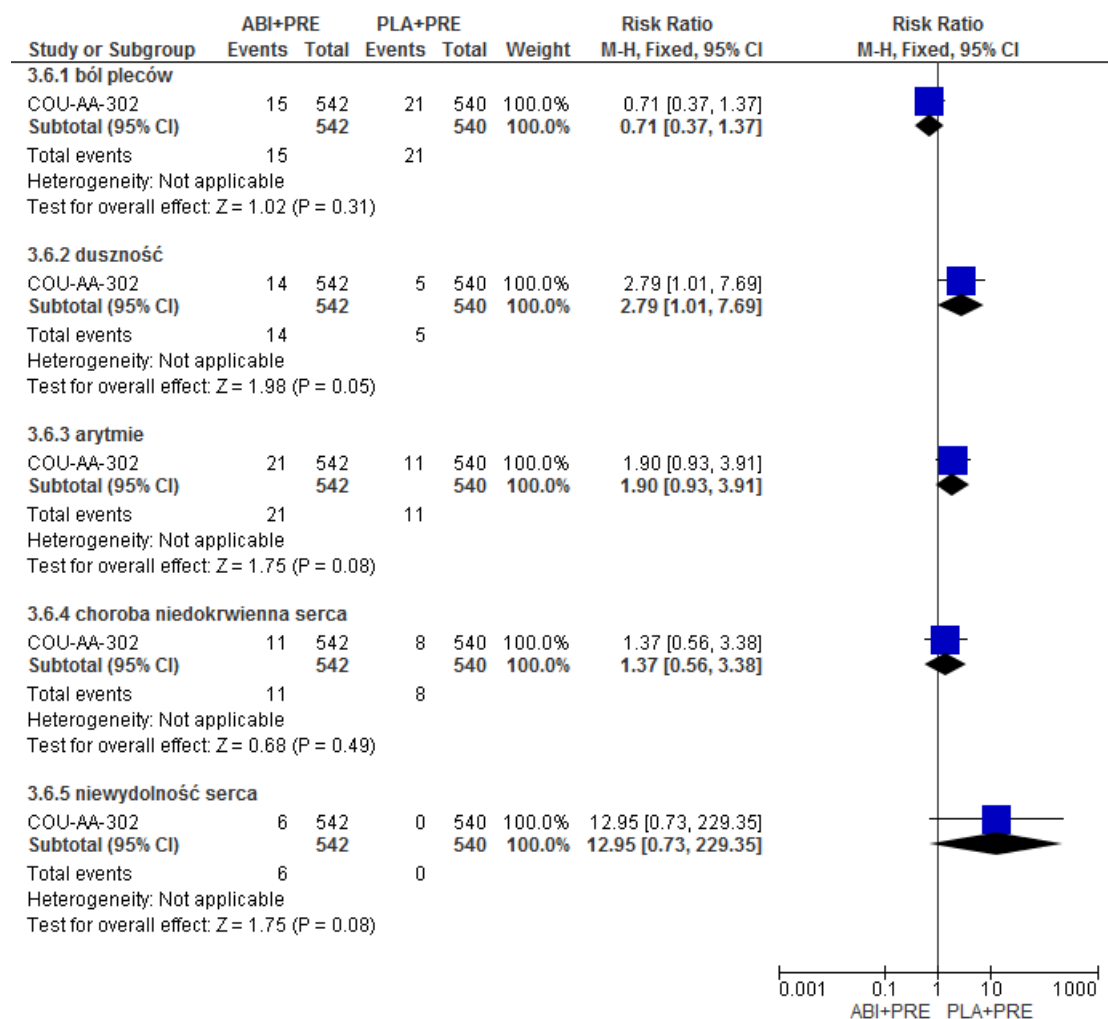
Ryc. 77. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - wybrane zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



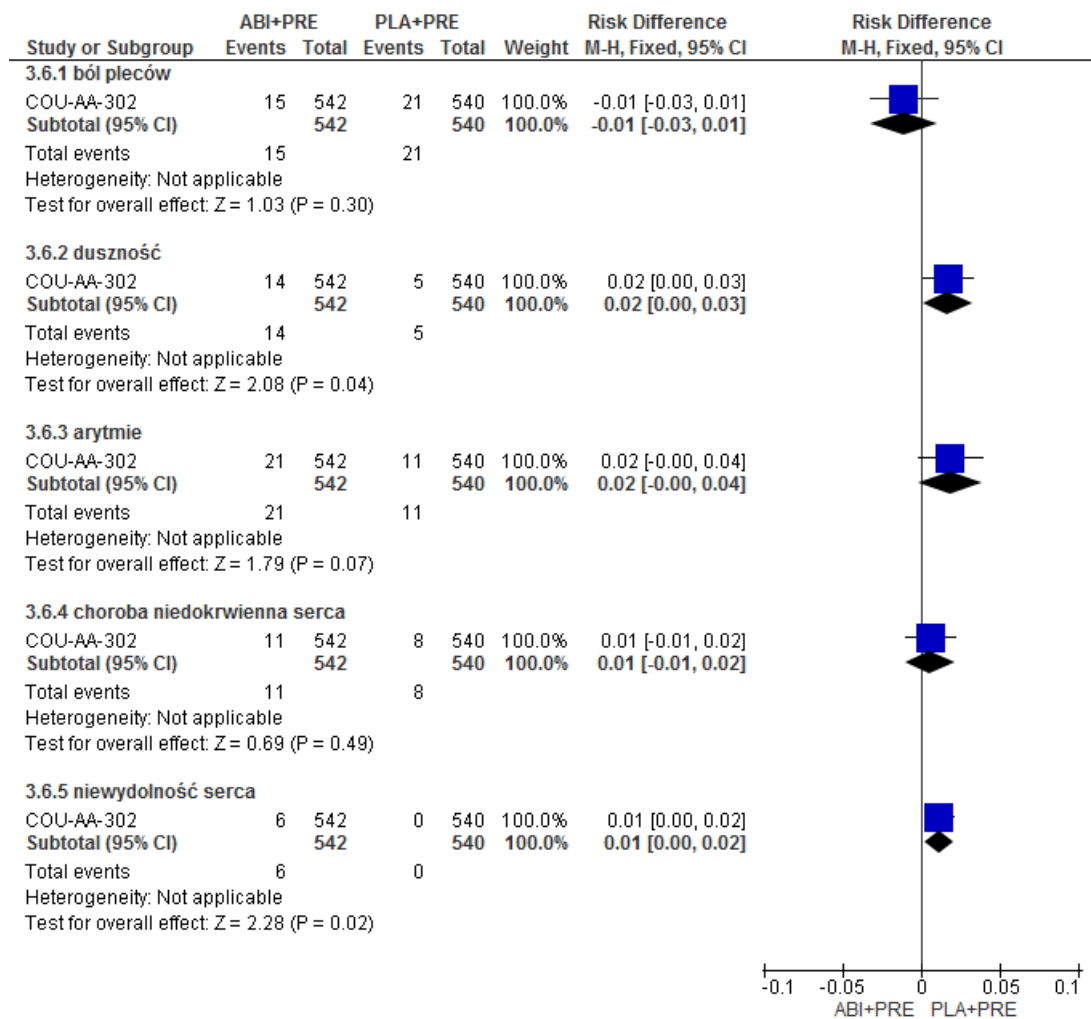
Ryc. 78. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



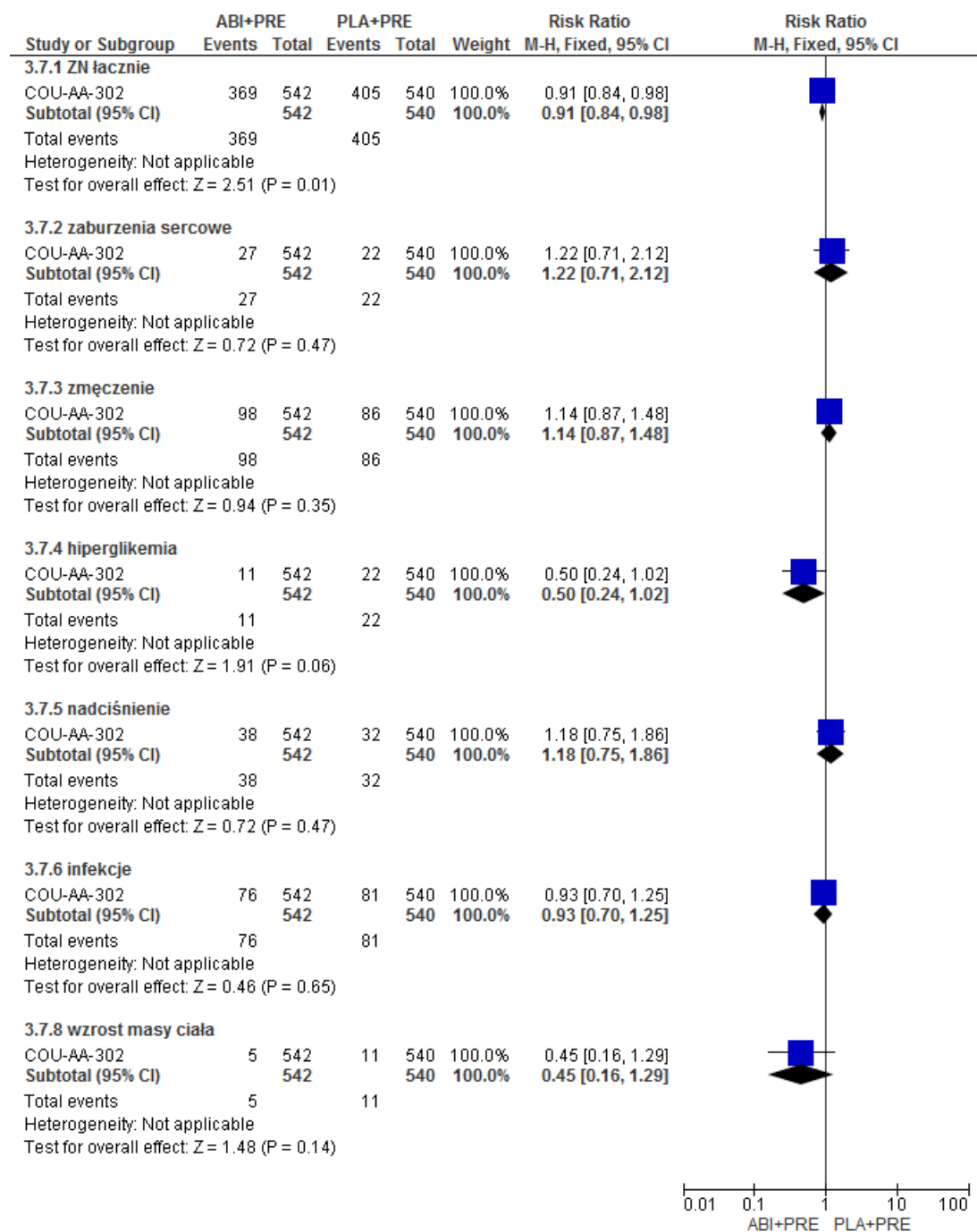
Ryc. 79. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



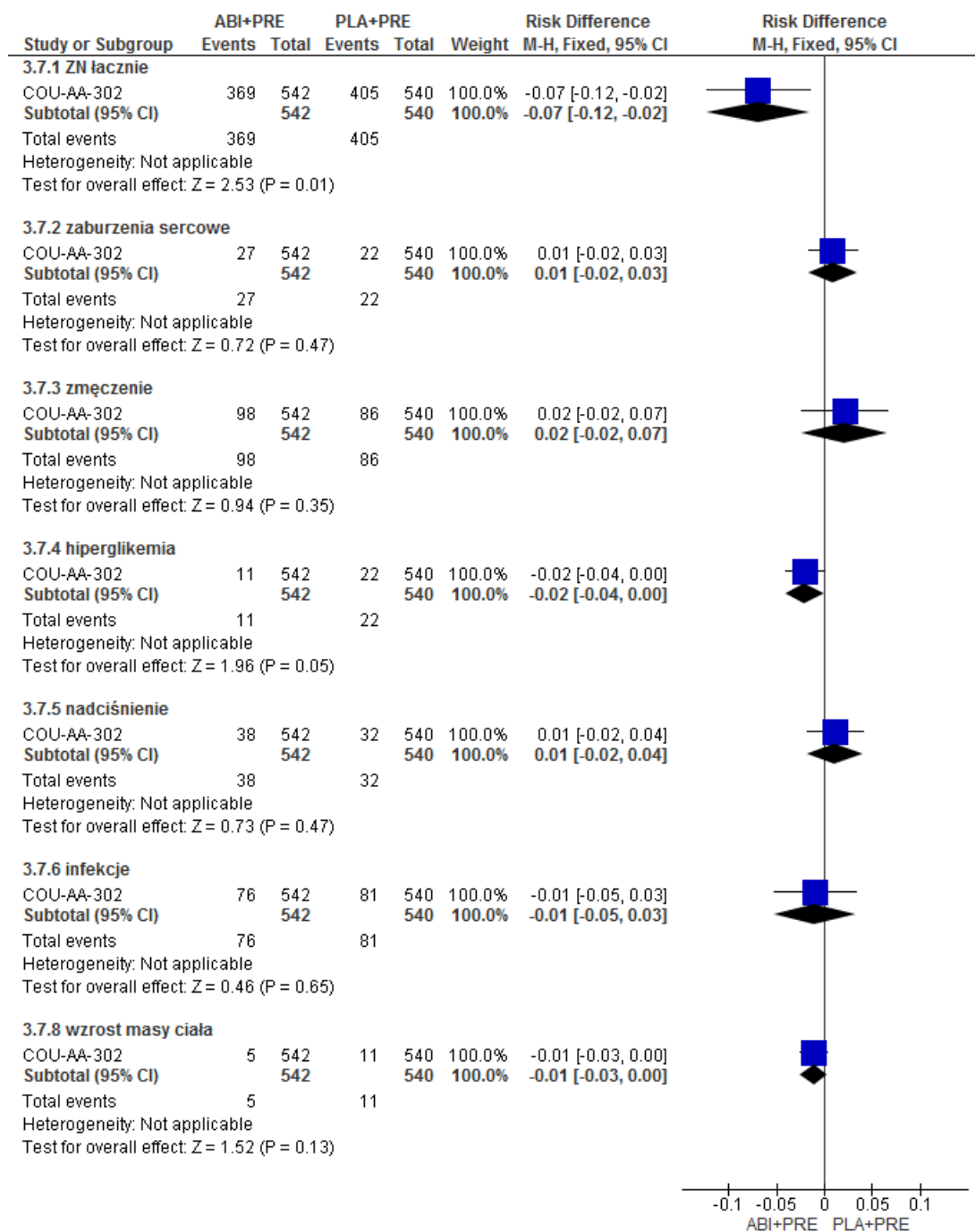
Ryc. 80. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



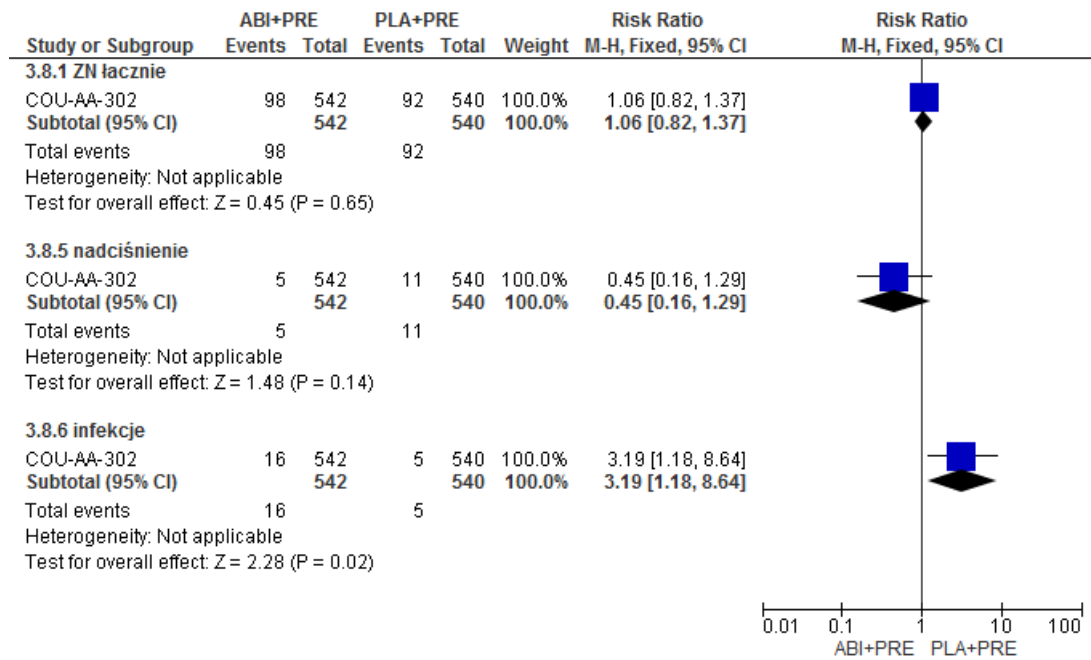
Ryc. 81. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie < 3 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



