

ANALIZA UZUPEŁNIAJĄCA



PORÓWNANIE POŚREDNIE DAROLUTAMIDU Z APALUTAMIDEM I ENZALUTAMIDEM W POPULACJI DOROSŁYCH Z NIEPRZERZUTOWYM OPORNYM NA KASTRACJĘ RAKIEM GRUCZOŁU KROKOWEGO

Wersja 1.0



Indeks skrótów

ADT	Terapia deprivacji androgenów (<i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
APA	Apalutamid
bd	Brak danych
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DAR	Darolutamid
ECOG	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
ENZ	Enzalutamid
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
MFS	Przeżycie wolne od przerzutów (<i>Metastasis-Free Survival</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
nmCRPC	Nieprzerzutowy oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (<i>non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not Reached</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-Free Survival</i>)
PLC	Placebo

- PSA** Swoisty antygen gruczołu krokowego
(*Prostate Specific Antigen*)
- PSADT** Czas podwojenia PSA
(*PSA Doubling Time*)
- RCT** Randomizowane badanie kliniczne
(*Randomized Controlled Trial*)
- RR** Ryzyko względne
(*Relative Risk*)
- SAE** Ciężkie zdarzenie niepożądane
(*Serious Adverse Event*)

1. Cel i metodyka analizy

Celem analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa darolutamidu (DAR) względem apalutamidu (APA) oraz enzalutamidu (ENZ) w populacji dorosłych mężczyzn z nieprzerzutowym opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC). Opracowanie powstało w odpowiedzi na prośbę analityków AOTMiT (pismo nr OT.4331.42.2020.BK.2).

Analizę oparto o wyniki trzech badań randomizowanych III fazy, porównujących niesteroidowe antyandrogeny drugiej generacji (DAR, APA, ENZ) dodane do terapii deprivacji androgenowej (ADT) względem placebo (PLC) dodanego do ADT w populacji nmCRPC, tj. badań:

- ARAMIS dla porównania DAR + ADT vs PLC + ADT [1–5];
- SPARTAN dla porównania APA + ADT vs PLC + ADT [6–11];
- PROSPER dla porównania ENZ + ADT vs PLC + ADT [12–14].

Wybór badań dla ENZ, ze względu na charakter uzupełniający niniejszej analizy, nie został poprzedzony systematycznym wyszukiwaniem. Należy jednak mieć na uwadze, że PROSPER (podobnie jak pozostałe włączone opracowania) to badanie rejestracyjne, które w aktualnych przeglądach systematycznych wskazywane jest jako jedyna próba kliniczna dostarczająca dane dla ocenianego porównania [15–18].

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną PLC + ADT poprzedzono analizą homogeniczności.

2. Analiza homogeniczności

W celu określenia zasadności przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem włączone badania przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (PLC + ADT).

Wszystkie badania stanowiły wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne III fazy przeprowadzone w układzie grup równoległych. Istotna różnica dotyczyła dostępu do wyników pomiaru PSA. W badaniu ARAMIS wyniki oznaczenia PSA nie podlegały zaślepieniu, co w konsekwencji zwiększało skłonność pacjentów do przerywania terapii pomimo braku przerzutów odległych, wyłącznie w oparciu o wynik PSA. Z kolei w badaniu SPARTAN oraz PROSPER oznaczenia PSA przeprowadzono w centralnym laboratorium, a pacjenci i lekarze nie znali ich wyników.

We wszystkich badaniach populację docelową stanowili dorośli mężczyźni z nmCRPC i wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT ≤ 10 mies.), potwierdzonym kastracyjnym stężeniem testosteronu, tj. < 50 ng/dl ($< 1,7$ nmol/l) oraz stopniem sprawności 0–1 w skali ECOG. W badaniach SPARTAN i PROSPER nie mogli uczestniczyć pacjenci z napadami drgawkowymi lub stanem zdrowia predysponującym do wystąpienia drgawek w wywiadzie, natomiast ograniczenie to nie dotyczyło pacjentów z badania ARAMIS. W badaniu ARAMIS w porównaniu z pozostałymi badaniami niższy był także odsetek pacjentów ze stopniem sprawności 0 – co łącznie sugeruje większe obciążenie populacji. W badaniach porównywalna była mediana PSADT, a także średnia wieku pacjentów. W badaniu ARAMIS, wyjściowo, mniejszy odsetek pacjentów stosował natomiast preparaty zapobiegające powstawaniu zdarzeń kostnych (Tabela 1).

Porównanie efektów terapeutycznych raportowanych w grupach kontrolnych uwzględnionych badań wskazuje na istotne rozbieżności, zwłaszcza w odniesieniu do parametrów związanych z MFS. W grupie kontrolnej badania ARAMIS w porównaniu do grup kontrolnych badań SPARTAN i PROSPER wyższa była nie tylko mediana MFS, ale również estymowane prawdopodobieństwo MFS, a różnice pomiędzy badaniami pogłębiały się z każdym kolejnym pomiarem. U większego odsetka pacjentów z grup kontrolnych badań SPARTAN i PROSPER wystąpił przerzut lub zgon w porównaniu z badaniem ARAMIS (39% vs 48% i vs 49%). Ponadto różnice dotyczyły również czasu do progresji PSA i odpowiedzi PSA. W grupie kontrolnej badania ARAMIS dłuższy niż w grupach kontrolnych badań SPARTAN i PROSPER był czas do progresji PSA (7,3 vs 3,7 i vs 3,9 mies.), wyższy był również odsetek pacjentów z odpowiedzią PSA (8% vs 2% i vs 2%).

(Tabela 1).

