



IGNORANTIA NOCET

Orgovyx[®] (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego

Analiza kliniczna
Wersja 1.1

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

Przygotowano dla:
ACCORD Sp. z o. o.

Warszawa, 28.07.2023 r.

Osoby do kontaktu:

Cezary Prusko

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

Michał Jachimowicz

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

MAHTA Sp. z o.o.

Warszawa 02-661
ul. Modra 90/11

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

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

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

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

Analiza kliniczna została zaktualizowana 28 lipca 2023 r. w związku z uwagami zawartymi w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r. Pierwotnie analiza została zakończona 08 marca 2023 r.

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

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

Konflikt interesów:

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

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów	9
Streszczenie	13
1. Cel analizy.....	18
2. Metodyka.....	19
3. Przegląd systematyczny	21
3.1. Źródła danych	21
3.2. Selekcja odnalezionych badań.....	21
3.3. Ocena jakości badań.....	22
3.4. Strategia wyszukiwania	22
3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	23
3.6. Badania włączone	27
3.6.1. Opracowania wtórne	29
3.6.2. Badania pierwotne	33
3.7. Ocena homogeniczności.....	48
3.8. Ekstrakcja danych.....	48
3.9. Ocena jakości informacji	50
3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników	54
3.10.1. Analiza statystyczna w badaniach włączonych.....	55
4. Ocena skuteczności REL vs LEU	60
4.1. Trwała supresja testosteronu	61

4.1.1. Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu	62
4.1.2. Czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu.....	63
4.2. Supresja testosteronu	64
4.2.1. Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu.....	64
4.2.2. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu.....	66
4.3. PSA.....	66
4.3.1. Częstość występowania odpowiedzi PSA	66
4.3.2. ██████████	68
4.4. Poziom FSH.....	71
4.4.1. Zmiana poziomu FSH.....	71
4.5. Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację.....	72
4.5.1. Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację	72
4.5.2. Szacowane przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację.....	73
4.6. Powrót stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl.....	73
4.6.1. Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl	74
4.6.2. Czas do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl.....	75
4.6.3. Częstość powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl.....	75
4.7. Jakość życia.....	76
4.8. OS.....	78
5. Ocena skuteczności REL vs DEG	79
5.1. Wskaźnik kastracji.....	79

5.1.1.	Częstość osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu	79
5.1.2.	Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu.....	80
5.2.	Powrót testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl.....	80
5.2.1.	Częstość powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl....	80
5.2.2.	Czas powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl	81
5.3.	PSA.....	82
5.3.1.	Częstość odpowiedzi PSA	82
5.3.2.	Nadir PSA	83
5.3.3.	Średnia zmiana PSA	83
5.4.	Objętość prostaty	84
5.5.	Poziom FSH i LH.....	85
5.6.	Jakość życia.....	86
6.	Ocena bezpieczeństwa REL vs LEU.....	88
6.1.	Profil bezpieczeństwa ogółem	89
6.2.	SAE.....	93
6.3.	TEAE związane z badanym lekiem	96
6.4.	AESI.....	96
6.4.1.	Skumulowana częstość występowania zdarzeń MACE	101
6.5.	TEAE	102
7.	Ocena bezpieczeństwa REL vs DEG	108
7.1.	Profil bezpieczeństwa ogółem	108
7.2.	AESI.....	110

7.3. TEAE związane z badanym lekiem	112
7.4. TEAE	114
8. Porównanie z GOS i TRP	119
8.1. ██████████	119
8.2. ██████████	121
9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka	123
10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	126
10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL	126
10.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	126
10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych.....	128
10.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych.....	130
10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA.....	130
10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie zgłoszeń z bazy ADRReports oraz WHO UMC.....	131
11. Ograniczenia.....	132
12. Podsumowanie i wnioski końcowe	134
12.1. Ocena skuteczności REL vs ADT.....	134
12.1.1. REL vs LEU	134
12.1.2. REL vs DEG.....	137
12.2. Ocena bezpieczeństwa REL vs ADT	139
12.2.1. REL vs LEU	139
12.2.2. REL vs DEG.....	140