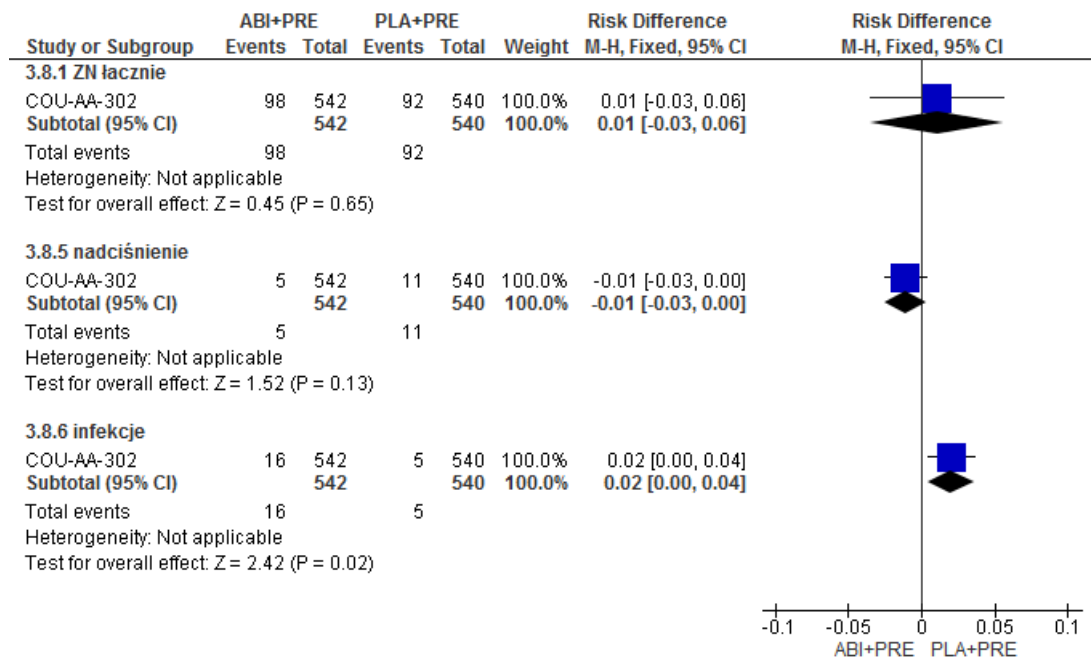
Ryc. 82. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie < 3 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



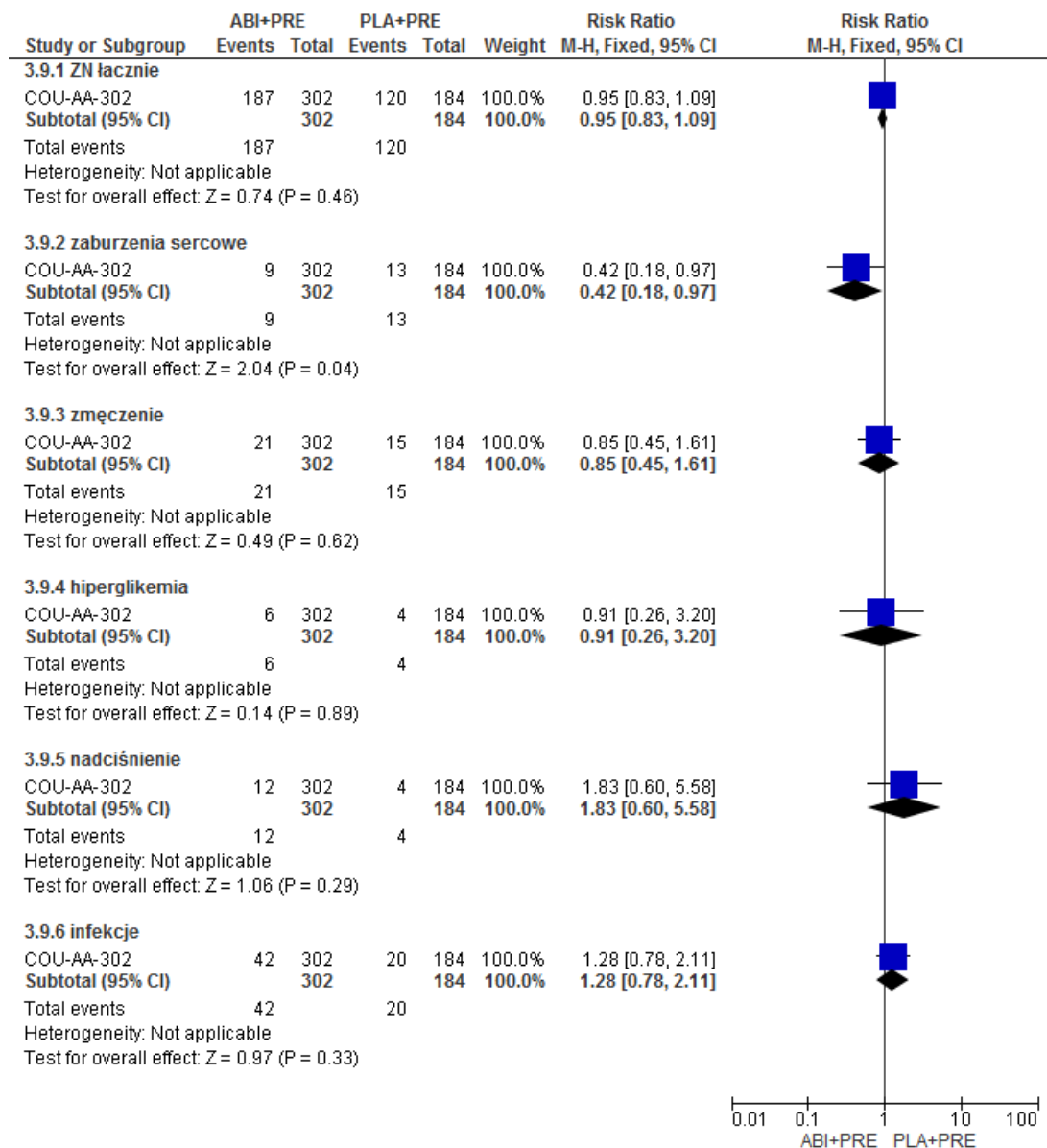
Ryc. 83. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie < 3 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



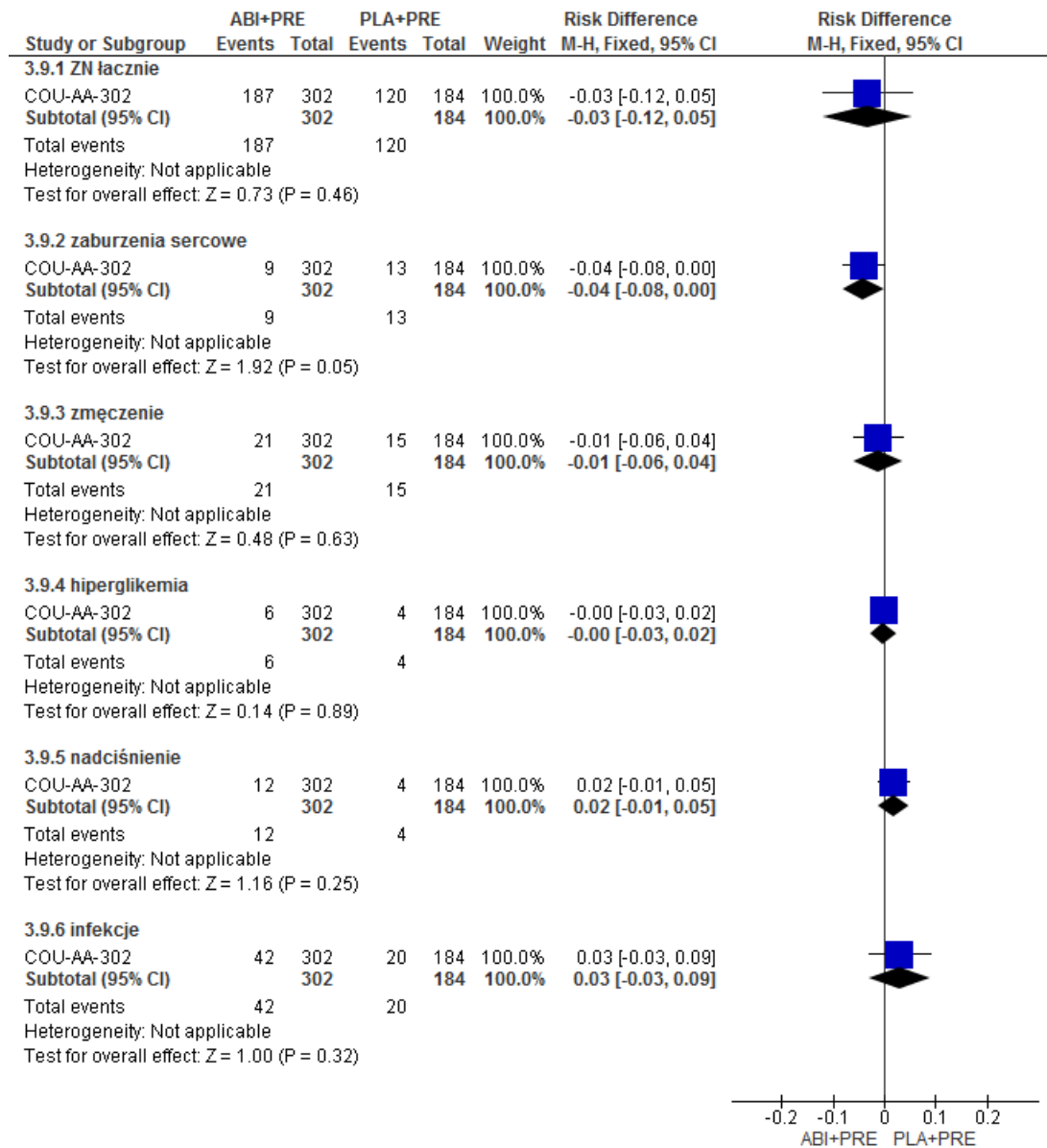
Ryc. 84. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie < 3 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



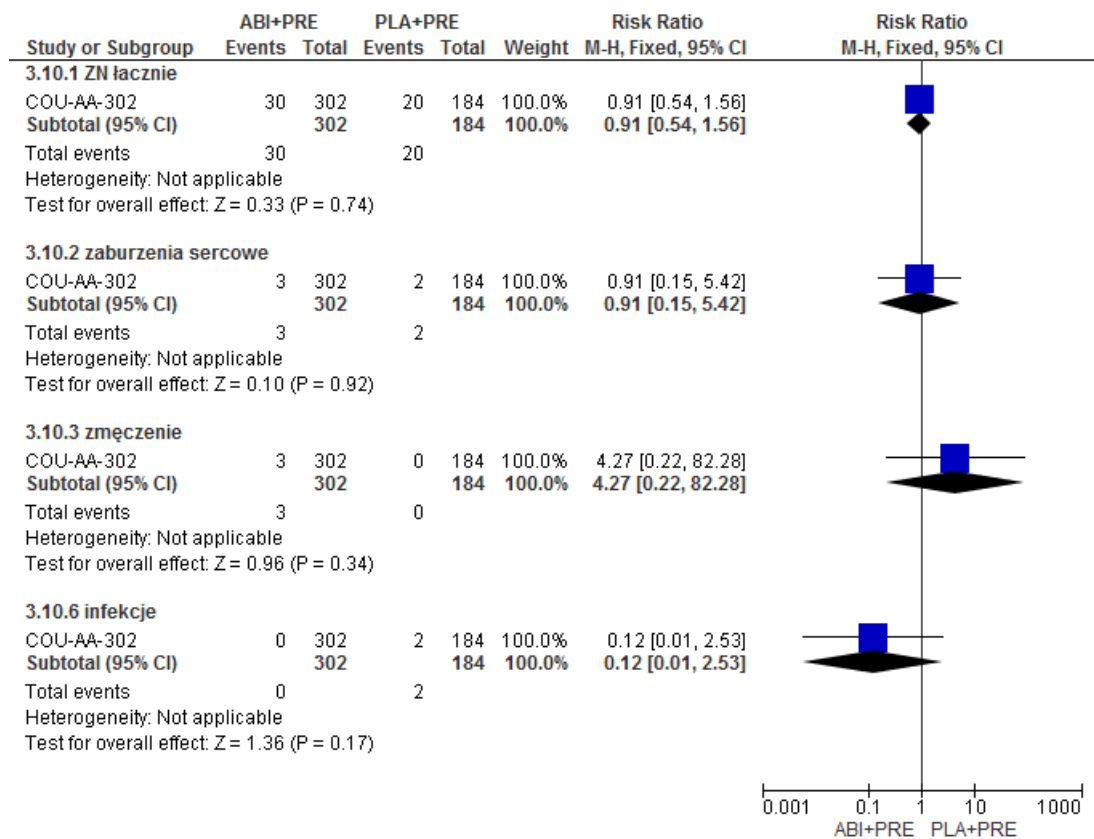
Ryc. 85. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



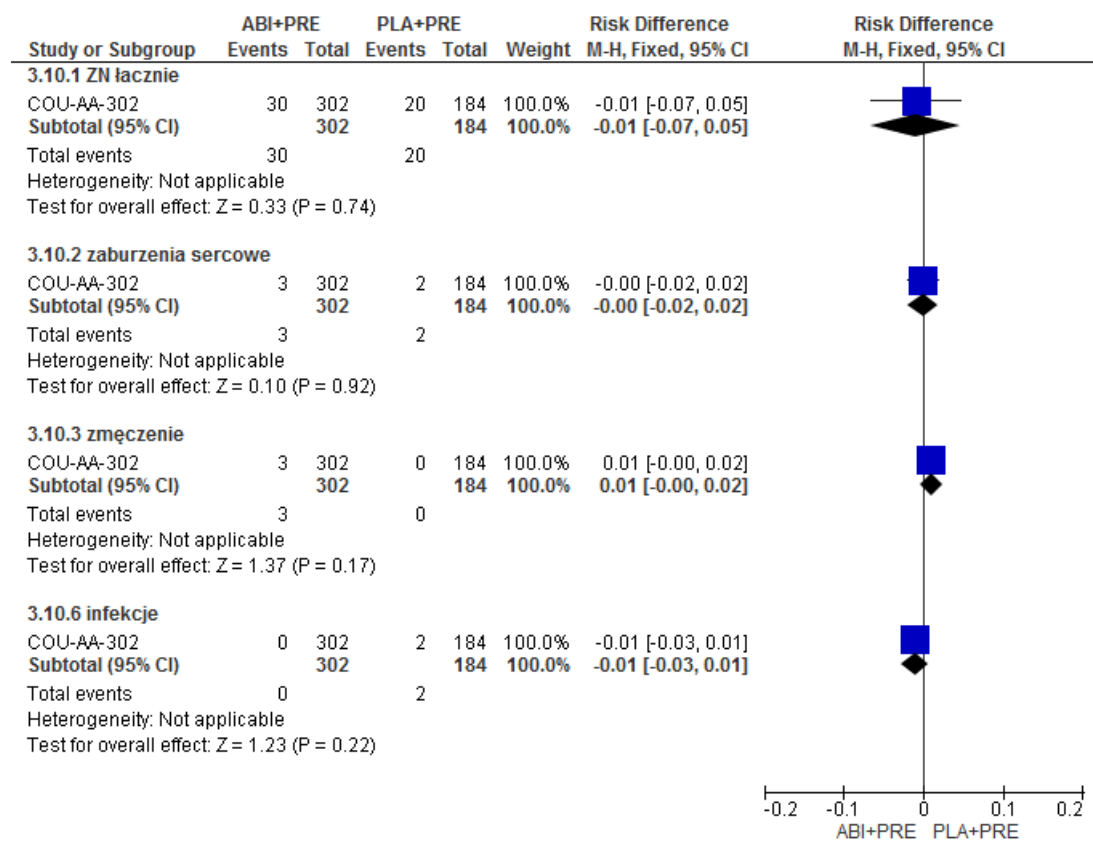
Ryc. 86. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