Tabela 1.
Ocena homogeniczności w zakresie wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (PLC + ADT)

Punkt końcowy	ARAMIS [1–5]	SPARTAN [6–11]	PROSPER [12–14]	
Metodyka				
Porównanie	DAR (+ADT) vs PLC (+ADT)	APA (+ADT) vs PLC (+ADT)	ENZ (+ADT) vs PLC (+ADT)	
Faza badania	III	III	III	
RCT	TAK	TAK	TAK	
Podwójne zaślepienie	TAK	TAK	TAK	
Zaślepienie oceny PSA	NIE	TAK	TAK	
Miejsce badania	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe	Wieloośrodkowe	
Hipoteza	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	<i>Superiority</i>	
Pierwszorzędowy PK	MFS	MFS	MFS	
Analiza wyników	ITT	ITT	ITT	
Utrata z badania	18,2% vs 29,4% (pełny opis przyczyn)	14,8% vs 21,2% (pełny opis przyczyn)	13,4% vs 17,3% (pełny opis przyczyn)	
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> • 17,9 mies. (analiza główna i analiza ostateczna dla MFS, analiza okresowa dla OS): data odcięcia 3 sierpnia 2018 r. • 29,1 mies. analiza ostateczna dla OS (254 zdarzenia): data odcięcia 15 listopada 2019 r. 	<ul style="list-style-type: none"> • 20,3 mies. (analiza główna i analiza ostateczna dla MFS, I analiza okresowa dla OS): data odcięcia 19 maja 2017 r. • 41,0 mies. (II analiza okresowa dla OS, 285 zdarzeń): data odcięcia 1 lutego 2019 r. • 52,0 mies. (analiza ostateczna dla OS, 428 zdarzeń) 	<ul style="list-style-type: none"> • 18,5 mies. ENZ, 15,1 mies. PLC (analiza główna i analiza ostateczna dla MFS, analiza okresowa dla OS): data odcięcia 26 listopada 2013 r. • 48 mies. (analiza ostateczna dla OS, 466 zdarzeń) 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Liczebność	955 vs 554	806 vs 401	933 vs 468	
Wiek w latach, mediana	74 vs 74	74 vs 74	74 vs 73	
Mediana czasu od diagnozy (mies.)	86,2 vs 84,2	95,4 vs 94,2	90,4 vs 86,8	
Stężenie PSA w surowicy, mediana (ng/ml)	9,0 vs 9,7	7,8 vs 8,0	11,1 vs 10,2	
PSADT	Mediana (mies.)	4,4 vs 4,7	4,4 vs 4,5	3,8 vs 3,6
	≤6 mies., n (%)	70 vs 67	71,5 vs 70,8	77 vs 77
	>6 mies., n (%)	30 vs 33	28,5 vs 29,2	23 vs 23
ECOG, n (%)	0	68 vs 71	77 vs 78	80 vs 82
	1	32 vs 29	23 vs 22	20 vs 18
Stężenie testosteronu w surowicy, mediana (nmol/l) [zakres]	0,6 vs 0,6	0,8 vs 0,8	bd	

Punkt końcowy		ARAMIS [1–5]	SPARTAN [6–11]	PROSPER [12–14]
Stosowanie preparatów zapobiegających powstawaniu zdarzeń kosztnych	TAK	3 vs 6	10 vs 10	11 vs 10
	NIE	97 vs 94	90 vs 90	89 vs 90
Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej (PLC + ADT)				
MFS (mediana)		18,4 mies.	16,2 mies.	14,7 mies.
Estymowane prawdopodobieństwo MFS (%)	Roczne	64	59	56
	2-letnie	42	33	34
	3-letnie	27	13	19
Odsetek pacjentów z przerzutem lub zgonem		39	48	49
OS (mediana)		NR	39,0 mies.	34,0 mies.
		NR ^a	59,9 ^b mies.	56,3 ^c mies.
Estymowane prawdopodobieństwo OS (%)	Roczne	■	97	97
	2-letnie	■	88	87
	3-letnie	■	76	71
PFS (mediana)		14,8 mies.	14,7 mies.	bd
Roczne estymowane prawdopodobieństwo PFS (%)	Roczne	55	56	bd
	2-letnie	35	31	bd
	3-letnie	27	13	bd
Czas do rozpoczęcia chemioterapii cytotoksycznej (mediana)		38,2 mies.	NR	bd
Czas do progresji PSA (mediana)		7,3 mies.	3,7 mies.	3,9 mies.
Odpowiedź PSA (%)		8	2	2
AE ogółem (%)		77	93	77
SAE ogółem (%)		20	23	18

NR – nie osiągnięto

Wyniki przedstawiono dla mediany okresu obserwacji 17,9 mies. w badaniu ARAMIS i 20,3 mies. w badaniu SPARTAN, chyba że zaznaczono inaczej.

a) Wynik dla analizy ostatecznej.

b) Wynik dla analizy ostatecznej.

c) Wynik dla analizy ostatecznej.

2.1. Ocena możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem

Analiza homogeniczności wskazuje na istotne różnice pomiędzy badaniami zarówno pod względem sposobu przeprowadzenia, jak również charakterystyki wyjściowej pacjentów. Zaobserwowana heterogeniczność mogła mieć istotny wpływ na uzyskiwane rezultaty, co odzwierciedlają różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy grupami kontrolnymi obu badań.

Konstrukcja badań była podobna, przy czym wyniki stężenia PSA w badaniach SPARTAN i PROSPER podlegały zaślepieniu, natomiast w badaniu ARAMIS pacjenci mieli dostęp do powyższych oznaczeń, co sprzyjało przerywaniu terapii przed wystąpieniem przerzutów (na podstawie podwyższonego wyniku

PSA). Stwierdzono ponadto różnice pomiędzy badaniami odnośnie do charakterystyk wyjściowych pacjentów, w tym w szczególności odsetka pacjentów ze stopniem sprawności 0 w skali ECOG oraz odsetka pacjentów stosujących preparaty zapobiegające powstawaniu zdarzeń kostnych.

Stwierdzono również duże rozbieżności w efektach zdrowotnych raportowanych w grupach kontrolnych badań w zakresie MFS, czasu do progresji PSA czy odpowiedzi PSA. W badaniu ARAMIS w grupie kontrolnej wyższe były odsetki pacjentów wolnych od przerzutów odległych w kolejnych latach, a także odsetki pacjentów wolnych od progresji. Można to tłumaczyć brakiem zaślepienia wyników PSA w badaniu ARAMIS. Pacjenci świadomi progresji choroby, przejawiającej się wzrostem PSA, mogli być bardziej skłonni do przerywania terapii. W rezultacie w pracy ARAMIS, wśród pacjentów z grupy PLC, którzy przegrali terapię przed wystąpieniem przerzutu, blisko 80% stanowili chorzy, u których nastąpił wzrost PSA w stosunku do wartości nadir. Mogło to spowodować, że w grupie PLC leczenie kontynuowali pacjenci, którzy lepiej odpowiadają na podawaną terapię, a w konsekwencji faworyzowanie tej grupy względem DAR. Ma to odzwierciedlenie w wydłużonym czasie do progresji PSA w grupie PLC z badania ARAMIS w stosunku do tych samych grup w badaniach SPARTAN i PROSPER. Rozbieżności nie obserwowano w odniesieniu do wyników uzyskanych w grupach referencyjnych dotyczących OS.