12.2.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa	140
12.3. Wnioski	141
13. Dyskusja	144
14. Załączniki	152
14.1. Badanie <i>HERO</i>	152
14.1.1. Trwała supresja testosteronu – analiza podgrup	152
14.1.2. Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu <50 ng/dl	154
14.1.3. Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu <20 ng/dl	155
14.1.4. Średnie stężenie testosteronu w czasie leczenia.....	156
14.1.5. Średnie stężenie FSH w czasie badania	157
14.1.6. Średnie stężenie LH w czasie badania	158
14.1.7. Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację – populacja mITT MPP	159
14.1.8. Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację – populacja mITT FAP	160
14.1.9. Powrót stężenia testosteronu	161
14.2. Badanie <i>C27002</i>	162
14.2.1. Skuteczność.....	162
14.2.2. Bezpieczeństwo	163
14.3. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne.....	169
14.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych	170

14.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych.....	171
14.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	172
14.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2).....	175
14.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy	177
14.8.1. <i>HERO</i>	177
14.8.2. Badanie <i>C27002</i>	184
14.8.3. Badanie <i>C27003</i>	186
14.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów.....	190
14.10. Skale oceny jakości badań	194
14.11. Wzory tabel do ekstrakcji wyników badań pierwotnych.....	198
14.12. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań</i>	199
15. Spis tabel	201
16. Spis rysunków	205
17. Bibliografia.....	207

Indeks skrótów

Skrót	Rozwinięcie
ab	abstrakt
ADRReports	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
ADT	ang. <i>androgen deprivation therapy</i> – terapia depywacji androgenów
AE	ang. <i>adverse event</i> – zdarzenie niepożądane
AESI	ang. <i>adverse event of special interest</i> – zdarzenie niepożądane szczególnego zainteresowania
ALT	aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	ang. <i>European database of suspected adverse drug reaction reports</i> – europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa
b/d	brak danych
BMI	ang. <i>body mass index</i> – wskaźnik masy ciała
CAB	ang. <i>complete androgen blockade</i> – całkowita blokada androgenowa
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRFS	ang. <i>Castration Resistance Free Survival</i> – przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację
CRPC	ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i> – oporny na kastrację rak gruczołu krokowego
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> – wspólne kryteria terminologiczne dotyczące zdarzeń niepożądanych
CVD	ang. <i>cardiovascular disease</i> – choroby układu sercowo-naczyniowego
CVE	ang. <i>cardiovascular events</i> – zdarzenia sercowo-naczyniowe
CYP3A	cytochrom P450 3A
DEG	degareliks
DRE	ang. <i>digital rectal examination</i> – przezodbytnicze badanie gruczołu krokowego
EAU	ang. <i>European Association of Urology</i> – Europejskie Stowarzyszenie Urologiczne
EBRT	ang. <i>External Beam Radiation Therapy</i> – radioterapia
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorego z chorobą nowotworową
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> – skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia chorego z chorobą nowotworową
eCRF	elektroniczna karta obserwacji klinicznej
EKG	elektrokardiografia
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	skala oceny jakości życia

Skrót	Rozwinięcie
EORTC QLQ-PR25	skala oceniająca aktywność seksualną oraz objawy związane z leczeniem hormonalnym
EuroQoL	skala oceny jakości życia
EQ-5D-5L	skala oceny jakości życia
FAP	ang. <i>Final Analysis Population</i> – populacja obejmująca chorych włączonych do analizy końcowej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FSH	ang. <i>follicle-stimulating hormone</i> – hormon folikulotropowy
GCP	ang. <i>Good Clinical Practice</i> – Dobra Praktyka Kliniczna
GGN	górną granicę normy
GnRH	ang. <i>gonadotrophin releasing hormone</i> – gonadoliberyna, hormon uwalniający gonadotropiny
GOS	Goserelina
HbA1c	hemoglobina glikowana
HIV	ang. <i>human immunodeficiency virus</i> - ludzki wirus niedoboru odporności
HR	ang. <i>hazard ratio</i> – współczynnik ryzyka
HRQoL	ang. <i>health related quality of life</i> – jakość życia związana ze zdrowiem
HSPC	ang. <i>hormone-sensitive prostate cancer</i> – hormonozależny rak gruczołu krokowego
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
IQR	ang. <i>interquartile range</i> – rozstęp ćwiartkowy
IS	istotność statystyczna
ITC	ang. <i>indirect treatment comparison</i> – porównanie pośrednie
ITT	ang. <i>intention-to-treat</i> – populacja zgodna z zamiarem leczenia
IWRS	ang. <i>interactive web response system</i> – interaktywny system odpowiedzi sieciowej
kw	słowo kluczowe
LDL	ang. <i>low-density lipoprotein</i> – lipoproteina o niskiej gęstości
LEU	leuprorelina
LH	ang. <i>luteinizing hormone</i> – hormon luteinizujący
LHRH	ang. <i>luteinizing hormone-releasing hormone</i> – hormon uwalniający hormon luteinizujący
LSMD	ang. <i>least squares mean difference</i> – różnica średnich najmniejszych kwadratów
MACE	ang. <i>major adverse cardiovascular event</i> – główne niepożądane zdarzenie sercowo-naczyniowe
MCID	ang. <i>Minimal Clinically Important Differences</i> – minimalna różnica istotna klinicznie
MD	ang. <i>mean difference</i> – różnica średnich
MedDRA	ang. <i>the medical dictionary for regulatory activities</i> – system służący do klasyfikacji zdarzeń/działań niepożądanych wg kategorii zaburzeń (układów i narządów)
MeSH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> – system metadanych, którego celem jest indeksowanie artykułów i książek medycznych
mITT	ang. <i>modified intention-to-treat</i> – zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem