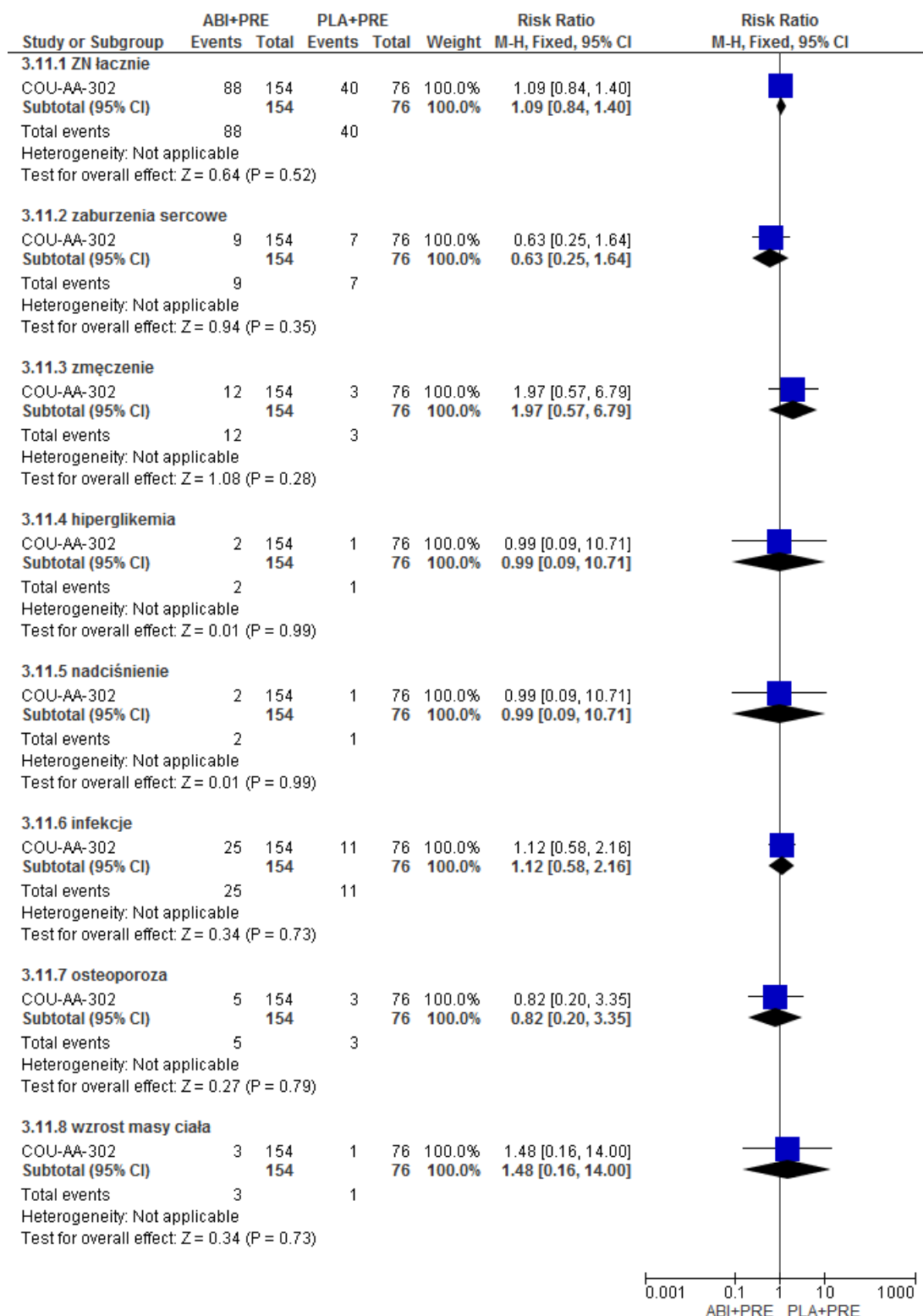
Ryc. 87. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



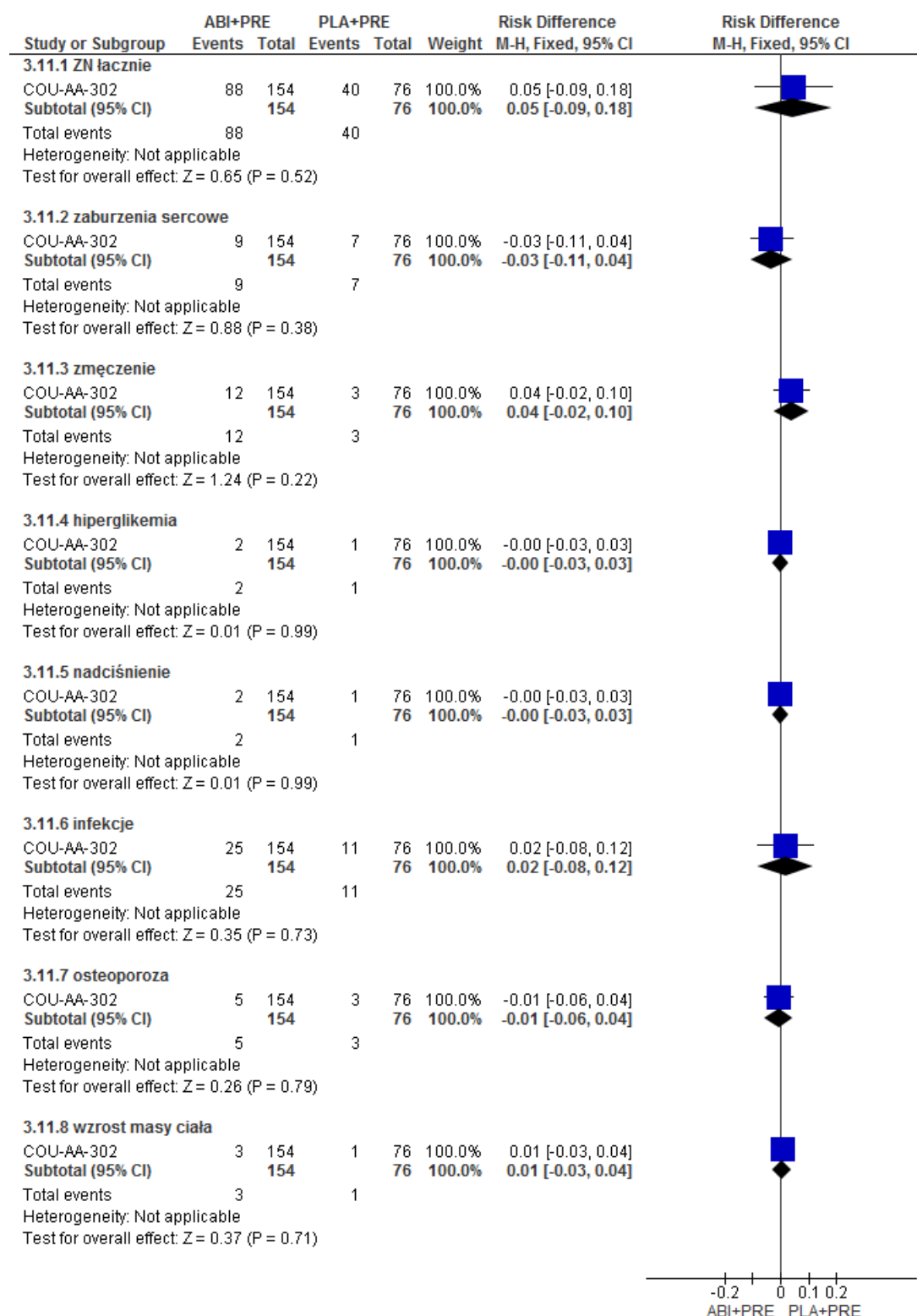
Ryc. 88. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



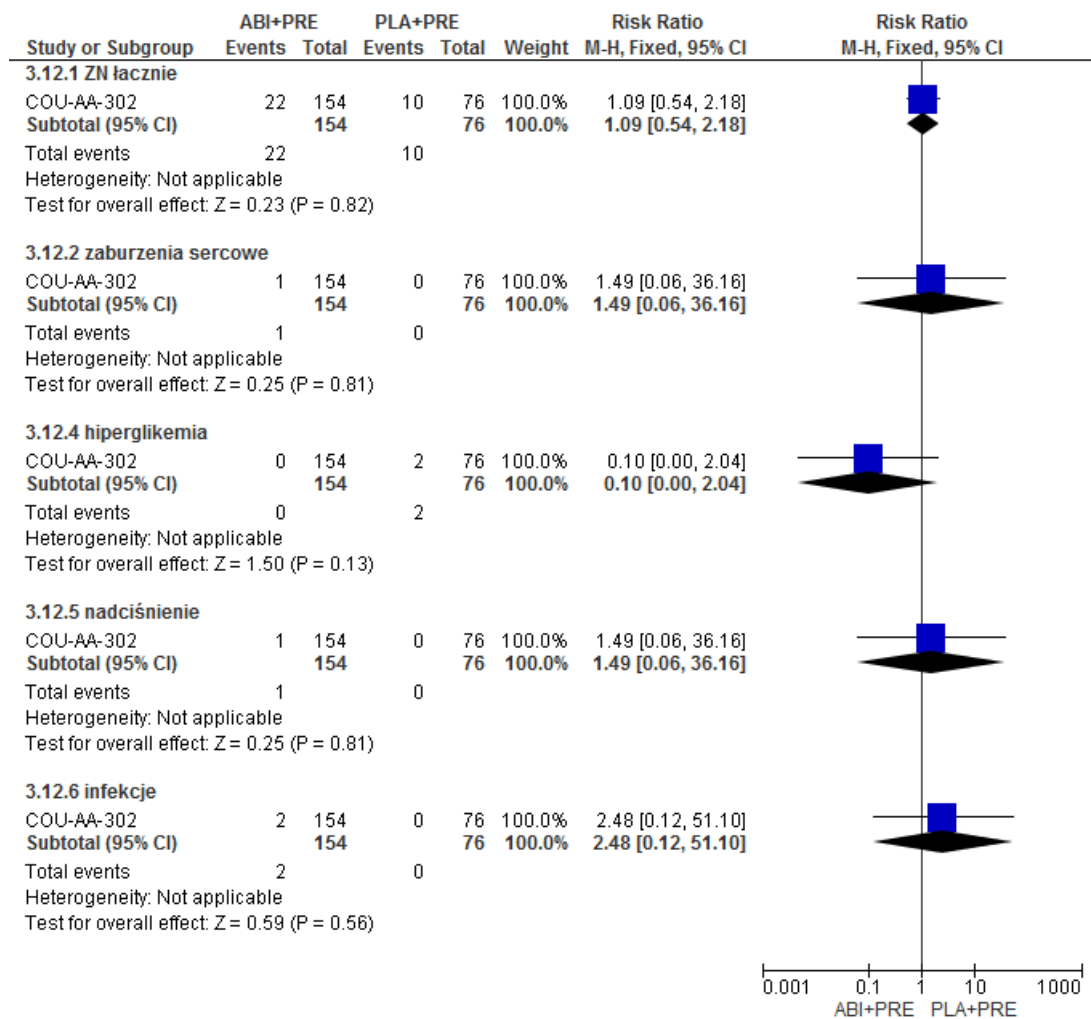
Ryc. 89. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).



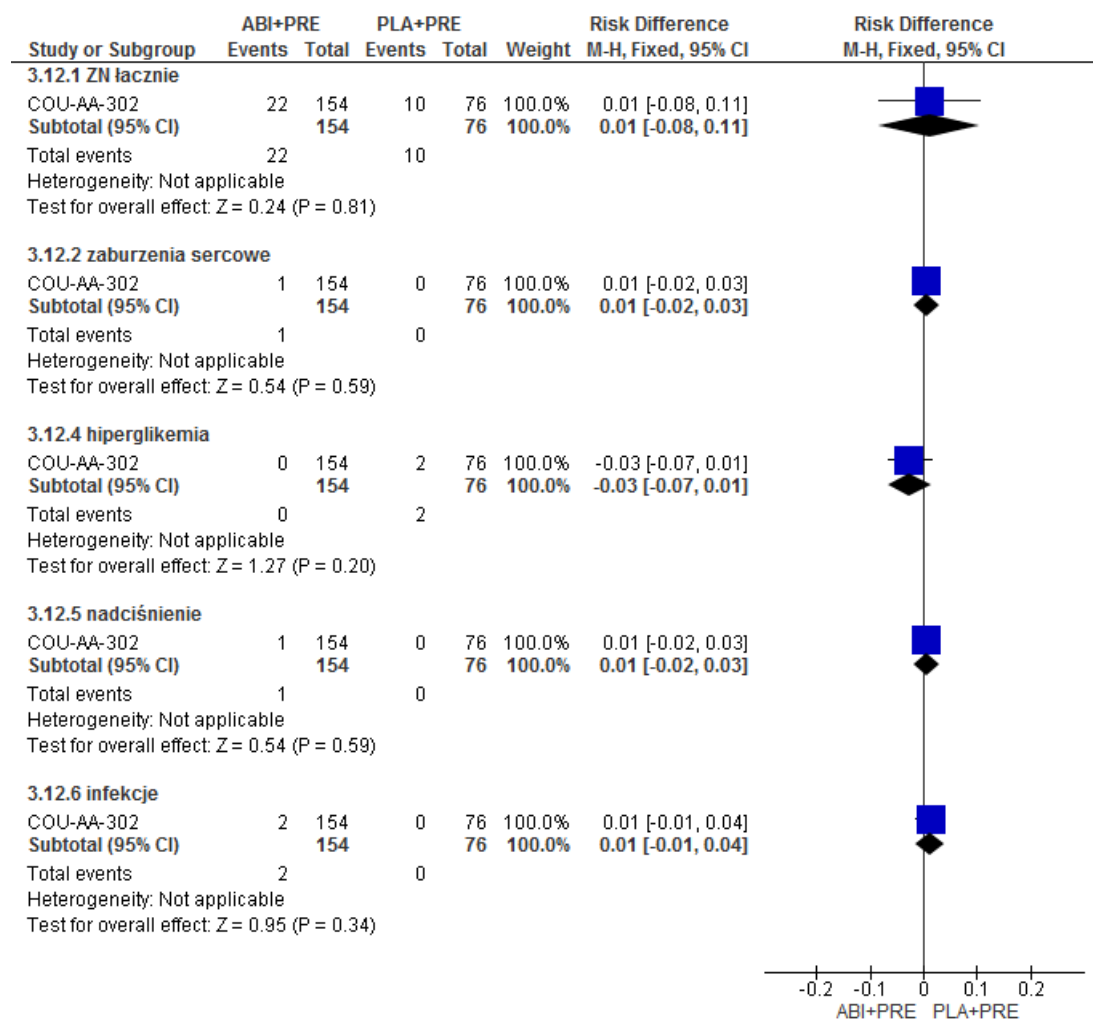
Ryc. 90. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).



Ryc. 91. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).

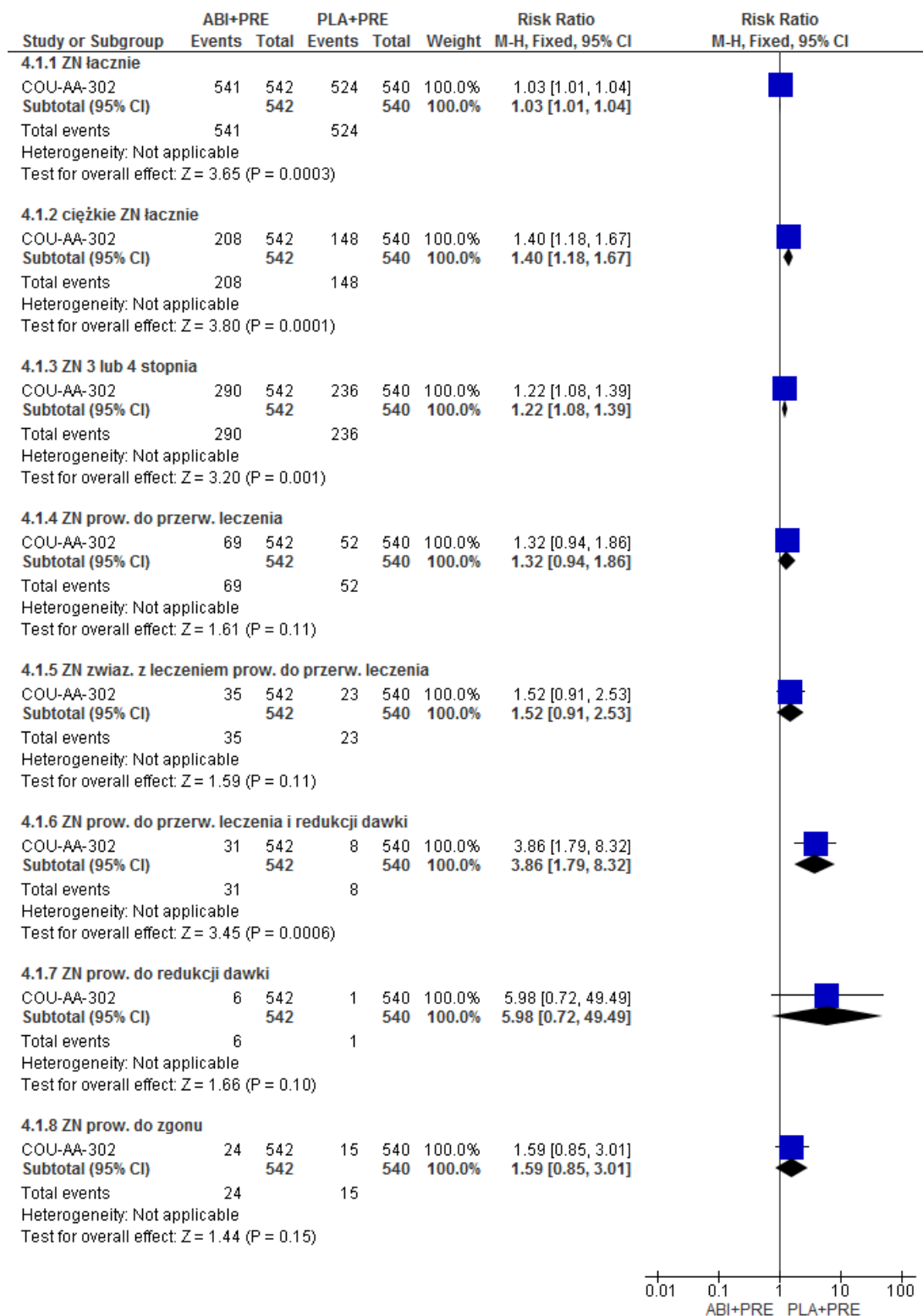


Ryc. 92. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).