Wobec istotnych rozbieżności pomiędzy badaniami ARAMIS, SPARTAN i PROSPER wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie DAR + ADT, APA + ADT oraz ENZ + ADT byłoby **obarczone znacznego stopnia niepewnością, bez żadnej wartości dla podejmowania decyzji refundacyjnych**. Wniosek ten znajduje potwierdzenie w analizie przeprowadzonej przez kanadyjską agencję CADTH na potrzeby oceny zasadności refundacji DAR. Agencja z uwagi na heterogeniczność badań i brak możliwości ich skorygowania, nie zdecydowała się na wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie DAR, APA i ENZ na podstawie porównania pośredniego, które uznała za niewiarygodne [18]. Co prawda w ostatnim czasie zostały opublikowane przeglądy systematyczne (m.in. Kumar 2020 [16], Hird 2020 [15], Mori 2020 [17]), w których podjęto próbę przeprowadzenia metaanalizy sieciowej porównującej DAR, APA i ENZ w oparciu o w/w badania, jednak w żadnym z opracowań nie przeprowadzono rzetelnej analizy homogeniczności. W szczególności, w żadnej z publikacji autorzy nie odnoszą się do różnic w zakresie metodyki dotyczącej m.in. oceny PSA w poszczególnych badaniach, jak również różnic w wynikach uzyskiwanych w grupach kontrolnych. Stąd też wyniki wspomnianych analiz charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością i należy je traktować z ostrożnością.

W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy ograniczono się wyłącznie do zestawienia wyników poszczególnych badań.

3. Wyniki

3.1. Skuteczność

Przeżycie wolne od przerzutów (MFS)

We wszystkich badaniach wykazano przewagę terapii złożonej nad PLC + ADT. Mediany przeżycia wolnego od przerzutów były zbliżone w grupach badanych i wynosiły 40,4 mies. w grupie DAR + ADT, 40,5 mies. w grupie APA + ADT oraz 36,6 mies. w grupie ENZ + ADT. Estymowane prawdopodobieństwo MFS było porównywalne pomiędzy grupami DAR + ADT, APA + ADT oraz ENZ + ADT po 12 miesiącach (83% vs 87% vs 86%), po 24 miesiącach (70% vs 70% vs 70%), a także po 36 miesiącach (54% vs 57% vs 52%). Różnice obserwowano natomiast w grupach PLC + ADT (Tabela 2).

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu ARAMIS, w analizie ostatecznej dla OS, wykazano, że stosowanie DAR + ADT przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego o 31% względem PLC + ADT. W pracy SPARTAN w drugiej analizie okresowej (przeprowadzonej po zbliżonej do badania ARAMIS liczbie zdarzeń), różnica w OS pomiędzy APA + ADT i PLC + ADT nie osiągnęła wcześniej zdefiniowanego poziomu istotności dla analizy *superiority*. Niemniej w analizie ostatecznej badania SPARTAN, przeprowadzonej po wystąpieniu 428 zdarzeń, wykazano, że stosowanie APA + ADT przyczynia się do istotnej statystycznie poprawy przeżycia całkowitego o 22% względem PLC + ADT. Również w analizie ostatecznej badania PROSPER, przeprowadzonej po wystąpieniu 466 zdarzeń, wykazano, że stosowanie ENZ + ADT przyczynia się do istotnej statystycznej poprawy przeżycia całkowitego o 27% względem PLC + ADT. Estymowane prawdopodobieństwa przeżycia w kolejnych latach obserwacji były zbliżone we wszystkich badaniach (Tabela 2).

Pozostałe punkty końcowe dotyczące skuteczności

Zarówno terapia DAR + ADT, jak i APA + ADT czy ENZ + ADT charakteryzują się lepszą skutecznością niż PLC + ADT w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniach, tj. przeżycia wolnego od progresji (wynik dostępny wyłącznie dla DAR + ADT i APA + ADT), czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej oraz czasu do progresji PSA. Odpowiedź PSA również istotnie częściej uzyskiwali pacjenci w grupach leczonych schematami złożonymi (tj. DAR + ADT, APA + ADT i ENZ + ADT) niż chorzy otrzymujący PLC dodane do ADT (Tabela 2).

Tabela 2.

Zestawienie jakościowe wyników dla porównań DAR + ADT vs PLC + ADT; APA + ADT i PLC + ADT i ENZ + ADT vs PLC + ADT (skuteczność)