Skrót	Rozwinięcie
MPP	ang. <i>Metastatic Patient Population</i> – populacja obejmująca chorych z przerzutowym rakiem
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	liczba chorych w grupie
n/d	nie dotyczy
n/o	nie obliczono
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> – amerykańska organizacja zrzeszająca onkologów
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> – agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii
NIM	marginies <i>non-inferiority</i>
NMA	ang. <i>Network Meta Analysis</i> – metaanaliza sieciowa
NNH	ang. <i>number needed-to-harm</i> – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego
NNT	ang. <i>number needed-to-treat</i> – liczba chorych, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy lub uniknąć jednego niekorzystnego punktu końcowego
NOS	ang. <i>Newcastle Ottawa Scale</i> – skala oceny jakości badań Newcastle-Ottawa
OBS	okres obserwacji
OLE	ang. <i>open label extension</i> – otwarte przedłużenie badania
OR	ang. <i>odds ratio</i> – iloraz szans
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
p	prawdopodobieństwo
<i>Peto OR</i>	ang. <i>Peto odds ratio</i> – iloraz szans obliczony metodą <i>Peto</i>
PFS	ang. <i>Progression-free survival</i> – czas przeżycia wolnego od progresji choroby
PICOS	ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i> – populacja, interwencja, komparatory, wyniki/punkty końcowe, metodyka
PK	punkt końcowy
PP	ang. <i>per protocol</i> – zgodnie z protokołem
PRISMA	ang. <i>preferred reporting items of systematic reviews and meta-analyses</i> – preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz
PSA	ang. <i>prostate-specific antigen</i> – antygen gruczołu krokowego
Q4W	co 4 tygodnie
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia
QTc	odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca
r.ż,	rok życia
RCT	ang. <i>randomized controlled trial</i> – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne
RD	ang. <i>risk difference</i> – różnica ryzyka
REL	relugoliks

Skrót	Rozwinięcie
RR	ang. <i>relative risk</i> – ryzyko względne
RWE	ang. <i>real-world evidence</i> – rzeczywista praktyka kliniczna
SAE	ang. <i>serious adverse event</i> – ciężkie zdarzenie niepożądane
SAP	ang. <i>statistical analysis plan</i> – plan analizy statystycznej
SC	ang. <i>subcutaneous</i> - podskórnice
SD	ang. <i>standard deviation</i> – odchylenie standardowe
SLR	ang. <i>systematic literature review</i> – przegląd systematyczny
SUCRA	ang. <i>surface under the cumulative ranking curve</i> - powierzchnia pod skumulowaną krzywą rankingową
TEAE	ang. <i>treatment-emergent adverse event</i> – zdarzenie niepożądane związane z leczeniem
ti	tytuł
tn	nazwa handlowa
TNM	ang. <i>Tumor, Lymph Nodes, Metastasis</i> – guz, węzły chłonne, przerzuty; klasyfikacja zaawansowania nowotworów
TRP	tryptorelina
TRP	tryptorelina
URPLWmiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	ang. <i>Visual Analogue Scale</i> – wizualna skala analogowa
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> – Światowa Organizacja Zdrowia
WHO UMC	centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia znajdująca się w Szwecji (w Uppsali), zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków

Streszczenie

W ramach analizy klinicznej dla leku Orgovyx® (relugoliks) stosowanego w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego wykonano porównawczą analizę skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnym. Analiza kliniczna została przeprowadzona zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, metodyka) opracowanym w *Analizie problemu zdrowotnego*. Przegląd systematyczny został przeprowadzony zgodnie z *Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*, stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

POPULACJA

Populację docelową dla relugoliku (REL) określoną na podstawie *Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Orgovyx®* stanowią dorośli mężczyźni z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego (HSPC).