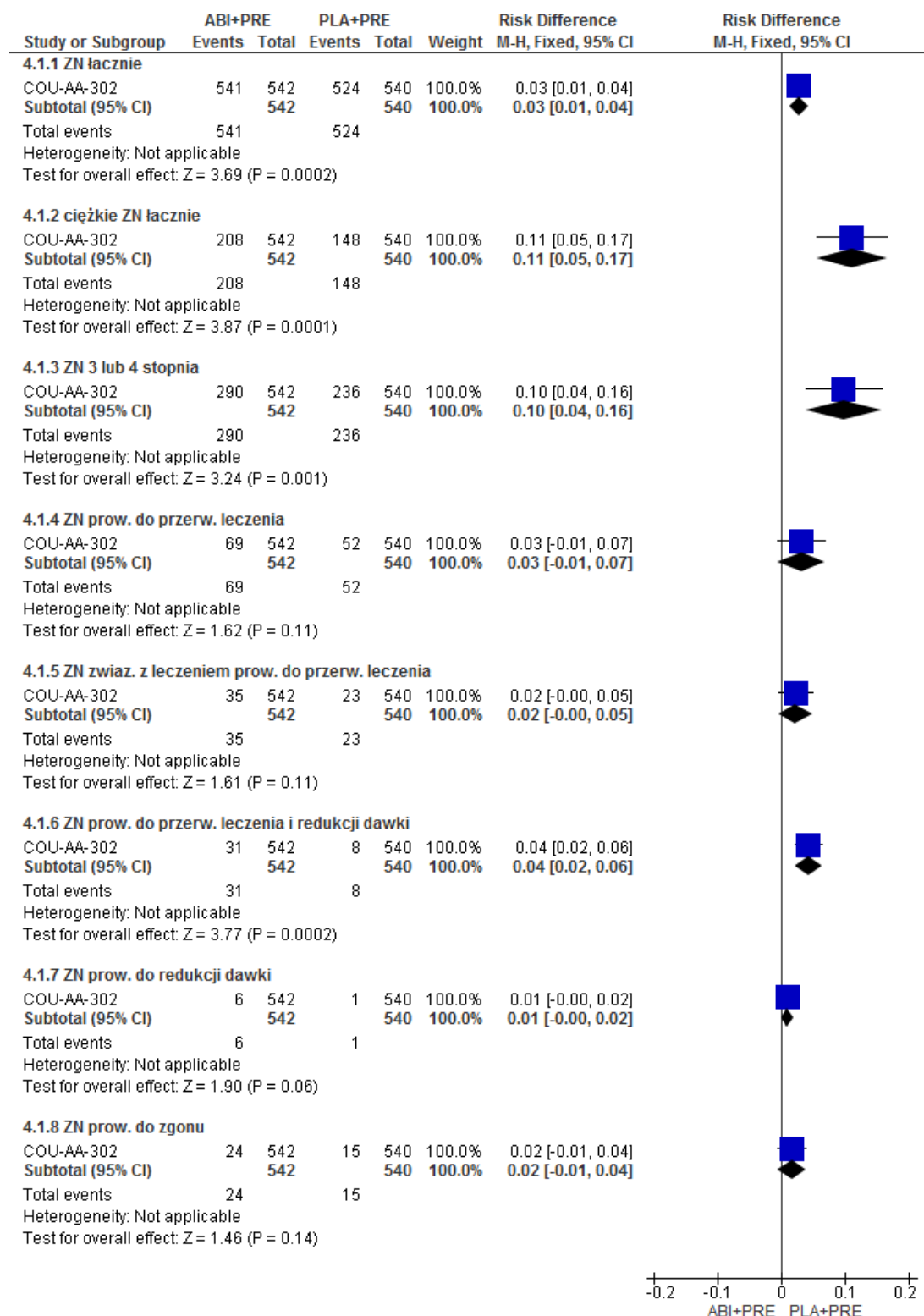


11.1.2.5 Zdarzenia niepożądane - analiza końcowa

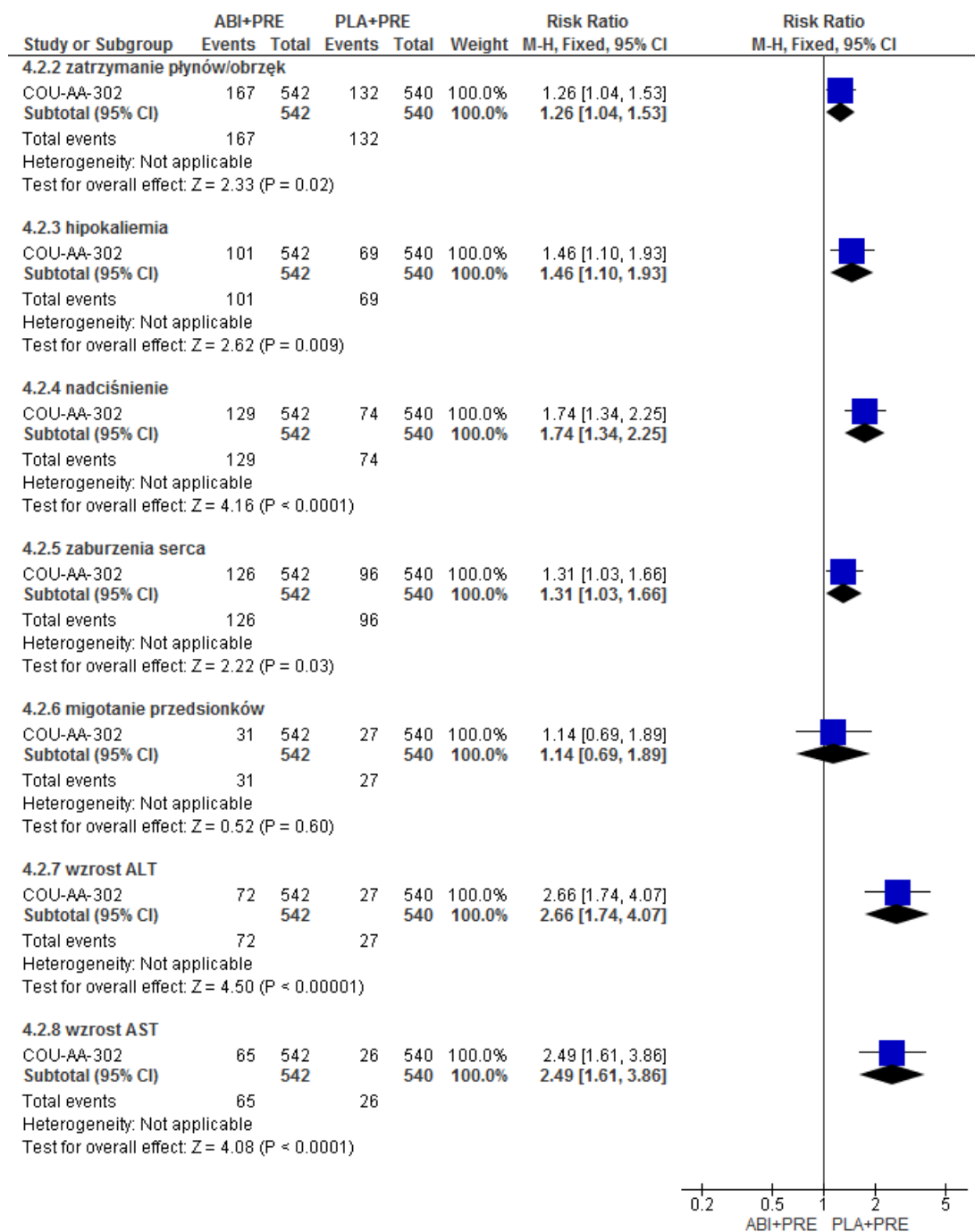
Ryc. 93. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).



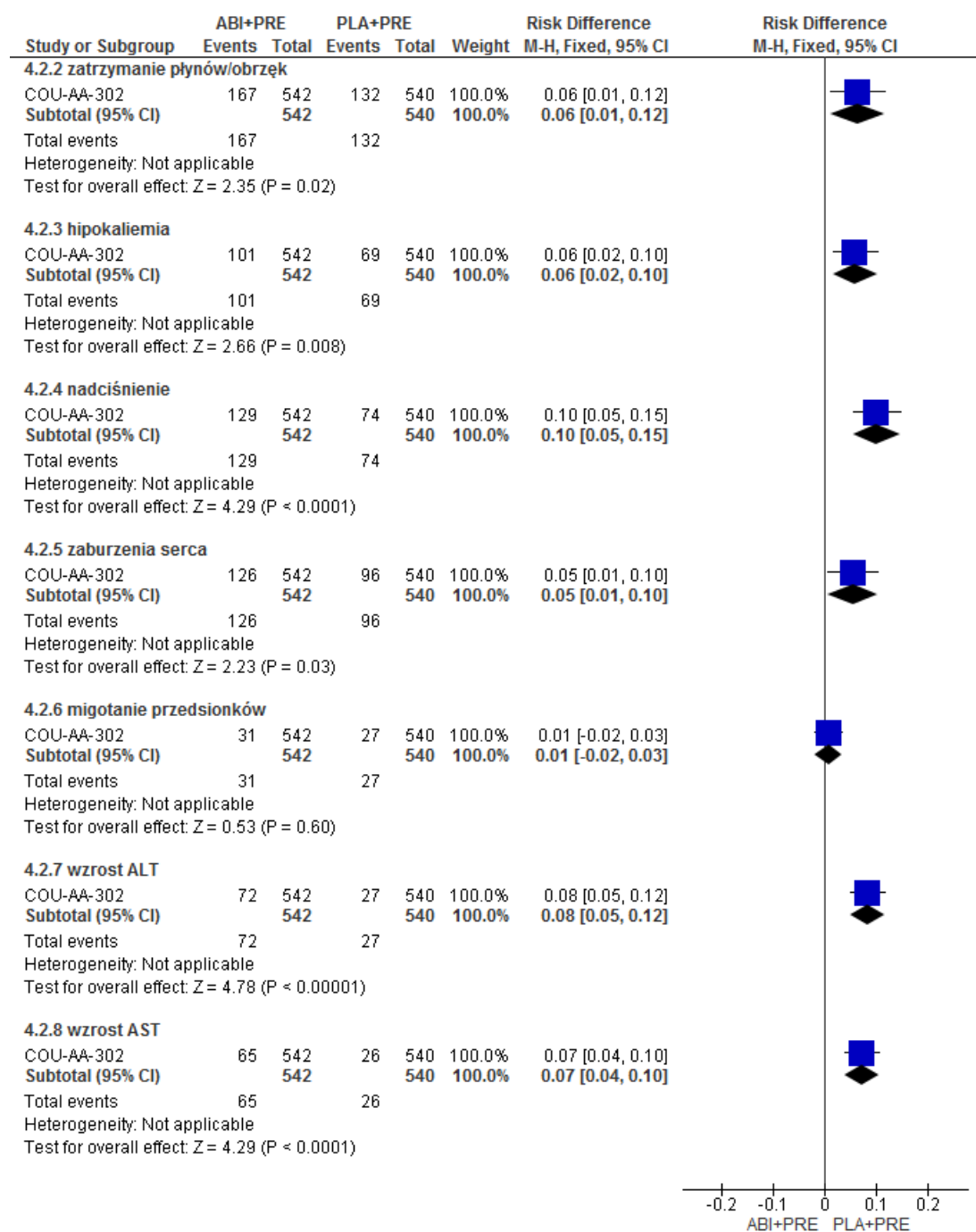
Ryc. 94. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).



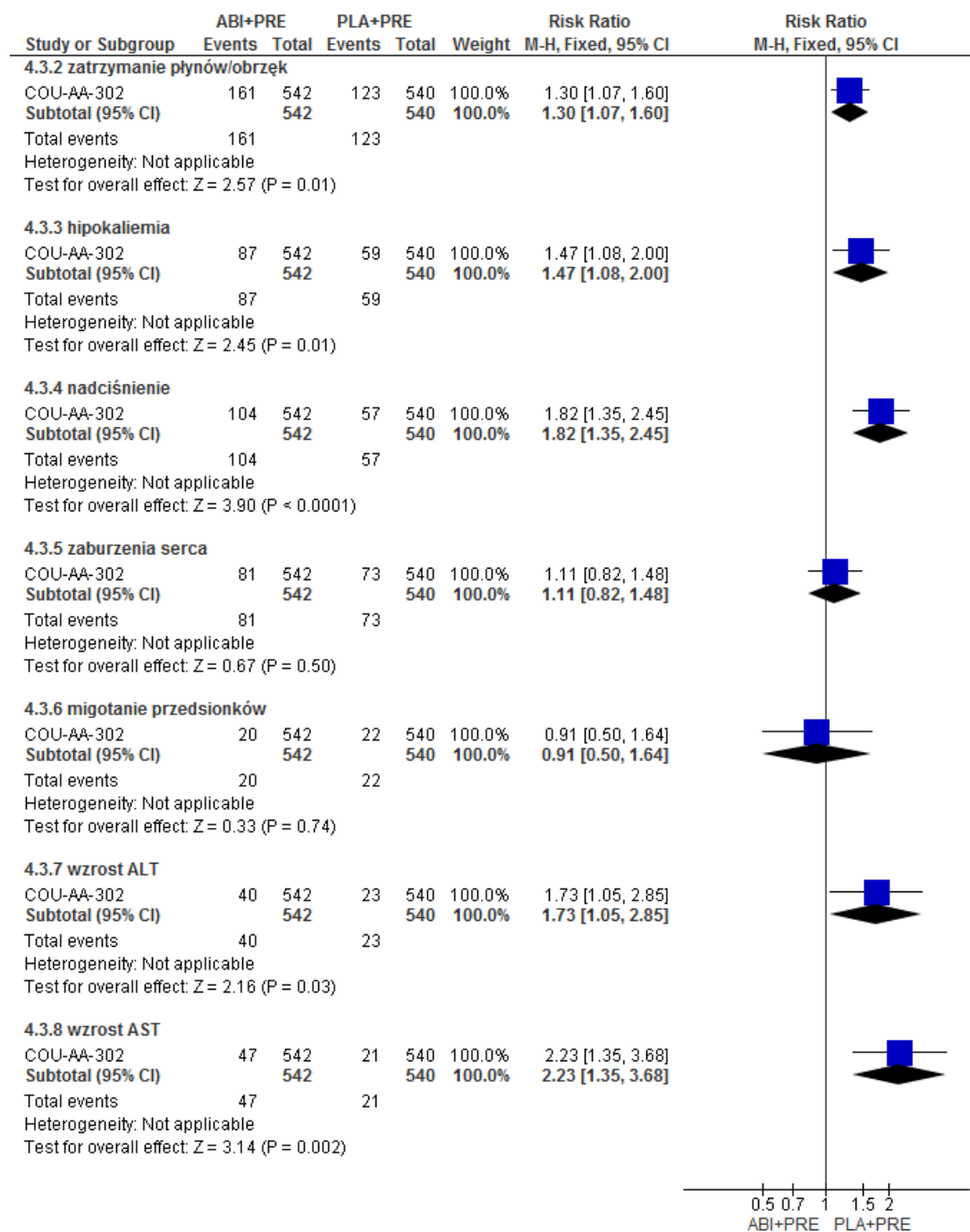
Ryc. 95. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).