Punkt końcowy	ARAMIS (Nb = 955; Nk = 554)		SPARTAN (Nb = 806; Nk = 401)		PROSPER (Nb = 933 Nk = 468)	
	Mediana OB	DAR + ADT vs PLC + ADT HR/RR [95% CI]	Mediana OB	APA + ADT vs PLC + ADT HR/RR [95% CI]	Mediana OB	ENZ + ADT vs PLC + ADT HR/RR [95% CI]
MFS [mies.] (mediana [95% CI])	17,9 mies. (FA)	40,4 vs 18,4 HR = 0,41 [0,34; 0,50]^a (<i>p</i> < 0,001)	20,3 mies. (FA)	40,5 vs 16,2 HR = 0,28 [0,23; 0,35] (<i>p</i> < 0,001)	ENZ: 18,5 mies.; PLC: 15,1 mies. (FA)	36,6 vs 14,7 HR = 0,29 [0,24; 0,35] (<i>p</i> < 0,001)
	17,9 mies. (FA)	40,5 vs 22,1 HR = 0,36 [0,29; 0,44]^b (<i>p</i> < 0,001)				
Estymowane prawdopodobieństwo MFS [95% CI]	12 mies.	0,83 [0,80; 0,85] vs 0,64 [0,59; 0,68]		0,87 [0,84; 0,89] vs 0,59 [0,54; 0,64]	ENZ: 18,5 mies.;	0,86 [0,83; 0,88] vs 0,56 [0,51; 0,61]
	24 mies.	17,9 mies. (FA)	20,3 mies. (FA)	0,70 [0,66; 0,74] vs 0,33 [0,26; 0,39]	PLC: 15,1 mies. (FA)	0,70 [0,66; 0,74] vs 0,34 [0,28; 0,39]
	36 mies.	0,54 [0,47; 0,62] vs 0,27 [0,16; 0,38]		0,57 [0,51; 0,64] vs 0,13 [0,02; 0,37]		0,52 [0,45; 0,59] vs 0,19 [0,11; 0,28]
OS [mies.] (mediana [95% CI])	17,9 mies. (IA)	NR vs NR HR = 0,71 [0,50; 0,99] (<i>p</i> = 0,045) ^c	20,3 mies. (IA1)	NR vs 39,0 HR = 0,70 [0,47; 1,04] (<i>p</i> = 0,07)	ENZ: 23,8 mies. PLC: 23,0 mies. (IA1)	NR vs NR HR = 0,80 [0,58; 1,09] (<i>p</i> = 0,15)
			41,0 mies. (IA2)	NR vs NR HR = 0,75 [0,59; 0,96] (<i>p</i> = 0,0197) ^d	bd ^e (IA2)	NR vs NR HR = 0,83 [0,65; 1,06] (<i>p</i> = 0,13)
	29,1 mies. (FA)	NR vs NR HR = 0,69 [0,53; 0,88] (<i>p</i> = 0,003)	52,0 mies. (FA)	73,9 vs 59,9 HR = 0,78 [0,64; 0,96] (<i>p</i> = 0,0161)	48 mies. (FA)	67,0 vs 56,3 HR = 0,73 [0,61; 0,89] (<i>p</i> = 0,001)
Estymowane prawdopodobieństwo OS [95% CI]	12 mies.			0,98 [0,97; 0,99] vs 0,97 [0,95; 0,99]	ENZ: 23,8 mies.	0,98 [0,96; 0,98] vs 0,97 [0,95; 0,98]
	24 mies.	29,1 mies. (FA)	20,3 mies. (IA1)	0,92 [0,89; 0,94] vs 0,88 [0,84; 0,92]	PLC: 23,0 mies. (IA1)	0,91 [0,88; 0,93] vs 0,87 [0,82; 0,90]
	36 mies.			0,79 [0,71; 0,86] vs 0,76 [0,65; 0,84]		0,77 [0,71; 0,81] vs 0,71 [0,62; 0,78]

Punkt końcowy	ARAMIS (Nb = 955; Nk = 554)		SPARTAN (Nb = 806; Nk = 401)		PROSPER (Nb = 933 Nk = 468)	
	Mediana OB	DAR + ADT vs PLC + ADT HR/RR [95% CI]	Mediana OB	APA + ADT vs PLC + ADT HR/RR [95% CI]	Mediana OB	ENZ + ADT vs PLC + ADT HR/RR [95% CI]
48 mies.				bd		bd
PFS [mies.] (mediana [95% CI])	17,9 mies.	36,8 vs 14,8 HR = 0,38 [0,32; 0,45] (<i>p</i> < 0,001)	20,3 mies.	40,5 vs 14,7 HR = 0,29 [0,24; 0,36] (<i>p</i> < 0,001)	bd	bd
Czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej [mies.] (mediana [95% CI])	17,9 mies. (IA)	NR vs 38,2 HR = 0,43 [0,31; 0,60] (<i>p</i> < 0,001)	20,3 mies. (IA1)	NR vs NR HR = 0,44 [0,29; 0,66] (<i>p</i> < 0,0001)	ENZ: 22,0 mies. PLC: 19,4 mies. (IA1)	NR vs 39,7 HR = 0,38 [0,28; 0,51] (<i>p</i> < 0,0001)
	29,1 mies. (FA)	NR vs NR HR = 0,58 [0,44; 0,76] (<i>p</i> < 0,00004)	41,0 mies. (IA1)	NR vs NR HR = 0,60 [0,45; 0,80] (<i>bd</i>)	bd ^e (IA2)	NR vs 45,4 HR = 0,44 [0,34; 0,55] (<i>p</i> < 0,0001)
			52,0 mies. (FA)	NR vs NR HR = 0,63 [0,49; 0,81] (<i>p</i> = 0,0002)	48 mies. (FA)	NR vs NR HR = 0,54 [0,44; 0,67] <i>bd</i>
Czas do progresji PSA [mies.] (mediana [95% CI])	17,9 mies.	33,2 vs 7,3 HR = 0,13 [0,11; 0,16] (<i>p</i> < 0,001)	20,3 mies.	NR vs 3,7 HR = 0,06 [0,05; 0,08] (<i>bd</i>)	ENZ: 18,4 mies. PLC: 11,1 mies.	37,2 vs 3,9 HR = 0,07 [0,05; 0,08] (<i>p</i> < 0,0001)
Odpowiedź PSA (zmniejszenie PSA o ≥50% względem baseline) [% pacjentów]	17,9 mies.	84% vs 8% RR = 10,29 [7,76; 13,63]	20,3 mies.	90% vs 2% RR = 39,97 [20,94; 76,28]	ENZ: 18,4 mies. PLC: 11,1 mies.	76% vs 2% RR = 32,47 [18,09; 58,28] (<i>p</i> < 0,0001)

IA – analiza pośrednia (*interim analysis*); FA – analiza ostateczna (*final analysis*). Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT/APA + ADT względem PLC + ADT, kolorem żółtym brak IS różnic pomiędzy DAR + ADT/APA + ADT a PLC + ADT, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść PLC + ADT

a) Analiza bez cenzurowania;

b) Analiza z cenzurowaniem (ocenzurowano dane pacjentów, u których niezależna komisja stwierdziła przerzuty w momencie randomizacji);

c) Wartość parametru *p* nie przekroczyła wcześniej ustalonego poziomu istotności dla analizy pośredniej ($\alpha = 0,0002$);

d) Wartość parametru *p* nie przekroczyła wcześniej zdefiniowanego poziomu istotności wynoszącego 0,0121;

e) Wynik dla daty odcięcia: 31. maja 2018 r.