Rak gruczołu krokowego jest nowotworem złośliwym, wywodzącym się z pierwotnie obwodowej strefy gruczołu krokowego. Jest najczęściej występującym nowotworem w populacji mężczyzn oraz najczęstszym spośród nowotworów męskich narządów moczowo-płciowych. Ponadto jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów (po raku płuca), spośród wszystkich nowotworów w populacji mężczyzn. W Polsce rak gruczołu krokowego stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i ponad 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn.

O zaawansowanym raku gruczołu krokowego mówimy wówczas, gdy rak prostaty rozprzestrzeni się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku **zaawansowanego** raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:

- **miejscowo zaawansowany rak**, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała;
- **rak z przerzutami**, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca;
- **nawracający nowotwór**, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022].

Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostanie przedstawione w analizie wpływu na system ochrony zdrowia.

INTERWENCJA

Lek Orgovyx® zawiera substancję czynną relugoliks. Jest on stosowany do leczenia dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego (prostaty), którzy reagują na leczenie hormonalne.

Relugoliks działa poprzez blokowanie jednego z etapów procesu, który ma na celu sygnalizowanie jądom, aby wytwarzały testosteron (męski hormon płciowy). Ponieważ testosteron może stymulować wzrost raka gruczołu krokowego, relugoliks zmniejsza jego poziom do bardzo niskiego i w ten sposób zapobiega wzrostowi i podziałowi komórek raka gruczołu krokowego.

Leczenie produktem leczniczym Orgovyx® należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia. Produkt leczniczy Orgovyx® stosuje się doustnie i można przyjmować go niezależnie od posiłków. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu, jeśli to konieczne. Należy je połykać w całości.

KOMPARATOR

Terapia hormonalna stanowi standard leczenia zaawansowanego raka stercza. Tym samym jako komparatory dla REL w analizowanym wskazaniu należy wskazać inne terapie ADT (agonistów/antagonistów LHRH) finansowane ze środków publicznych w Polsce, tj.:

- **antagonista LHRH:** degareliks (DEG);
- **agonista LHRH:** leuprorelina (LEU), goserelina (GOS), tryptorelina (TRP).

Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w *Analizie problemu decyzyjnego*.

PUNKTY KOŃCOWE

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

- obniżenie poziomu testosteronu;
- odpowiedź PSA;
- przeżycie całkowite (OS);
- poziom hormonu luteinizującego (LH) oraz hormonu folikulotropowego (FSH);
- przeżycie wolne od oporności na kastrację;
- regeneracja poziomu testosteronu;
- jakość życia;
- profil bezpieczeństwa.

METODYKA

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

BADANIA

Przeprowadzono przegląd systematyczny mający na celu zidentyfikowanie badań dotyczących bezpośredniego porównania REL względem farmakoterapii ADT, jak również opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria populacji i interwencji oraz danych służących dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono 1 przegląd spełniający kryteria systematyczności – **Motlagh 2022**. Dodatkowo uwzględniono [REDAKOWANE]

W wyniku przeglądu do analizy klinicznej zakwalifikowano następujące badania pierwotne:

- **HERO** – badanie eksperymentalne z grupą kontrolną (RCT) fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo REL względem LEU;
- **C27002** – badanie eksperymentalne z grupą kontrolną (RCT) fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo REL względem LEU;
- **C27003** – badanie eksperymentalne z grupą kontrolną (RCT) fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo REL względem DEG.

SKUTECZNOŚĆ – WYNIKI

Porównanie skuteczności REL vs LEU

W badaniu *HERO* przeprowadzono testowanie hierarchiczne. Istotną statystycznie, wyższą skuteczność REL w porównaniu z LEU wykazano dla pierwszorzędnego punktu końcowego oraz większości kluczowych drugorzędowych punktów końcowych (punkty końcowe zostały ułożone zgodnie z hierarchią testowania):