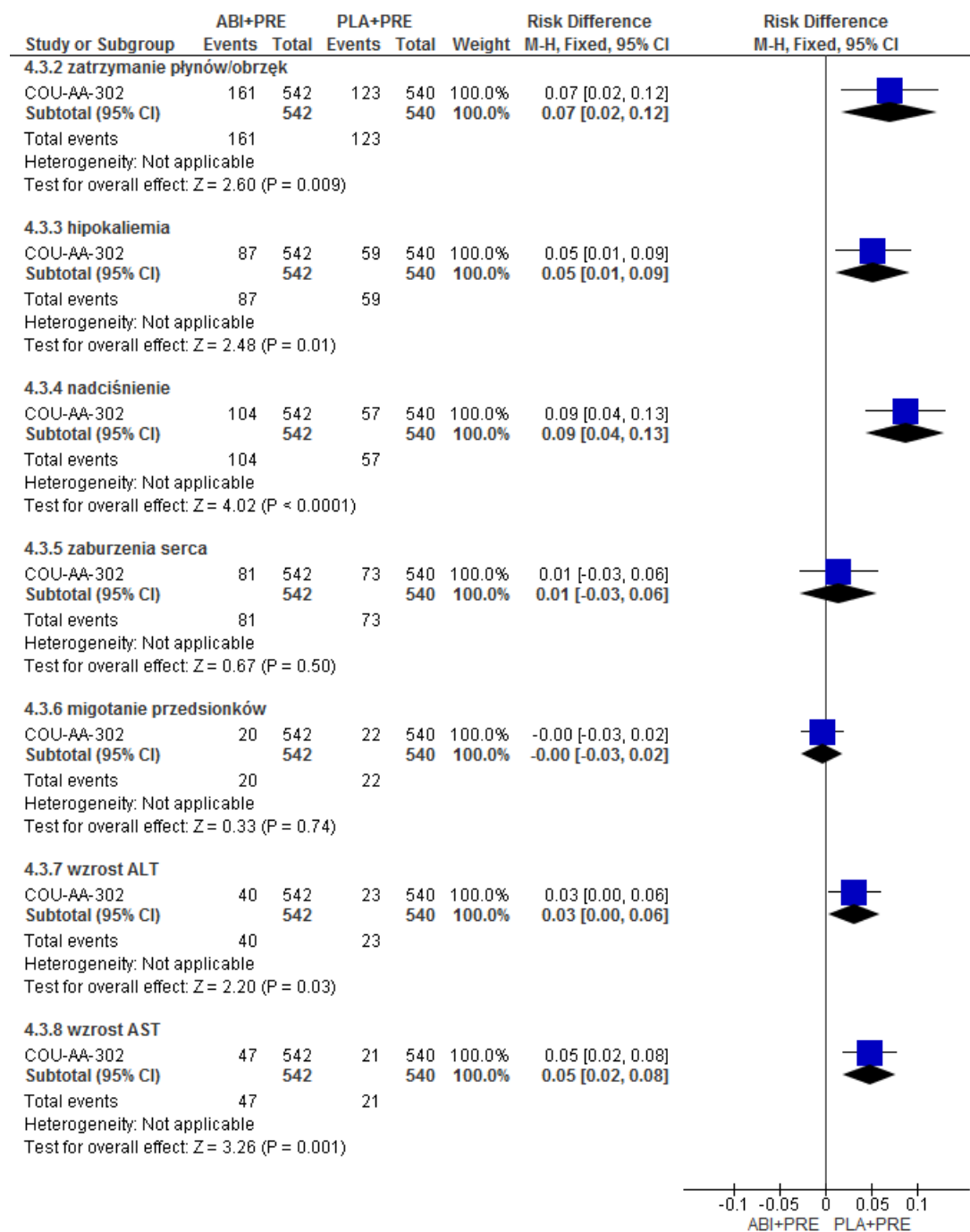
Ryc. 96. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).



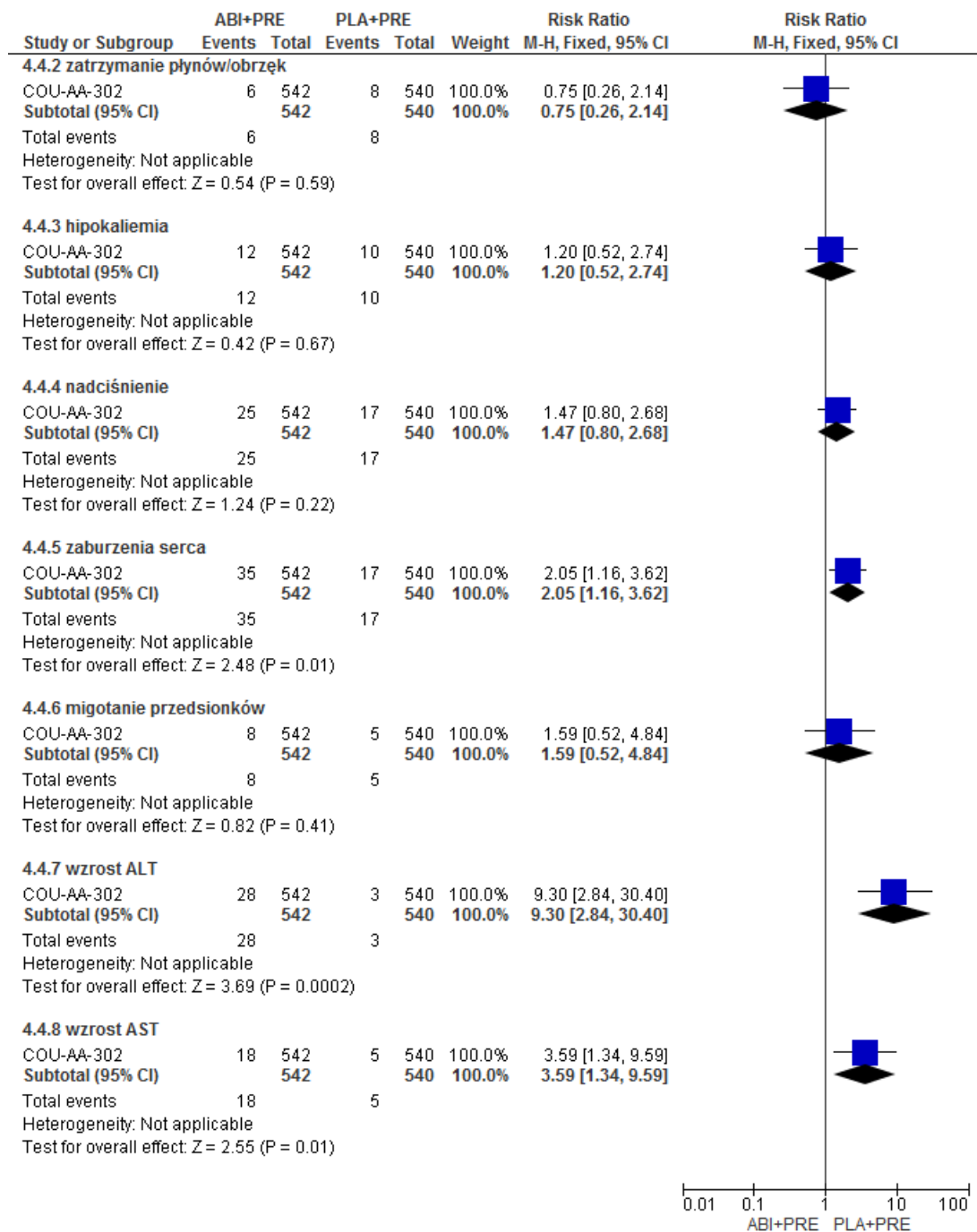
Ryc. 97. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 1-2 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).



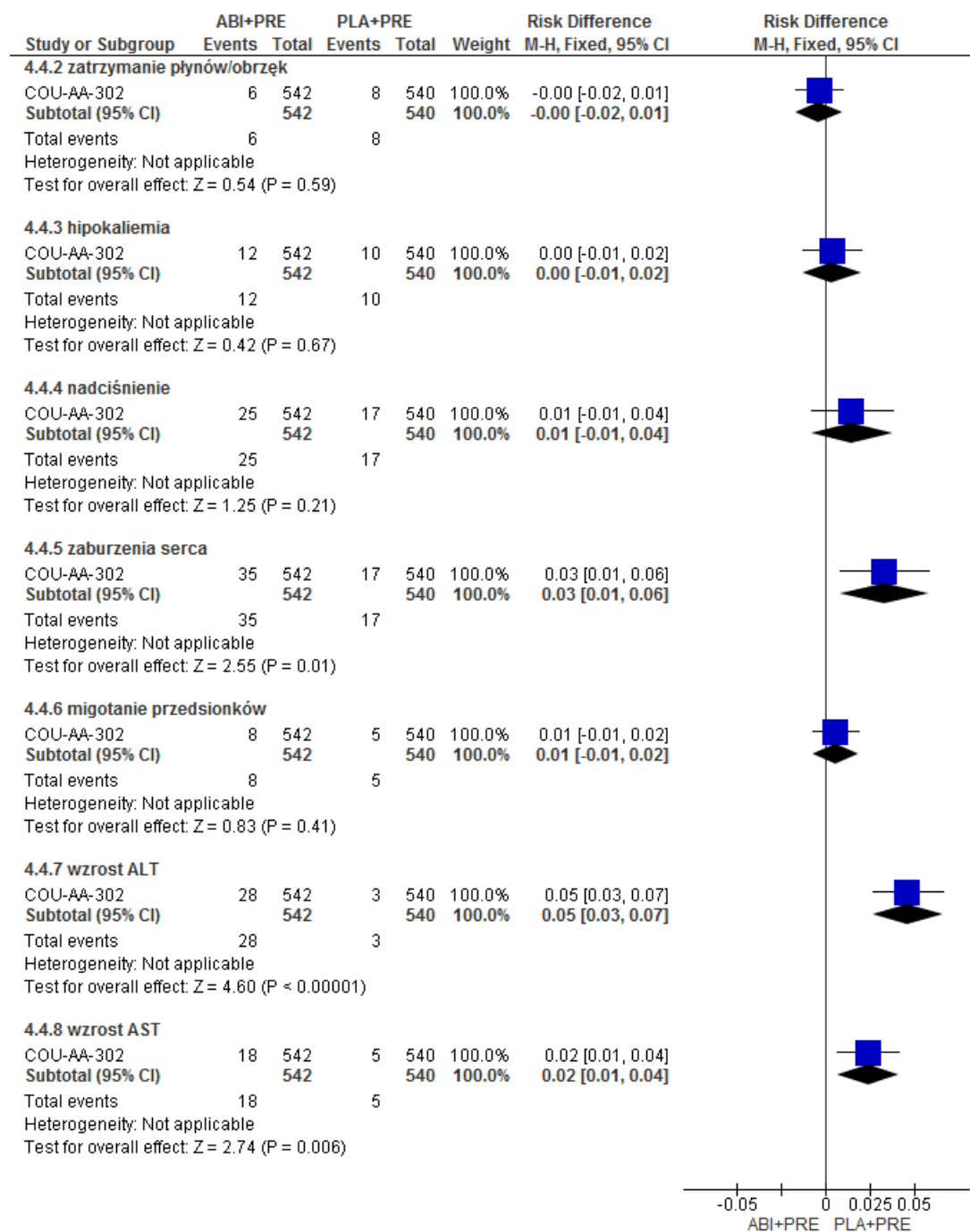
Ryc. 98. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 1-2 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).



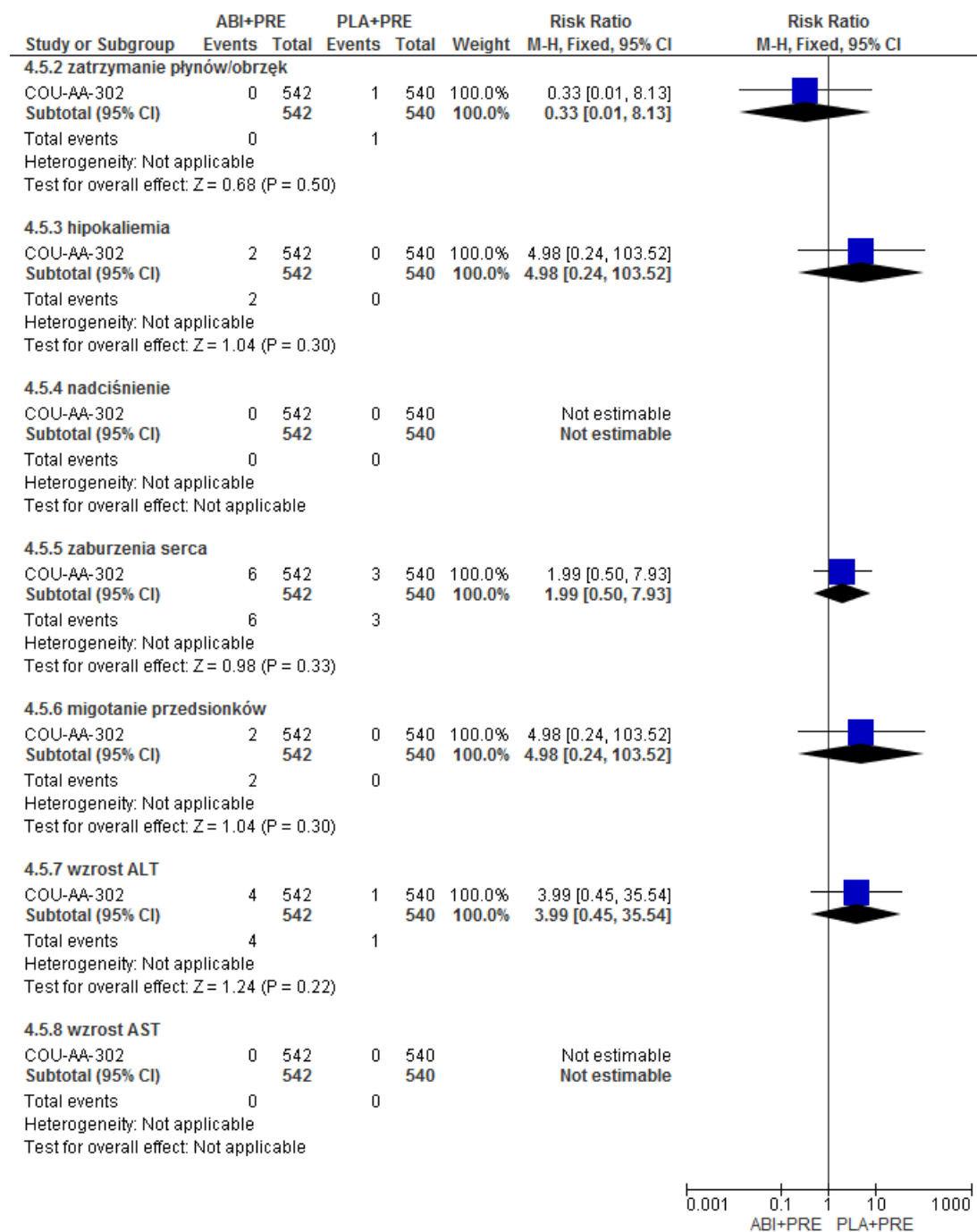
Ryc. 99. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).



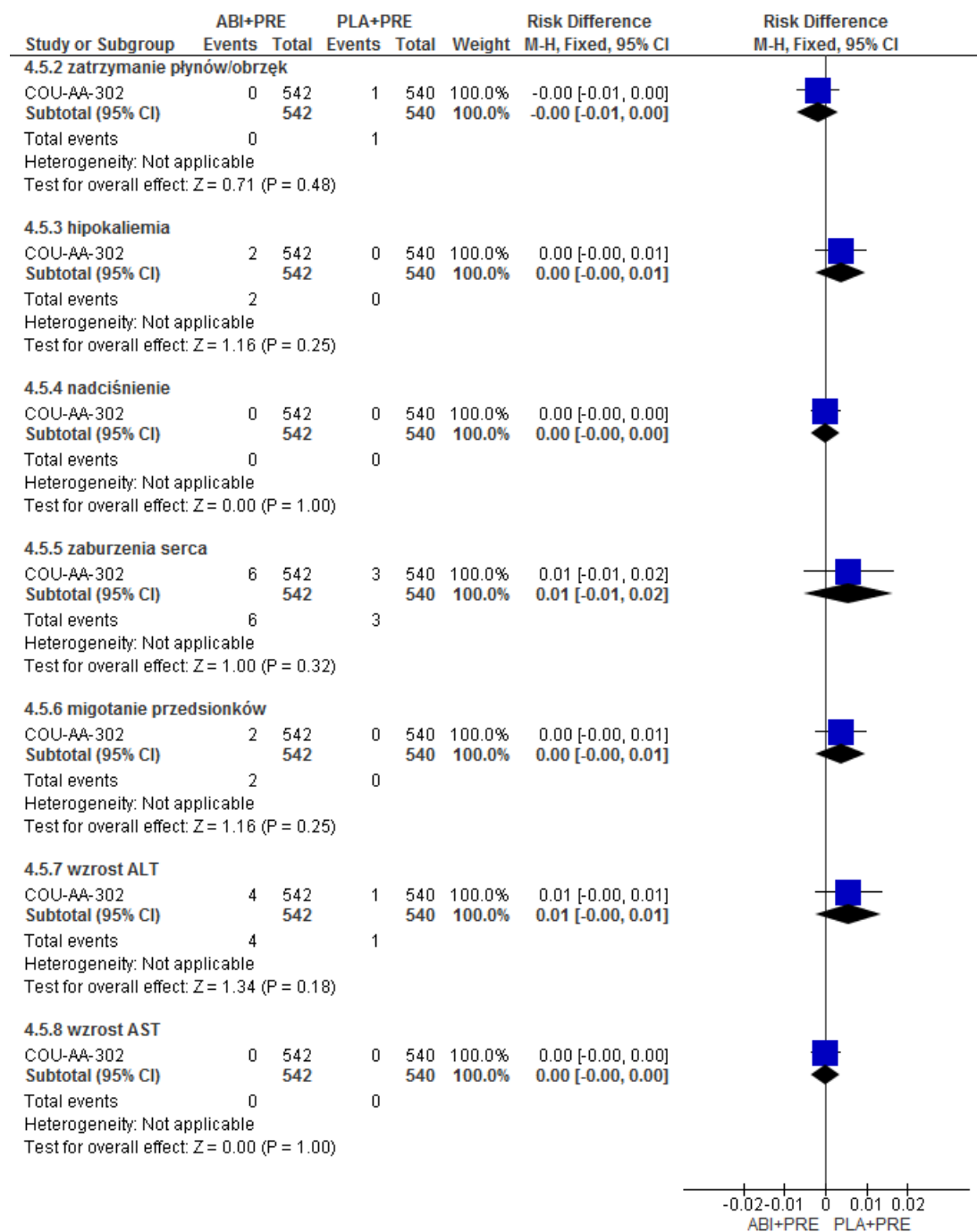
Ryc. 100. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).