3.2. Bezpieczeństwo

Wyniki zestawienia jakościowego dla analizy okresowej (mediana okresu obserwacji około 18 mies.) pokazują, że porównywane schematy złożone (DAR + ADT, APA + ADT i ENZ + ADT) zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń w stopniu 3. i 4., a także zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. Przy czym, w grupach leczonych APA + ADT i ENZ + ADT, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4., a w przypadku APA + ADT również zdarzenia związane z leczeniem określone jako ciężkie, występowały istotnie częściej w stosunku do grup PLC + ADT. W pierwszorzędowej analizie ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie częściej w grupach stosujących terapię DAR + ADT i ENZ + ADT w porównaniu z PLC + ADT, z kolei w badaniu SPARTAN nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA + ADT a PLC + ADT. Wśród pacjentów leczonych ENZ + ADT zdarzenia niepożądane były przyczyną zgonu u istotnie większego odsetka pacjentów w porównaniu z PLC + ADT, zależności tej nie obserwowano w przypadku pozostałych interwencji. W badaniu SPARTAN odsetki zdarzeń niepożądanych były wyższe niż w badaniach ARAMIS i PROSPER, przy czym dotyczyło to obu ramion (Tabela 3).

Zestawienie jakościowe wyników analizy ostatecznej wskazuje, że zarówno terapia DAR + ADT, jak i APA + ADT czy ENZ + ADT zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zdarzeń w stopniu 3. i 4. względem PLC + ADT. Niemniej ryzyko ciężkich zdarzeń oraz zdarzeń prowadzących do zaprzestania leczenia było istotnie statystycznie wyższe u osób stosujących APA + ADT lub ENZ + ADT względem PLC + ADT, czego nie obserwowano w analizie ostatecznej dla porównania DAR + ADT względem PLC + ADT. Należy jednak mieć na uwadze, że mediany czasu ekspozycji na terapię w badaniach SPARTAN i PROSPER w grupach stosujących aktywną terapię były znacząco dłuższe niż w grupach PLC, różnice te wynosiły 21,4 mies. w badaniu SPARTAN i 19,7 mies. w badaniu PROSPER, z kolei w badaniu ARAMIS różnica ta wynosiła 6,9 mies. Z tego względu, na podstawie wyników analiz ostatecznych obu badań, nie jest możliwe porównanie bezpieczeństwa interwencji złożonych DAR + ADT, APA + ADT i ENZ + ADT (Tabela 3).

Szczegółowa analiza wyników (pierwszorzędowa) badań ARAMIS, SPARTAN i PROSPER wskazuje, że porównywane schematy złożone (DAR + ADT, APA + ADT, ENZ + ADT) zwiększają ryzyko zmęczenia, zaś schematy DAR + ADT i APA + ADT również wysypki (ogółem) oraz bólu w kończynach. Ponadto DAR + ADT w porównaniu z PLC + ADT przyczyniał się do wzrostu ryzyka bólów mięśniowo-szkieletowych i choroby niedokrwiennej serca w stopniu 3. i 4., czego nie obserwowano w przypadku APA + ADT (dla schematu ENZ + ADT nie podano informacji na temat częstości występowania choroby niedokrwiennej serca). Z kolei w badaniu SPARTAN i PROSPER stwierdzono, że stosowanie APA + ADT lub ENZ + ADT w porównaniu z PLC + ADT wiązało się dodatkowo ze zwiększonym ryzykiem uderzeń gorąca, upadków, zmniejszenia masy ciała oraz złamań (w tym dla APA + ADT również w stopniu 3. lub 4.). Terapia APA + ADT wiązała się ponadto ze zwiększonym ryzykiem wysypki w stopniu 3. lub 4., bólu stawów, biegunek, niedoczynności tarczycy oraz świądu, zaś w przypadku ENZ + ADT zwiększone było ryzyko nadciśnienia, w tym nadciśnienia co najmniej 3 stopnia (Tabela 3).

Należy również dodać, że ze względu na swoje właściwości farmakodynamiczne, DAR nie przenika przez barierę krew-mózg, dlatego, w przeciwieństwie do APA i ENZ, może być stosowany również u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

Tabela 3.
Zestawienie jakościowe wyników dla porównań DAR + ADT vs PLC + ADT, APA + ADT i PLC + ADT i ENZ + ADT vs PLC + ADT (bezpieczeństwo)

Punkt końcowy	ARAMIS [1–5]			SPARTAN [6–11]			PROSPER [12–14]	
	DAR + ADT (N = 955) vs PLC + ADT (N = 554)	RR [95% CI]	APA + ADT (N = 806) vs PLC + ADT (N = 401)	RR [95% CI]	ENZ + ADT (N = 930) vs PLC + ADT (N = 465)	RR [95% CI]		
Bezpieczeństwo – analiza okresowa								
	Mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.			Mediana okresu obserwacji: 17,9 mies.			Mediana okresu obserwacji: 18 mies. w grupie ENZ i 11,1 mies. w grupie PLC	
AE [n/N (%)]	ogółem	83% vs 77%	RR = 1,08 [1,03; 1,14]	97% vs 93%	RR = 1,04 [1,01; 1,07]	87% vs 77%	RR = 1,12 [1,06; 1,19]	
	st. 3 / 4	25% vs 19%	RR = 1,27 [1,04; 1,55]	45% vs 34%	RR = 1,32 [1,13; 1,54]	31% vs 23% ^a	RR = 1,34 [1,11; 1,62]	
	st. 5	4% vs 3%	RR = 1,19 [0,69; 2,08]	1% vs <1%	RR = 4,96 [0,64; 38,58]	3% vs 1% ^b	RR = 5,33 [1,64; 17,33]	
SAE [n/N (%)]	ogółem	25% vs 20%	RR = 1,24 [1,02; 1,51]	25% vs 23%	RR = 1,07 [0,86; 1,33]	24% vs 18%	RR = 1,33 [1,06; 1,66]	
	st. 3 / 4	16% vs 13%	RR = 1,25 [0,96; 1,63]	19% vs 19%	RR = 0,98 [0,76; 1,25]	bd	bd	
	SAE	1% vs 1%	RR = 0,97 [0,35; 2,65]	4% vs 2%	RR = 2,56 [1,08; 6,09]	3% vs 3%	RR = 1,33 [0,69; 2,56]	
AE związane z leczeniem [n/N (%)]	ogółem	27% vs 20%	RR = 1,36 [1,12; 1,66]	70% vs 54%	RR = 1,30 [1,17; 1,43]	62% vs 45%	RR = 1,38 [1,23; 1,54]	
	st. 3 / 4	3% vs 3%	RR = 1,12 [0,59; 2,12]	14% vs 4%	RR = 3,29 [2,01; 5,41]	12% vs 5%	RR = 2,26 [1,49; 3,43]	
	SAE	1% vs 1%	RR = 0,97 [0,35; 2,65]	4% vs 2%	RR = 2,56 [1,08; 6,09]	3% vs 3%	RR = 1,33 [0,69; 2,56]	
AE prowadzące do zaprzestania terapii [n/N (%)]	ogółem	9% vs 9%	RR = 1,03 [0,73; 1,44]	11% vs 7%	RR = 1,50 [0,999; 2,27]	9% vs 6%	RR = 1,55 [1,03; 2,34]	
Zmęczenie [n/N (%)]	ogółem	12% vs 9%	RR = 1,39 [1,01; 1,92]	30% vs 21%	RR = 1,44 [1,16; 1,79]	33% vs 14%	RR = 2,37 [1,85; 3,03]	
	st. 3 / 4	<1% vs 1%	RR = 0,46 [0,13; 1,72]	1% vs <1%	RR = 3,47 [0,43; 28,10]	3% vs 1% ^a	RR = 4,50 [1,37; 14,76]	
Zmęczenie / astenia ^c [n/N (%)]	ogółem	16% vs 11%	RR = 1,39 [1,06; 1,83]	30% vs 21%	RR = 1,44 [1,16; 1,79]	bd ^d	bd	
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 0,58 [0,19; 1,79]	1% vs <1%	RR = 3,47 [0,43; 28,10]	bd ^e	bd	
Wysypka [n/N (%)]	ogółem	3% vs 1%	RR = 3,25 [1,26; 8,37]	24% vs 6%	RR = 4,30 [2,81; 6,58]	bd	bd	
	st. 3 / 4	<1% vs 0%	RR = 1,74 [0,07; 42,72]	5% vs <1%	RR = 20,82 [2,88; 150,70]	bd	bd	
	ogółem	7% vs 5%	RR = 1,26 [0,82; 1,93]	25% vs 20%	RR = 1,25 [0,99; 1,57]	12% vs 5%	RR = 2,31 [1,51; 3,54]	