- w grupie REL skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dl) w okresie od 1. dnia 5. tygodnia do 1. dnia 49. tygodnia było wyższe o 7,9% w porównaniu z LEU, różnica między grupami była istotna statystycznie. Dla tego punktu końcowego potwierdzono hipotezę **superiority** tj. wyższości REL nad LEU;
- w grupie REL skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu było wyższe o ok. 56% w porównaniu z LEU, różnica między grupami była istotna statystycznie;
- w grupie REL skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu było wyższe o ok. 87% w porównaniu z LEU, różnica między grupami była istotna statystycznie;
- w grupie REL częstość występowania odpowiedzi PSA w 15. dniu z jej potwierdzeniem w 29. dniu było istotnie statystycznie wyższe w porównaniu z LEU (NNT=2);
- w grupie REL skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu było wyższe o ok. 77% w porównaniu z LEU, różnica między grupami była istotna statystycznie;
- w grupie REL średnie stężenie FSH w 1 dniu 25 tygodniu było o 4,23 IU/l niższe w porównaniu z LEU, różnica między grupami była istotna statystycznie;

Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację (CRFS) w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami nie różnił się istotnie statystycznie między grupami.

Szacowany odsetek chorych, u których stężenie testosteronu powróciło do wartości ≥ 280 ng/dl (dolna granica normy) w czasie 90-dni po zakończeniu leczenia był znacząco wyższy w grupie REL w porównaniu z LEU. Dla tego punktu końcowego nie przeprowadzono testowania statystycznego.

Wyniki w badaniu *C27002* określone jako zbieżne z wynikami badania *HERO*. W badaniu *C27002* szacowana częstość uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu (<50 ng/dl) w 48 tygodniu wyniosła 90,7% w grupie REL i 95,8% w grupie LEU. W badaniu nie przeprowadzono formalnego testowania statystycznego.

Porównanie skuteczności REL vs DEG

W badaniu *C27003* nie dokonano formalnych statystycznych porównań między dwoma antagonistami LHRH: REL i DEG. Wyniki wskazują, że obie terapie szybko wywoływały i utrzymywały kastracyjny poziom testosteronu w okresie leczenia. Wpływ na odpowiedź PSA i objętość gruczołu krokowego był spójny między REL a DEG, a także zgodny z danymi wcześniej zgłaszanymi dla innych analogów GnRH. Analiza zmian w poszczególnych wynikach dotyczących jakości życia podczas 24-tygodniowego okresu leczenia i 12-tygodniowej obserwacji po odstawieniu badanego leku przedstawiona w oparciu o skale EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-PR25 i skalę oceniającą starzenie się mężczyzn wykazała, że stosowanie REL wiązało się z lepszą i szybszą poprawą wyników dotyczących jakości życia w porównaniu z grupą DEG. Analiza rankingu SUCRA dla REL, DEG i agonistów LHRH opublikowana w *NMA Motlagh 2022* wykazała, że było wysoce prawdopodobne, że spośród tych 3 interwencji, REL był najlepszą opcją terapeutyczną pod względem indukcji trwałej kastracji.

BEZPIECZEŃSTWO – WYNIKI

Porównanie bezpieczeństwa REL vs LEU

W badaniu *HERO* wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu terapii w zakresie częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń. Częstość i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych raportowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAE). Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy między grupami dla następujących kategorii zdarzeń:

- częstość występowania zgonów (1,6% w grupie REL vs. 3,6% w grupie LEU);
- częstość występowania SAE o dowolnym stopniu nasilenia (12,2% w grupie REL vs 15,3% w grupie LEU);
- częstość występowania SAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia (9,8% w grupie REL vs 11,4% w grupie LEU);
- częstość występowania SAE związanych z badanym lekiem (1,0% w grupie REL vs 1,0% w grupie LEU);
- częstość występowania TEAE o dowolnym stopniu nasilenia (92,9% w grupie REL vs 93,5% w grupie LEU);
- częstość występowania TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia (18,0% w grupie REL vs 20,5% w grupie LEU);
- częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem o dowolnym stopniu nasilenia (73,6% w grupie REL vs 68,8% w grupie LEU);
- częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem o 3. lub 4. stopniu nasilenia (3,4% w grupie REL vs 2,6% w grupie LEU).

W badaniu *HERO* analizowano ponadto prawdopodobieństwo skumulowanej częstości występowania zdarzeń MACE w grupie leczonej REL i LEU przez 48 tygodni. **Ryzyko wystąpienia zdarzeń MACE było 54% niższe w grupie REL w porównaniu z grupą LEU** (HR=0,46; 95% CI: 0,24; 0,88). Różnica była istotna statystycznie.

W badaniu *C27002* wyniki porównania są spójne z wynikami badania *HERO* i wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu terapii w zakresie częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń.