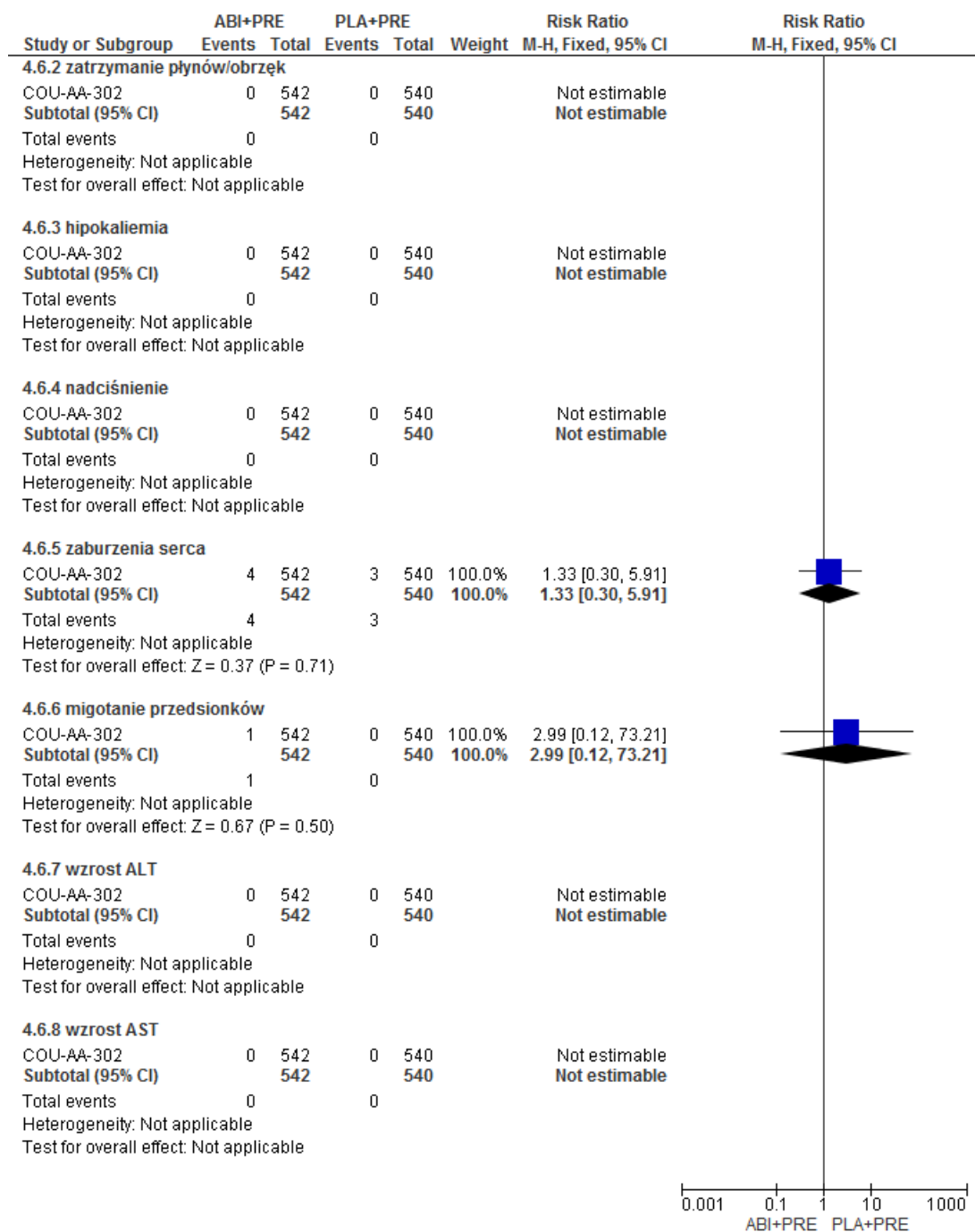
Ryc. 101. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 4 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).



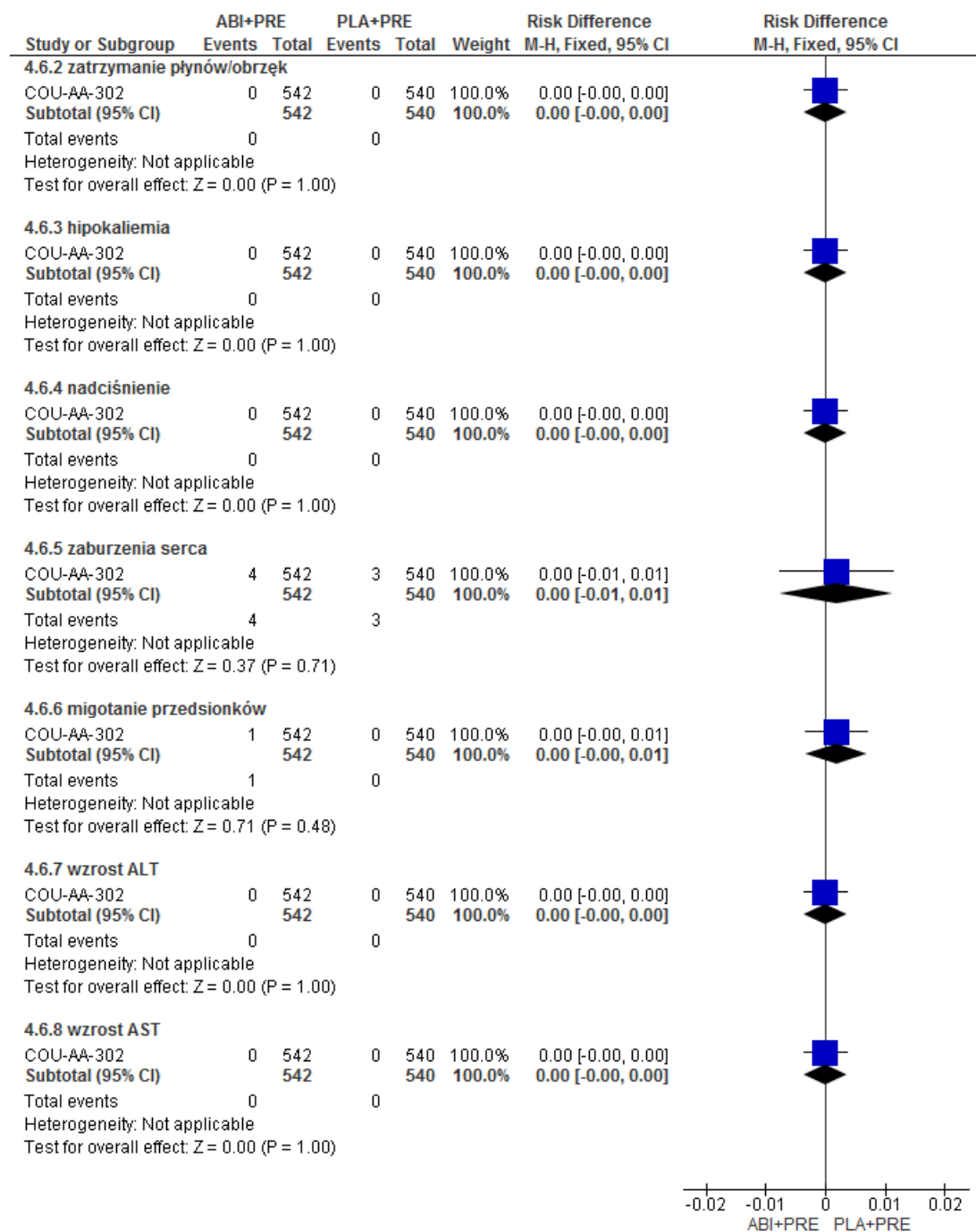
Ryc. 102. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 4 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).



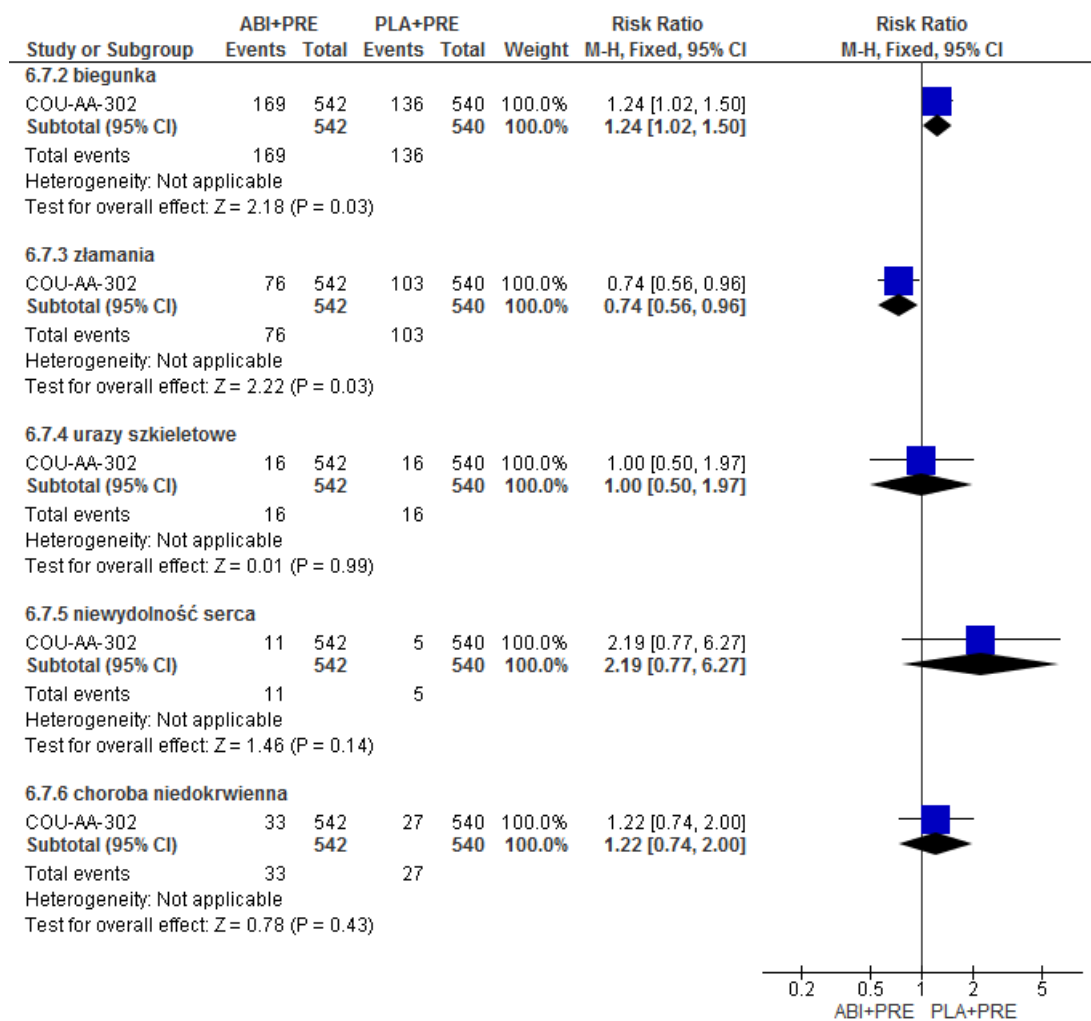
Ryc. 103. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 5 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).



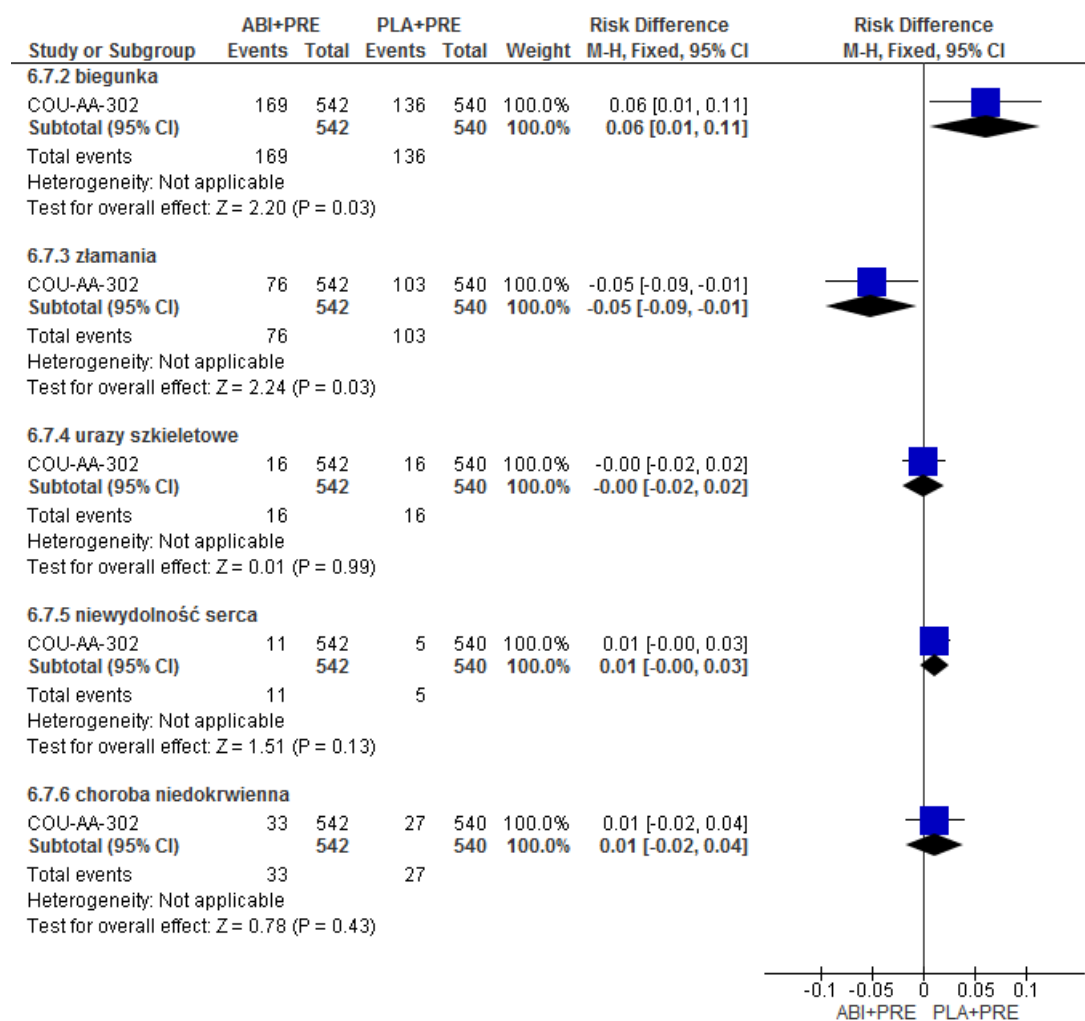
Ryc. 104. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 5 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).



Ryc. 105. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane odczytane z wykresu w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).



Ryc. 106. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane odczytane z wykresu w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).



11.2 Narzędzia do oceny skuteczności terapii

11.2.1 Krótki Inwentarz Bólu (BPI-SF)

Krótki Inwentarz Bólu (ang. *Brief Pain Inventory-Short Form*, BPI-SF)³¹ jest narzędziem służącym do pomiaru nasilenia bólu i wpływu bólu na wykonywanie codziennych czynności u dorosłych, który obejmuje dwie części.