Punkt końcowy		ARAMIS [1–5]		SPARTAN [6–11]		PROSPER [12–14]	
		DAR + ADT (N = 955) vs PLC + ADT (N = 554)	RR [95% CI]	APA + ADT (N = 806) vs PLC + ADT (N = 401)	RR [95% CI]	ENZ + ADT (N = 930) vs PLC + ADT (N = 465)	RR [95% CI]
Nadciśnienie [n/N (%)]	st. 3 / 4	3% vs 2%	RR = 1,45 [0,75; 2,81]	14% vs 12%	RR = 1,21 [0,88; 1,67]	5% vs 2% ^a	RR = 2,15 [1,09; 4,24]
	ogółem	5% vs 4%	RR = 1,26 [0,78; 2,05]	14% vs 9%	RR = 1,65 [1,14; 2,37]	13% vs 8%	RR = 1,68 [1,18; 2,40]
Uderzenia gorąca [n/N (%)]	ogółem	5% vs 4%	RR = 1,26 [0,78; 2,05]	14% vs 9%	RR = 1,65 [1,14; 2,37]	13% vs 8%	RR = 1,68 [1,18; 2,40]
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	<1% vs 0% ^a	RR = 1,50 [0,06; 36,79]
Ból stawów [n/N (%)]	ogółem	8% vs 9%	RR = 0,88 [0,63; 1,23]	16% vs 8%	RR = 2,11 [1,45; 3,09]	8% vs 7%	RR = 1,22 [0,82; 1,81]
	st. 3 / 4	0,3% vs 0,4%	RR = 0,87 [0,15; 5,20]	0% vs 0%	ND	<1% vs <1% ^a	RR = 0,50 [0,03; 7,98]
Ból w kończynach [n/N (%)]	ogółem	6% vs 3,2%	RR = 1,77 [1,05; 2,99]	9% vs 5%	RR = 1,81 [1,12; 2,92]	3% vs 3%	RR = 1,33 [0,69; 2,56]
Bóle mięśniowo-szkieletowe [n/N (%)]	ogółem	3,9% vs 2%	RR = 1,95 [1,005; 3,80]	5% vs 4%	RR = 1,18 [0,66; 2,08]	4% vs 3%	RR = 1,58 [0,85; 2,91]
Biegunka [n/N (%)]	ogółem	7% vs 6%	RR = 1,24 [0,82; 1,87]	20% vs 15%	RR = 1,35 [1,03; 1,76]	10% vs 10%	RR = 1,01 [0,72; 1,42]
	st. 3 / 4	0% vs <1%	RR = 0,19 [0,01; 4,75]	1% vs 1%	RR = 1,98 [0,42; 9,29]	<1% vs <1% ^a	RR = 0,75 [0,13; 4,47]
Upadki [n/N (%)]	ogółem	4% vs 4%	RR = 0,91 [0,54; 1,52]	16% vs 9%	RR = 1,72 [1,21; 2,44]	11% vs 4%	RR = 2,79 [1,73; 4,49]
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,16 [0,35; 3,84]	2% vs 1%	RR = 2,31 [0,67; 8,00]	1% vs 1% ^a	RR = 2,00 [0,57; 7,05]
Upadki / wypadki ^f [n/N (%)]	ogółem	4% vs 5%	RR = 0,89 [0,55; 1,45]	16% vs 9%	RR = 1,72 [1,21; 2,44]	11% vs 4%	RR = 2,79 [1,73; 4,49]
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,16 [0,35; 3,84]	2% vs 1%	RR = 2,31 [0,67; 8,00]	1% vs 1%	RR = 2,00 [0,57; 7,05]
Zmniejszenie masy ciała [n/N (%)]	ogółem	4% vs 2%	RR = 1,65 [0,86; 3,15]	16% vs 6%	RR = 2,56 [1,70; 3,86]	6% vs 2%	RR = 3,93 [1,80; 8,56]
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	1% vs <1%	RR = 4,46 [0,57; 35,09]	<1% vs 0% ^a	RR = 2,50 [0,12; 52,02]
Złamania [n/N (%)]	ogółem	4% vs 4%	RR = 1,16 [0,69; 1,97]	12% vs 7%	RR = 1,79 [1,18; 2,72]	11% vs 6%	RR = 2,00 [1,32; 3,03]
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,05 [0,35; 3,10]	3% vs 1%	RR = 3,63 [1,09; 12,07]	bd	bd
Niedoczynność tarczycy [n/N (%)]	ogółem	<1% vs 0%	RR = 2,91 [0,14; 60,42]	8% vs 2%	RR = 4,03 [1,95; 8,31]	bd	bd
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	bd	bd
	ogółem	3% vs 3%	RR = 1,29 [0,69; 2,40]	4% vs 2%	RR = 1,86 [0,86; 4,02]	bd	bd