W pierwszej części znajduje się 8 pytań, dotyczących lokalizacji i oceny nasilenia bólu u chorego. Pierwsze pytanie dotyczy występowania bólu w dniu wypełniania kwestionariusza (chory zaznacza odpowiedź tak lub nie), w drugim - chory zaznacza na rysunku sylwetki obszar występowania i miejsce najsilniejszego bólu. W kolejnych pytaniach (3-6) chory zaznacza natężenie bólu na skalach numerycznych od 0 do 10 (0 – brak bólu, 10 – ból najsilniejszy, jaki chory może sobie wyobrazić). Poszczególne pytania dotyczą kolejno występującego w ciągu ostatnich 24 godzin największego i najmniejszego natężenia bólu, średniego nasilenia bólu oraz nasilenia bólu w trakcie wypełniania kwestionariusza. Następne pytanie (7) dotyczy sposobów leczenia bólu i leków przeciwbólowych, a kolejne (8) - procentowej ulgi w bólu, pod wpływem stosowanego leczenia w czasie ostatnich 24 godzin. Ocena ulgi w bólu jest dokonywana w procentach, w skali od 0 do 100%, przy czym lewy koniec skali (0%) opisano jako brak ulgi w bólu, natomiast prawy (100%), jako całkowitą ulgę w bólu.

W drugiej części kwestionariusza znajdują się punkty (A-G) pytania nr 9, dotyczące wpływu bólu w czasie ostatnich 24 godzin na ogólną aktywność (A), nastrój (B), zdolność chodzenia (C), prowadzenia normalnej pracy (zarówno poza domem, jak i wykonywania prac domowych) (D), relacje z innymi ludźmi (E), sen (F) i zadowolenie z życia (G). Podobnie jak w przypadku oceny bólu, są to skale numeryczne od 0 do 10, przy czym 0 jest określone jako brak wpływu bólu na określony czynnik (zaburzenia określonej aktywności), a 10 oznacza całkowity wpływ.^{32,33,34} Kwestionariusz został zaadaptowany do warunków polskich.³⁵

11.2.2 Kwestionariusz Funkcjonalnej Oceny Terapii Nowotworów (FACT-P)

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka stercza (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P)³⁶ pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: stanu fizycznego, życia rodzinnego i towarzyskiego, stanu emocjonalnego, funkcjonowania w życiu codziennym oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu.

Wywodzi się on z grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*), gdzie stosuje się liczne podskale, które odpowiadają objawom towarzyszącym różnym chorobom. Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy- General*),^{37,38} która składa się z

czterech podskal mierzących jakość życia. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych, dlatego mogą być stosowane w przypadku innych chorób przewlekłych.³⁹ Skalami składającymi się ogólną jakość życia są: Stan Fizyczny (7 pytań), Życie Towarzyskie/Rodzinne (7 pytań), Stan Emocjonalny (6 pytań) i Funkcjonowanie w życiu codziennym (9 pytań). Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta. FACT-G jest rzetelnym narzędziem do oceniania jakości życia. Wartości alfa dla poszczególnych podskal testu wynoszą odpowiednio: stan fizyczny (alfa=0,89), życie towarzyskie i społeczne (alfa= 0,75), stan emocjonalny (alfa= 0,82) oraz funkcjonowanie w życiu codziennym (alfa= 0,85).⁴⁰

11.2.3 Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2)

Kryteria *Prostate Cancer Working Group 2* (PCWG2) progresji RGK zostały utworzone przez badaczy biorących udział w badaniach klinicznych RGK poprzez zweryfikowanie wcześniejszych kryteriów RECIST i zostały opisane w publikacji Scher 2008.⁴¹

W badaniu COU-AA-302 przyjęto definicję przeżycia wolnego od radiograficznej progresji choroby (rPFS) jako:

- chorobę postępującą wykrytą w scyntygrafii kości zgodnie z poniższymi kryteriami PCWG2:
 - zaślepiona ocena radiologa;
 - < 12 tyg. od randomizacji: ≥ 2 nowe przerzuty do kości (zmiany kostne) potwierdzone oraz 2 dodatkowe do potwierdzenia („2+2”);
 - ≥ 12 tyg. od randomizacji: ≥ 2 nowe przerzuty do kości (zmiany kostne) potwierdzone;
- chorobę postępującą (przerzuty do tkanek miękkich) wykrytą w tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Kryteria PCWG-2 (związane z progresją w odniesieniu do kości):⁴¹

- progresja = pojawienie się ≥ 2 nowych ognisk choroby;
- potwierdzenie niejednoznacznych wyników innymi badaniami obrazowymi (np. tomografią komputerową, rezonansem magnetycznym).

11.2.4 Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Używana jest przez lekarzy i badaczy w celu oszacowania progresji choroby, wpływu choroby na wykonywanie

codziennych czynności przez pacjenta oraz w celu określenia właściwego postępowania terapeutycznego i prognozowania.⁴²

Tab. 58. Skala sprawności ECOG.⁴³

Stopień sprawności	
0	prawidłowa sprawność, zdolność wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	zgon

11.2.5 Kryteria RECIST

Obecne zalecenia *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST) 1.1⁴⁴ opierają się na pomiarze jednego wymiaru ognisk nowotworowych. Ognisko można uznać za mierzalne, jeżeli na podstawie tomografii komputerowej lub w badaniu przedmiotowym przy użyciu suwmiarki jego wielkość oceni się na 10 mm lub 20 mm (w klasycznym badaniu radiologicznym klatki piersiowej). Wszystkie ogniska nowotworowe, z wyjątkiem przerzutowych węzłów chłonnych, powinny być oceniane w największym wymiarze. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 59. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.

Parametr	RECIST 1.0	RECIST 1.1
minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym	20 mm	10 mm (wymagany pomiar przy użyciu suwmiarki)
pomiar węzłów chłonnych	wg ogólnie przyjętych kryteriów (tj. w osi długiej)	w osi krótkiej
liczba ocenianych ognisk	10 (maksymalnie 5 w jednym narzędziu)	5 (maksymalnie 2 w jednym narzędziu)
kryterium progresji choroby w odniesieniu do ognisk mierzalnych	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%	powiększenie sumy wymiarów ognisk o >20%, w wartościach bezwzględnych co najmniej o 5 mm
konieczność potwierdzenia odpowiedzi całkowitej lub odpowiedzi częściowej w kolejnym badaniu po upływie co najmniej 4 tygodni	ogólnie stosowana	wymagana jedynie w badaniach bez randomizacji, w których pierwszorzędnym punktem końcowym jest odpowiedź na leczenie

Odpowiedź całkowita (ang. *Complete Response, CR*) – ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej.

Odpowiedź częściowa (ang. *Partial Response, PR*) – zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej.

Progresja choroby (ang. *Progressive Disease, PD*) – zwiększenie o > 20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych.

Choroba stabilna (ang. *Stable Disease, SD*) – sytuacja niepozwalająca zakwalifikować się do PR ani PD, czyli zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%.

Nowe kryteria RECIST uproszczono w porównaniu z poprzednią wersją, wyjaśniono także wiele niejasności obecnych w poprzednich zaleceniach. Ich wartość wymaga jednak ostatecznej weryfikacji w prospektywnych badaniach klinicznych.⁴⁵

11.3 Arkusz oceny badania wg Jadad

Kryterium		Odpowiedź	Punktacja	Ocena
Randomizacja		Tak/Nie	1 lub 0	
	Opisana, poprawna metodologia randomizacji	Tak/Nie	1 lub -1	
Metoda podwójnie ślepej próby		Tak/Nie	1 lub 0	
	Poprawna metodologia zaślepienia	Tak/Nie	1 lub -1	
Opis utraty chorych w badaniu		Tak/Nie	1 lub 0	
Suma (max 5)				

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996;17:1-12.

11.4 Spis badań włączonych do przeglądu

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
Badania pierwotne		
1	COU-AA-302	<p>Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winkquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. <i>N Engl J Med</i>. 2013 Jan 10;368(2):138-48.</p> <p>Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis CJ, Rathkopf D, Smith MR, Mainwaring PN, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers ML, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i>. 2013 Nov;14(12):1193-9.</p> <p>Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Van Poppel H, Carles J, Flaig TW, Efstathiou E, Yu EY, Higano CS, Taplin ME, Griffin TW, Todd MB, Yu MK, Park YC, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ, Saad F. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). <i>Eur Urol</i>. 2014 Nov;66(5):815-25.</p> <p>Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, Miller K, Logothetis CJ, Shore ND, Small EJ, Carles J, Flaig TW, Taplin ME, Higano CS, de Souza P, de Bono JS, Griffin TW, De Porre P, Yu MK, Park YC, Li J, Kheoh T, Naini V, Molina A, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone</p>

Nr	Oznaczenie	Tytuł badania
		<p>versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> 2015 Feb;16(2):152-60.</p> <p>Morris MJ, Molina A, Small EJ, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, de Souza P, Kantoff PW, Higano CS, Li J, Kheoh T, Larson SM, Matheny SL, Naini V, Burzykowski T, Griffin TW, Scher HI, Ryan CJ. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 Apr 20;33(12):1356-63.</p> <p>W ramach aktualizacji przeglądu:</p> <p>Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Griffin TA, De Porre P, Londhe A, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ. Impact of Bone-targeted Therapies in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone Acetate: Post Hoc Analysis of Study COU-AA-302. <i>Eur Urol.</i> 2015 May 15. pii: S0302-2838(15)00374-7.</p> <p>Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF, Carles J, Van Poppel H, Li J, Kheoh T, Griffin TW, Molina A, Ryan CJ. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (≥75 Years) Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>J Urol.</i> 2015 Jul 4. pii: S0022-5347(15)04316-5.</p>
Opracowania wtórne		
1	AOTM 2013	Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-6/2013. Warszawa, kwiecień 2013.
2	Loblaw 2013	Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ; Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol).</i> 2013 Jul;25(7):406-30.
3	Seal 2013	Seal BS, Asche CV, Puto K, Allen PD. Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): a systematic literature review. <i>Value Health.</i> 2013 Jul-Aug;16(5):872-90.
4	Zhou 2014	Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Asian Pac J Cancer Prev.</i> 2014;15(3):1313-20.
5	Neuzillet 2013	Neuzillet Y, Flamand V, Lebdaï S, Villers A, Lebret T. [Prostate cancer and new hormonal treatments: mechanism of action and main clinical results]. <i>Prog Urol.</i> 2013 Oct;23 Suppl 1:S34-43.

11.5 Spis badań wykluczonych z przeglądu

Nr	Tytuł badania	Przyczyna odrzucenia
Opracowania wtórne zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania		
1	Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Addendum zum auftrag A13-06 (abirateronacetat [neues anwendungsgebiet]). [Addendum to Commission A13-06 (abiraterone acetate [new therapeutic indication])] Cologne: Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte 171. 2013.	brak wyszukiwania w bazach danych
2	Sartor O, Gillessen S. Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. <i>Asian J Androl.</i> 2014 May-Jun;16(3):426-31.	1 baza danych
3	West TA, Kiely BE, Stockler MR. Estimating scenarios for survival time in men starting systemic therapies for castration-resistant prostate cancer: a systematic review of randomised trials. <i>Eur J Cancer.</i> 2014 Jul;50(11):1916-24.	1 baza danych
4	W ramach aktualizacji przeglądu: Shameem R, Hamid MS, Xu KY, Wu S. Comparative analysis of the effectiveness of abiraterone before and after docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>World J Clin Oncol.</i> 2015 Aug 10;6(4):64-72.	1 baza danych
Przeglądy systematyczne zidentyfikowane w ramach raportu AOTM 2013		
1	Agarwal N, Sonpavde G, Sternberg CN. Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer. <i>Eur Urol.</i> 2012 May;61(5):950-60.	1 baza danych
2	Beltran H, Beer TM, Carducci MA, de Bono J, Gleave M, Hussain M, Kelly WK, Saad F, Sternberg C, Tagawa ST, Tannock IF. New therapies for castration-resistant prostate cancer: efficacy and safety. <i>Eur Urol.</i> 2011 Aug;60(2):279-90.	brak wyników dla ABI w populacji docelowej
3	Cersosimo RJ. New agents for the management of castration-resistant prostate cancer. <i>Ann Pharmacother.</i> 2012 Nov;46(11):1518-28.	1 autor
4	Nandha R. Abiraterone acetate: a novel drug for castration-resistant prostate carcinoma. <i>J Postgrad Med.</i> 2012 Jul-Sep;58(3):203-6.	1 autor
5	Sonpavde G1, Attard G, Bellmunt J, Mason MD, Malavaud B, Tombal B, Sternberg CN. The role of abiraterone acetate in the management of prostate cancer: a critical analysis of the literature. <i>Eur Urol.</i> 2011 Aug;60(2):270-8.	1 baza danych
Badania pierwotne		
1	Matsubara N, Uemura H, Satoh T, Suzuki H, Nishiyama T, Uemura H, Hashine K, Imanaka K, Ozono S, Akaza H. A phase 2 trial of abiraterone acetate in Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer and without prior chemotherapy (JPN-201 study). <i>Jpn J Clin Oncol.</i> 2014 Dec;44(12):1216-26.	badanie niekontrolowane, populacja azjatycka (Japonia)

11.6 Krytyczna ocena badań

W poniższej tabeli przedstawiono krytyczną ocenę badania pierwotnego włączonego do przeglądu (COU-AA-302).

Tab. 60. Krytyczna ocena badania COU-AA-302.

COU-AA-302					
Metoda badania	Ośrodki, sponsor badania	Populacja, horyzont czasowy	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
wieloośrodkowe, międzynarodowe, kontrolowane badanie kliniczne fazy III z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	151 ośrodków (9 państw Europy, USA, Kanada, Australia) <u>Sponsor badania:</u> Janssen Research and Development	chorzy z mCRPC, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, nieleczeni wcześniej chemioterapią N=1088 <u>horyzont czasowy (mediana):</u> 22,2 mies. (II analiza okresowa) i 27,1 mies. (III analiza okresowa)	<ul style="list-style-type: none"> ABI 1000 mg/d + PRE 5 mg/2xd, N=546 PLA + PRE 5 mg/2xd, N=542 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) przeżycie całkowite (OS) czas do zastosowania opiatów w bólu nowotworowym czas do rozpoczęcia chemioterapii czas do pogorszenia stanu sprawności wg ECOG czas do progresji PSA wg PCWG2 zdarzenia niepożądane czas do progresji bólu wg BPI-SF czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P odsetek odpowiedzi PSA ($\geq 50\%$ spadek poziomu PSA) odsetek odpowiedzi na leczenie wg RECIST (odpowiedź obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby) 	wg AOTM: IIA wg JADAD: 5
Kryteria włączenia			Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> mężczyźni w wieku ≥ 18 lat histologicznie lub cytologicznie potwierdzony RGK z przerzutami progresja PSA wg kryteriów PCWG2 lub progresja radiograficzna w tkankach miękkich lub kościach z/bez progresji PSA trwająca supersja androgenowa ze stężeniem testosteronu w surowicy < 50 ng/dl (1,7 nmol/l) stan sprawności 0-1 w skali ECOG brak objawów lub objawy o nieznacznym/niewielkim nasileniu wg BPI-SF (odpowiednio 0-1 pkt lub 2-3 pkt) spełnienie wcześniej zdefiniowanych kryteriów w odniesieniu do parametrów laboratoryjnych wcześniejsza terapia antyandrogenami 			<ul style="list-style-type: none"> przerzuty do trzewi wcześniejsza terapia ketokonazolem trwająca > 7 dni wcześniejsza chemioterapia 		
Komentarz					
-					

ABI – abirateron; BPI-SF - Krótki Inwentarz Bólu (*Brief Pain Inventory-Short Form*); ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*; FACT-P - *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; mCRPC - oporny na kastrację rak gruczołu krokowego z przerzutami (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*); PCWG2 - *Prostate Cancer Working Group 2*; PSA - swoisty antygen sterczowy (ang. *prostate specific antigen*); PLA – placebo; PRE – prednizon; RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*; RGK - rak gruczołu krokowego.