Punkt końcowy	ARAMIS [1–5]			SPARTAN [6–11]		PROSPER [12–14]	
		DAR + ADT (N = 955) vs PLC + ADT (N = 554)	RR [95% CI]	APA + ADT (N = 806) vs PLC + ADT (N = 401)	RR [95% CI]	ENZ + ADT (N = 930) vs PLC + ADT (N = 465)	RR [95% CI]
Choroba niedokrwienna serca [n/N (%)]	st. 3 / 4	2% vs <1%	RR = 4,65 [1,07; 20,13]	1% vs 1%	RR = 0,99 [0,34; 2,88]	bd	bd
Niewydolność serca [n/N (%)]	ogółem	2% vs 1%	RR = 2,09 [0,78; 5,60]	2% vs 1%	RR = 2,23 [0,76; 6,55]	2% vs 1%	RR = 1,50 [0,55; 4,10]
	st. 3 / 4	1% vs 0%	RR = 6,39 [0,35; 115,39]	1% vs 1%	RR = 1,49 [0,30; 7,33] ^d	bd	bd
Świąd [n/N (%)]	ogółem	2% vs 2%	RR = 0,84 [0,39; 1,81]	6% vs 2%	RR = 4,13 [1,79; 9,55]	bd	bd
Drgawki [n/N (%)]	ogółem	<1% vs <1%	RR = 1,16 [0,11; 12,78]	<1% vs 0%	RR = 2,48 [0,12; 51,56]	<1% vs 0%	RR = 3,50 [0,18; 67,69]
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	<1% vs 0%	RR = 2,50 [0,12; 52,02]
Bezpieczeństwo – analiza ostateczna							
Mediana okresu obserwacji: 29,1 mies.			Mediana okresu obserwacji: 52,0 mies.			Mediana okresu obserwacji: 33,9 mies. w grupie ENZ i 14,2 mies. w grupie PLC	
AE [n/N (%)]	ogółem	86% vs 79%	RR = 1,08 [1,03; 1,14]	97% vs 94%	RR = 1,04 [1,01; 1,07]	94% vs 82%	RR = 1,15 [1,10; 1,20]
	st. 3 / 4	26% vs 22%	RR = 1,21 [1,004; 1,47]	56% vs 36%	RR = 1,53 [1,33; 1,77]	48% vs 27% ^a	RR = 1,77 [1,50; 2,08]
SAE [n/N (%)]	ogółem	26% vs 22%	RR = 1,20 [0,99; 1,45]	36% vs 25%	RR = 1,45 [1,20; 1,76]	40% vs 22%	RR = 1,86 [1,54; 2,25]
AE prowadzące do zaprzestania terapii [n/N (%)]	ogółem	9% vs 9%	RR = 1,03 [0,73; 1,44]	15% vs 7%	RR = 2,05 [1,39; 3,02]	17% vs 9%	RR = 1,93 [1,39; 2,67]
	st. 3 / 4	1% vs 2%	RR = 0,32 [0,11; 0,96]^g	bd	ND	bd	ND
Zmęczenie [n/N (%)]	ogółem	13% vs 8%	RR = 1,59 [1,15; 2,19]	33% vs 21%	RR = 1,53 [1,23; 1,89]	37% vs 16%	RR = 2,38 [1,90; 2,99]
	st. 3 / 4	<1% vs 1%	RR = 0,46 [0,13; 1,72]	1% vs <1%	RR = 3,47 [0,43; 28,10]	4% vs 1% ^a	RR = 6,33 [1,97; 20,41]
Wysypka	ogółem	3% vs 1%	RR = 2,90 [1,22; 6,93]	bd	bd	4% vs 3%	RR = 1,46 [0,79; 2,72]
	st. 3 / 4	<1% vs <1%	RR = 1,16 [0,11; 12,78]	5% vs <1%	RR = 20,82 [2,88; 150,70]	bd	ND
Nadciśnienie [n/N (%)]	ogółem	8% vs 6%	RR = 1,19 [0,81; 1,75]	28% vs 21%	RR = 1,34 [1,08; 1,68]	18% vs 6% ^g	RR = 2,98 [2,03; 4,38]
	st. 3 / 4	3% vs 2%	RR = 1,47 [0,78; 2,78]	16% vs 12%	RR = 1,33 [0,98; 1,80]	6% vs 2% ^a	RR = 2,70 [1,39; 5,25]
	ogółem	6% vs 5%	RR = 1,32 [0,84; 2,09]	15% vs 9%	RR = 1,78 [1,24; 2,55]	14% vs 8%	RR = 1,74 [1,23; 2,45]

Punkt końcowy		ARAMIS [1–5]		SPARTAN [6–11]		PROSPER [12–14]	
		DAR + ADT (N = 955) vs PLC + ADT (N = 554)	RR [95% CI]	APA + ADT (N = 806) vs PLC + ADT (N = 401)	RR [95% CI]	ENZ + ADT (N = 930) vs PLC + ADT (N = 465)	RR [95% CI]
Uderzenia gorąca [n/N (%)]	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	0% vs 0%	ND	<1% vs 0% ^a	RR = 1,50 [0,06; 36,79]
Upadki / wypadki^c [n/N (%)]	ogółem	5% vs 5%	RR = 1,08 [0,68; 1,70]	22% vs 10%	RR = 2,31 [1,66; 3,21]	18% vs 5%	RR = 3,28 [2,19; 4,92]
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,31 [0,40; 4,22]	3% vs 1%	RR = 3,63 [1,09; 12,07]	2% vs 1%	RR = 2,75 [0,95; 7,93]
Zmniejszenie masy ciała [n/N (%)]	ogółem	4% vs 3%	RR = 1,66 [0,91; 3,02]	20% vs 7%	RR = 2,99 [2,01; 4,45]	bd	bd
	st. 3 / 4	0% vs 0%	ND	2% vs <1%	RR = 5,95 [0,78; 45,58]	bd	bd
Złamania [n/N (%)]	ogółem	5% vs 4%	RR = 1,51 [0,91; 2,50]	bd	bd	18% vs 6%	RR = 2,90 [1,98; 4,23]
	st. 3 / 4	1% vs 1%	RR = 1,16 [0,40; 3,38]	5% vs 1%	RR = 4,83 [1,74; 13,43]	bd	bd
Choroba niedokrwienna serca [n/N (%)]	ogółem	4% vs 3%	RR = 1,47 [0,82; 2,65]	bd	bd	6% vs 2%	RR = 3,75 [1,81; 7,78]
	st. 3 / 4	2% vs <1%	RR = 5,52 [1,29; 23,60]	3% vs 2%	RR = 1,49 [0,64; 3,47]	bd	bd