11.7 Zgodność z minimalnymi wymaganiami MZ⁴

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.3	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 2.4)
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.4	szczegółowy opis w <i>Analizie Problemu Decyzyjnego</i> (rozdz. 8)
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3.3	tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	tak
	metodyki badań?	3.1	tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2.1	tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2.1	tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	5, 6	tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	11.4	tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2, 11.5	tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	tak
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,		
	- równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,		
	- wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od		

Nr	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.1 4.2.2	tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	wskazano liczebność i dawkowanie
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 6	tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	6	tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	nie dotyczy
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Piśmiennictwo	tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwo	tak

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO	18
Tab. 2. Ceny preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD)	21
Tab. 3. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant bez RSS.....	22
Tab. 4. Wysokość refundacji preparatu Zytiga® (tabl., 250 mg, 120 tabl., 30 DDD) – wariant z RSS.	22
Tab. 5. Preparaty prednizonu w finansowane w leczeniu nowotworów złośliwych.	23
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 10.02.2015 r.....	27
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w systemie bazy EMBASE (EMBASE.com); dane na dzień 10.02.2015 r.	29
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w systemie bazy <i>Cochrane Library</i> ; dane na dzień 10.02.2015 r.	30
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD); dane na dzień 10.02.2015 r.....	30
Tab. 10. Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego.....	36
Tab. 11. Założenia analizy dla pierwszorzędowych punktów końcowych.	39
Tab. 12. Plan analizy dla przeżycia całkowitego (OS).	39
Tab. 13. Metodyka badania COU-AA-302, cz. 1.....	41
Tab. 14. Metodyka badania COU-AA-302, cz. 2.....	42
Tab. 15. Ocena jakości badania COU-AA-302 wg skali Jadad oraz wytycznych AOTM.....	42
Tab. 16. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia chorych z badania COU-AA-302.	43
Tab. 17. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniu COU-AA-302.....	44
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych ocenionych w badaniu COU-AA-302.....	46
Tab. 19. Definicje wybranych punktów końcowych ocenianych w badaniu COU-AA-302.....	47
Tab. 20. Odsetek pacjentów, którzy przegrali oraz kontynuują badanie COU-AA-302.....	49
Tab. 21. Odsetek pacjentów, którzy otrzymali poszczególne terapie po przerwaniu badania COU-AA-302.....	50
Tab. 22. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w populacji docelowej (analiza końcowa).....	53
Tab. 23. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - przeżycie całkowite (OS) w populacji docelowej (analiza końcowa).....	54
Tab. 24. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – drugorzędowe punkty końcowe w populacji docelowej (analiza końcowa).....	55
Tab. 25. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie w populacji docelowej (analiza końcowa).....	56
Tab. 26. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – czas do progresji bólu wg BPI-SF w populacji docelowej (analiza końcowa).....	57
Tab. 27. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – czas do pogorszenia stanu funkcjonalności wg FACT-P w populacji docelowej, III analiza okresowa.....	58
Tab. 28. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie po progresji choroby (PPS) w populacji docelowej (analiza końcowa).....	58
Tab. 29. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – czas leczenia w populacji docelowej (analiza końcowa).....	58
Tab. 30. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE - przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w populacji ogólnej.	59

Tab. 31. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w różnych subpopulacjach chorych.....	61
Tab. 32. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych.....	62
Tab. 33. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – progresja choroby wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa.....	63
Tab. 34. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania jednoznacznej progresji klinicznej bez progresji radiologicznej (I analiza okresowa – ocena niezależna).....	63
Tab. 35. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu.	64
Tab. 36. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania progresji zmian wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, I analiza okresowa.	65
Tab. 37. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej.....	66
Tab. 38. Analiza wieloczynnikowa <i>post hoc</i> – przeżycie całkowite (OS).....	67
Tab. 39. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa.	69
Tab. 40. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa.	70
Tab. 41. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie całkowite (OS) w różnych subpopulacjach chorych, II i III analiza okresowa.	71
Tab. 42. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, II i III analiza okresowa.	72
Tab. 43. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – drugorzędowe punkty końcowe w populacji ogólnej.	73
Tab. 44. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie w populacji ogólnej.....	75
Tab. 45. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – czas do progresji bólu wg BPI-SF w populacji ogólnej.	76
Tab. 46. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – pogorszenie stanu funkcjonalności wg FACT-P w populacji ogólnej.	78
Tab. 47. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie po progresji choroby (PPS) w populacji ogólnej.....	79
Tab. 48. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – czas leczenia w populacji ogólnej.....	79
Tab. 49. Aktualizacje FDA dotyczące bezpieczeństwa abirateronu.	80
Tab. 50. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane bez względu na stopień w populacji docelowej, analiza końcowa.....	83
Tab. 51. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę).	84
Tab. 52. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej (II analiza okresowa).....	86
Tab. 53. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej (III analiza okresowa).....	89
Tab. 54. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane występujące w czasie < 3 miesięcy w populacji ogólnej.....	94
Tab. 55. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane występujące w czasie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej.	95
Tab. 56. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane występujące w czasie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej.	96
Tab. 57. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji ogólnej (analiza końcowa).....	98

Tab. 58. Skala sprawności ECOG.	206
Tab. 59. Najważniejsze zmiany wprowadzone w RECIST 1.1 w porównaniu z RECIST 1.0.	206
Tab. 60. Krytyczna ocena badania COU-AA-302.	212

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania abirateronu w docelowej populacji chorych (diagram QUOROM/PRISMA).....	34
Ryc. 2. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w populacji docelowej (analiza końcowa).....	53
Ryc. 3. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie całkowite (OS) w populacji docelowej (analiza końcowa).....	54
Ryc. 4. Wyniki porównania ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby (rPFS) w populacji ogólnej (analiza końcowa).....	60
Ryc. 5. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – przeżycie całkowite (OS) w populacji ogólnej (analiza końcowa).....	67
Ryc. 6. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w zależności od czasu ekspozycji oraz stopnia toksyczności.....	93
Ryc. 7. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie w populacji docelowej – analiza końcowa (RR).....	115
Ryc. 8. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie w populacji docelowej – analiza końcowa (RD).....	115
Ryc. 9. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej – analiza końcowa, cz. 1 (RR).....	116
Ryc. 10. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej – analiza końcowa, cz. 1 (RD).....	117
Ryc. 11. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej – analiza końcowa, cz. 2 (RR).....	118
Ryc. 12. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej – analiza końcowa, cz. 2 (RD).....	119
Ryc. 13. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej – analiza końcowa, cz. 3 (RR).....	120
Ryc. 14. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane w populacji docelowej – analiza końcowa, cz. 3 (RD).....	121
Ryc. 15. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę) – analiza końcowa, cz. 1 (RR).....	122
Ryc. 16. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę) – analiza końcowa, cz. 1 (RD).....	123
Ryc. 17. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę) – analiza końcowa, cz. 2 (RR).....	124
Ryc. 18. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia w populacji docelowej (dane do modelu ekonomicznego dostarczone przez Wnioskodawcę) – analiza końcowa, cz. 2 (RD).....	125
Ryc. 19. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania jednoznacznej klinicznej progresji choroby w populacji ogólnej, I analiza okresowa (RR).....	126
Ryc. 20. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania jednoznacznej klinicznej progresji choroby w populacji ogólnej, I analiza okresowa (RD).....	126
Ryc. 21. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej w zależności od oceny – I analiza okresowa (RR).....	127

Ryc. 22. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej w zależności od oceny – I analiza okresowa (RD).....	127
Ryc. 23. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena niezależna, I analiza okresowa (RR).....	128
Ryc. 24. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena niezależna, I analiza okresowa (RD).....	129
Ryc. 25. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena badacza, I analiza okresowa (RR).....	130
Ryc. 26. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena badacza, I analiza okresowa (RD).....	131
Ryc. 27. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania progresji zmian wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, I analiza okresowa (RR).....	132
Ryc. 28. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania progresji zmian wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, I analiza okresowa (RD).....	133
Ryc. 29. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).....	133
Ryc. 30. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).....	134
Ryc. 31. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – progresja choroby wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).....	134
Ryc. 32. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – progresja choroby wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).....	134
Ryc. 33. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 1 (RR).....	135
Ryc. 34. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 1 (RD).....	136
Ryc. 35. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 2 (RR).....	137
Ryc. 36. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 2 (RD).....	138
Ryc. 37. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 3 (RR).....	139
Ryc. 38. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 3 (RD).....	140
Ryc. 39. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena badacza, II analiza okresowa (RR).....	141
Ryc. 40. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania radiograficznej progresji choroby lub zgonu w populacji ogólnej – ocena badacza, II analiza okresowa (RD).....	142
Ryc. 41. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 1 (RR).....	143

Ryc. 42. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 1 (RD).....	144
Ryc. 43. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 2 (RR).....	145
Ryc. 44. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 2 (RD).....	146
Ryc. 45. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 3 (RR).....	147
Ryc. 46. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, III analiza okresowa, cz. 3 (RD).....	148
Ryc. 47. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 1 (RR).....	149
Ryc. 48. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 1 (RD).....	150
Ryc. 49. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 2 (RR).....	151
Ryc. 50. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 2 (RD).....	152
Ryc. 51. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 3 (RR).....	153
Ryc. 52. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – częstość występowania zgonów w różnych subpopulacjach chorych, analiza końcowa, cz. 3 (RD).....	154
Ryc. 53. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź PSA niepotwierdzona w populacji ogólnej (RR).....	154
Ryc. 54. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź PSA niepotwierdzona w populacji ogólnej (RD).....	155
Ryc. 55. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź PSA potwierdzona w populacji ogólnej (RR).....	155
Ryc. 56. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź PSA potwierdzona w populacji ogólnej (RD).....	156
Ryc. 57. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).....	156
Ryc. 58. Wyniki porównania skuteczności ABI+PRE vs PLA+PRE – odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).....	156
Ryc. 59. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).....	157
Ryc. 60. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).....	158
Ryc. 61. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, II analiza okresowa, cz. 1 (RR).....	159
Ryc. 62. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, II analiza okresowa, cz. 1 (RD).....	160
Ryc. 63. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, II analiza okresowa, cz. 2 (RR).....	161
Ryc. 64. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, II analiza okresowa, cz. 2 (RD).....	162
Ryc. 65. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).....	163

Ryc. 66. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).....	164
Ryc. 67. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RR).....	165
Ryc. 68. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, II analiza okresowa (RD).....	166
Ryc. 69. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).....	167
Ryc. 70. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).....	168
Ryc. 71. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, III analiza okresowa, cz. 1 (RR).....	169
Ryc. 72. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, III analiza okresowa, cz. 1 (RD).....	170
Ryc. 73. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, III analiza okresowa, cz. 2 (RR).....	171
Ryc. 74. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia występujące u $\geq 15\%$ pacjentów w obu grupach w populacji ogólnej, III analiza okresowa, cz. 2 (RD).....	172
Ryc. 75. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).	173
Ryc. 76. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 1-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).	174
Ryc. 77. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).	175
Ryc. 78. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – wybrane zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).	176
Ryc. 79. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).	177
Ryc. 80. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – pozostałe zdarzenia niepożądane 3-4 stopnia w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).	178
Ryc. 81. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie < 3 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).....	179
Ryc. 82. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie < 3 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).....	180
Ryc. 83. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie < 3 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).....	181
Ryc. 84. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie < 3 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).....	181
Ryc. 85. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).....	182
Ryc. 86. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).	183
Ryc. 87. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).....	184
Ryc. 88. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie 12-15 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).	185
Ryc. 89. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).....	186

Ryc. 90. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 1/2 stopnia występujące w okresie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).....	187
Ryc. 91. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RR).....	188
Ryc. 92. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE – zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia występujące w okresie ≥ 24 miesięcy w populacji ogólnej, III analiza okresowa (RD).....	189
Ryc. 93. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).	190
Ryc. 94. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane ogółem w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).	191
Ryc. 95. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).	192
Ryc. 96. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).	193
Ryc. 97. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 1-2 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).	194
Ryc. 98. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 1-2 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).	195
Ryc. 99. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).....	196
Ryc. 100. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 3 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).	197
Ryc. 101. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 4 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).....	198
Ryc. 102. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 4 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).	199
Ryc. 103. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 5 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).....	200
Ryc. 104. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania 5 stopnia w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).	201
Ryc. 105. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane odczytane z wykresu w populacji ogólnej, analiza końcowa (RR).	202
Ryc. 106. Wyniki porównania bezpieczeństwa ABI+PRE vs PLA+PRE - zdarzenia niepożądane odczytane z wykresu w populacji ogólnej, analiza końcowa (RD).	203

Piśmiennictwo

¹ Mottet N, Bellmunt J, Briers E, van den Bergh RCN, Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T, Mason MD, Matveev V, van der Poel H, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2015-v2.pdf> [dostęp 20.08.2015 r.].

² ██████████ Abirateron (Zytiga®) w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, wrzesień 2015.

³ Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

⁵ GLOBOCAN. Cancer Fact Sheets: Prostate Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx [dostęp 20.08.2015 r.].

⁶ Davidson P, Gabby J. Should mass screening for prostate cancer be introduced at the national level? World Health Organization 2004. http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/74698/E82958.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

⁷ Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów Centrum Onkologii - Instytut w Warszawie. Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN). <http://onkologia.org.pl/raporty/> [dostęp 20.08.2015 r.].

⁸ Wojciechowska U, Didkowska J, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2010 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2012.

⁹ Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, 2011.

¹⁰ Dobruch J, Borówka A, Antoniewicz A, Chłosta P. Epidemiologia raka gruczołu krokowego: zmiany zaobserwowane w Polsce w latach 1991-2000. Urologia Polska 2005;58(1).

¹¹ Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2013 r. Tom I. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak gruczołu krokowego. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-płciowego.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

¹² WHO cancer mortality database (IARC).

<http://www-dep.iarc.fr/WHODb/Table4r.asp?country=4230&period=2012&sex=1&window=1&stat=0&submit=Execute> [dostęp 20.08.2015 r.].

¹³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2015 r.

¹⁴ European Medicines Agency. Charakterystyka Produktu Leczniczego: Zytiga. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf [dostęp 20.08.2015 r.].

¹⁵ Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (wersja 5.1.0; aktualizacja marzec 2011). Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format. <http://handbook.cochrane.org/> [dostęp 19.08.2015 r.].

¹⁶ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health http://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 19.08.2015 r.].

¹⁷ Clinical Evidence (BMJ). <http://clinicalevidence.bmj.com/x/set/static/ebm/learn/665076.html> [dostęp 19.08.2015 r.].

¹⁸ Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.

¹⁹ Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1.4 Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2008.

²⁰ Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.

²¹ Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.

²² U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/> [dostęp 20.08.2015 r.].

²³ European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/> [dostęp 20.08.2015 r.].

²⁴ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp 20.08.2015 r.].

²⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm314608.htm> [dostęp 20.08.2015 r.].

²⁶ Rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00887198> [dostęp 20.08.2015 r.].

- ²⁷ Smith MR, Rathkopf DE, Mulders PF, Carles J, Van Poppel H, Li J, Kheoh T, Griffin TW, Molina A, Ryan CJ. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in Elderly (≥ 75 Years) Chemotherapy-Naïve Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Urol*. 2015 Jul 4. pii: S0022-5347(15)04316-5.
- ²⁸ Saad F, Shore N, Van Poppel H, Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mulders PF, Mainwaring P, Hainsworth JD, Beer TM, North S, Fradet Y, Griffin TA, De Porre P, Londhe A, Kheoh T, Small EJ, Scher HI, Molina A, Ryan CJ. Impact of Bone-targeted Therapies in Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Treated with Abiraterone Acetate: Post Hoc Analysis of Study COU-AA-302. *Eur Urol*. 2015 May 15. pii: S0302-2838(15)00374-7.
- ²⁹ Haute Autorité de Santé (HAS). www.has-sante.fr/ [dostęp 20.08.2015 r.].
- ³⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/abirateron_anhaltspunkt_fur_betrachtlichen_zusatznutzen.3578.html [dostęp 20.08.2015 r.].
- ³¹ Leppert W, Forycka M. Ocena bólu i jakości życia u chorych na nowotwory. *Gastroenterologia Polska* 2011;18(3):127-31.
- ³² Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. *Pain*. 1983 Oct;17(2):197-210.
- ³³ Cleeland CS. Pain assessment in cancer. In: Osaba D(ed). *Effect of Cancer on Quality of Life*, Chapter 21. CRC Press, Boca Raton FL, 1991.
- ³⁴ Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*. 1994 Mar;23(2):129-38. Review.
- ³⁵ Leppert W, Majkowicz M. Polish Brief Pain Inventory for pain assessment and monitoring of pain treatment in patients with cancer. *J Palliat Med*. 2010;13(6):663-8.
- ³⁶ Pomorska Fundacja Rozwoju Chirurgii. http://chirurgia-pomorska.edu.pl/testy_psychologiczne_ad1.php [dostęp 21.08.2015 r.].
- ³⁷ Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(3):570-9.
- ³⁸ Webster, K., Odom, L., Peterman, A., Lent, L., Cella, D. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: Validation of version 4 of the core questionnaire. *Quality of Life Research* 1999;8(7):604.
- ³⁹ Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Dec 16;1:79.
- ⁴⁰ Stefaniak T, Makarewicz W, Kossakowska M, Basiński A, Reszetów J, Kobiela J, Stanek A, Łachiński A, Konarski R, Gruca Z. Zastosowanie kwestionariusza FACIT do oceny jakości życia chorych z przewlekłym zapaleniem trzustki w warunkach polskich. *Pol Przegl Chir*. 2003;75(10):956-65.

⁴¹ 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. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.

⁴² *Eastern Cooperative Oncology Group*. ECOG Performance Status. http://www.ecog.org/general/perf_stat.html [dostęp 21.08.2015 r.].

⁴³ Szczeklik A. *Interna Szczeklika*. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.

⁴⁴ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.

⁴⁵ Senkus-Konefka E. Nowe kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych. Zmodyfikowane zalecenia RECIST (wersja 1.1). *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009;03:39. http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=44559&_tc=C40F0ACA165F95B79ED10B7E5FEF4B5D [dostęp 21.08.2015 r.].