IA – analiza pośrednia (*interim analysis*); FA – analiza ostateczna (*final analysis*). Kolorem zielonym oznaczono IS wyniki na korzyść DAR + ADT/APA + ADT/ENZ+ADT a PLC + ADT, zaś kolorem czerwonym IS wyniki na korzyść PLC + ADT

a) Stopnia ≥ 3 ;

b) Określone w badaniu jako AE prowadzące do zgonu;

c) W badaniu ARAMIS: stany osłabienia, zaburzenia świadomości, spadek siły i energii, złe samopoczucie, letarg, osłabienie, zmęczenie; w badaniu SPARTAN jako zmęczenie;

d) Dla astenii 9% vs 6% (RR = 1,46 [0,97; 2,22]);

e) Dla astenii 1% vs <1% (RR = 5,50 [0,71; 42,47]);

f) W badaniu ARAMIS przedstawiono również wynik obejmujący upadki i upadki raportowane jako wypadki, w badaniu SPARTAN i PROSPER przedstawiono wynik dla upadków;

g) AE specjalnego zainteresowania uwzględniający: retinopatię nadciśnieniową, podwyższone ciśnienie krwi, nadciśnienie skurczowe, przełom nadciśnieniowy.

4. Wnioski

Zestawienie jakościowe wyników badań ARAMIS (DAR + ADT), SPARTAN (APA + ADT) oraz PROSPER (ENZ + ADT) wskazuje, że wszystkie trzy terapie w sposób istotny statystycznie poprawiają przeżycie wolne od przerzutów w porównaniu z PLC + ADT, a uzyskiwane efekty mierzone odsetkiem pacjentów wolnych od zdarzeń w poszczególnych punktach czasowych były zbliżone. Wszystkie terapie posiadają również potwierdzony wpływ na przeżycie całkowite.

Schemat z wykorzystaniem DAR może stanowić cenną opcję terapeutyczną z uwagi na prawdopodobnie korzystniejszy profil bezpieczeństwa niż terapie APA + ADT i ENZ + ADT. Leczenie schematem DAR + ADT w przeciwieństwie do terapii opcjonalnych nie przyczyniało się do zwiększenia ryzyka uderzeń gorąca, upadków, czy złamań. Dodatkowo, ze względu na minimalne przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego, DAR jest jedynym antyandrogenem II generacji, który został przebadany w populacji pacjentów z nmCRPC predysponowanych do napadów drgawkowych, stąd też stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną dla pacjentów z wywiadem drgawkowym.

5. Bibliografia

1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Kappeler C, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2019) Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 380(13):1235–1246.
2. Darolutamide Multi-Discipline Review - FDA. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212099Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
3. Shore N, Zurth C, Fricke R, Gieschen H, Graudenz K, Koskinen M, Ploeger B, Moss J, Prien O, Borghesi G, Petrenciuc O, Tammela TL, Kuss I, Verhoken F, Smith MR, i in. (2019) Evaluation of Clinically Relevant Drug–Drug Interactions and Population Pharmacokinetics of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Results of Pre-Specified and Post Hoc Analyses of the Phase III ARAMIS Trial. *Targ Oncol* 14(5):527–539.
4. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, Jievaltas M, Luz M, Alekseev B, Kuss I, Le Berre M-A, Petrenciuc O, Snapir A, Sarapohja T, Smith MR. (2020) Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *JCO* 38(15_suppl):5514–5514.
5. (2020) Assessment report. Nubeqa. EMA/84124/2020. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nubeqa-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. (2019) Relationship Between Metastasis-free Survival and Overall Survival in Patients With Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* S1558767319303349.
7. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, Graff JN, McQuarrie K, Li S, Hudgens S, Lawson J, Lopez-Gitlitz A, Yu MK, Smith MR, Small EJ. (2018) Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 19(10):1404–1416.
8. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, Olmos D, Mainwaring PN, Lee JY, Uemura H, De Porre P, Smith AA, Zhang K, Lopez-Gitlitz A, Smith MR. (2019) Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann. Oncol.* 30(11):1813–1820.
9. Small E.J., Saad F., Chowdhury S., Oudard S., Hadaschik B.A., Graff J.N., Olmos D., Mainwaring P.N., Lee J.Y., Uemura H., De Porre P., Smith A., Brookman-May S.D., Li S., Zhang K., i in. (2020) Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* (38):.
10. Apalutamide Multi-Discipline Review - FDA. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210951Orig1s000MultidisciplineR.pdf.
11. Assessment report. Erleada. EMA/879617/2018. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/erleada-h-c-4452-ii-0001-epar-assessment-report-variation_en-0.pdf.
12. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung D, Krivoschik A, Sternberg CN. (2018) Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 378(26):2465–2474.
13. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, Ferreira U, Efstathiou E, Madziarska K, Kolinsky MP, Cubero DIG, Noerby B, Zohren F, Lin X, Modelska K, i in. (2020) Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382(23):2197–2206.
14. (2018) Assessment report. Xtandi. EMA/41918/2019. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
15. Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, Klotz L, Fleshner N, Satkunasingam R, Klaassen Z, Wallis CJD. (2020) A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clinical Genitourinary Cancer* S1558767320300392.
16. Kumar J, Jazayeri SB, Gautam S, Norez D, Alam MU, Tanneru K, Bazargani S, Costa J, Bandyk M, Ganapathi HP, Koochekpour S, Balaji KC. (2020) Comparative efficacy of apalutamide darolutamide and enzalutamide for treatment of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Urol Oncol* 38(11):826–834.
17. Mori K, Mostafaei H, Pradere B, Motlagh RS, Quhal F, Laukhtina E, Schuettfort VM, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Kimura T, Egawa S, Shariat SF. (2020) Apalutamide, enzalutamide, and darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Oncol* 25(11):1892–1900.
18. (2020) pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Darolutamide (Nubeqa) for non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. pCODR Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10196DarolutamidenmCRPC_fnCGR_REDACT_EC_22Apr2020_final.pdf.