Porównanie bezpieczeństwa REL vs DEG

W badaniu *C27003* wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu terapii w zakresie częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń. Częstość i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych raportowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAE). Nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy między grupami dla następujących kategorii zdarzeń:

- częstość występowania zgonów – w żadnej z grup nie zgłoszono zgonu;
- częstość występowania SAE o dowolnym stopniu nasilenia (1,5% w grupie REL vs 7,9% w grupie DEG);
- częstość występowania SAE związanych z badanym lekiem – w żadnej z grup nie zgłoszono SAE związanego z badanym lekiem;
- częstość występowania TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia (1,5% w grupie REL vs 10,5% w grupie DEG);
- częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem o dowolnym stopniu nasilenia (76,9% w grupie REL vs 73,7% w grupie DEG);
- częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem o ≥ 3 . stopniu nasilenia (żadnego w grupie REL vs 2,6% w grupie DEG).

Częstość występowania TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia była niższa w grupie REL w porównaniu do DEG (86,2% vs. 97,4%) – różnica była istotna statystycznie. Najczęściej zgłaszanymi TEAE o stopniu nasilenia 1.-2. były: uderzenia gorąca (ok. 57% w grupie REL vs ok. 61% w grupie DEG) i zmęczenie (ok. 26% w grupie REL vs ok. 16% w grupie DEG).

Należy podkreślić, że analiza rankingu SUCRA opublikowana w *NMA Motlagh 2022* wykazała, wysokie prawdopodobieństwo, że REL jest lepszy niż DEG i agoniści LHRH pod względem mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 miesięcy. Co więcej wskazano, na wysokie prawdopodobieństwo, że zarówno REL jak i agoniści LHRH były najlepszymi opcjami leczenia pod względem mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia AE ogółem (DEG wiązało się z gorszymi wynikami dotyczącymi częstości występowania AE ogółem).

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

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

W ChPL Orgovyx® wskazano, że najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi (u $\geq 1/10$ chorych) były uderzenia gorąca, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, biegunka i zaparcia.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Orgovyx® jest zgodny z opisanym szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia REL może prowadzić do wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (zgłaszane najczęściej), zaburzeń naczyniowych, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, a także zaburzeń z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Orgovyx® oceniono jako **pozytywny**.

WNIOSKI

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania REL u dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią HSPC.

Biorąc pod uwagę ograniczenia obecnie dostępnych ADT, istnieje niezaspokojona potrzeba opcji terapeutycznych, które:

- obniżają związane z leczeniem ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn z zaawansowanym rakiem prostaty;
- nie wiążą się ze wzrostem poziomu testosteronu, co eliminuje klinicznie istotne zaostrzenia choroby i potrzebę dodatkowego leczenia, aby zapobiec zaostrzeniom;
- pozwalają na szybszą regenerację testosteronu po zaprzestaniu leczenia, umożliwiając choremu szybszą poprawę jakości życia poprzez przywrócenie funkcji hormonalnych i seksualnych;
- zapewniają alternatywną (doustną) opcję drogi podania, która nie powoduje reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak ból w miejscu wstrzyknięcia i reakcje nadwrażliwości, a także zmniejsza zużycie zasobów związanych z administracją i zapewnia większą wygodę chorym i klinicystom.

Odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę stanowi doustny antagonist receptoru GnRH, relugoliks, który został zatwierdzony przez EMA na początku 2022 r. i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w lipcu 2022 r. do leczenia dorosłych chorych z zaawansowanym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego. REL oferuje wiele korzyści w porównaniu ze standardową opieką, w tym:

- ze względu na swój mechanizm działania, REL nie powoduje gwałtownego wzrostu poziomu testosteronu i zaostrzenia objawów obserwowanych w przypadku agonistów LHRH;
- stosowanie REL wiąże się ze znacznie niższym ryzykiem MACE (o 54%) w porównaniu z LEU. Jest to ważne, ponieważ choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów u mężczyzn z rakiem prostaty, a agoniści LHRH są powiązani ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [FDA 2017, Sturgeon 2019];
- stosowanie REL prowadzi do szybkiego osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu do poziomu kastracyjnego (<50 ng/dl) i wiąże się z szybszą regeneracją testosteronu po zakończeniu leczenia w porównaniu z LEU;
- REL jest doustną opcją ADT, podczas gdy obecnie finansowane leki z grupy agonistów/antagonistów LHRH są dostępne tylko w postaci preparatów do wstrzykiwań lub implantów. Doustne podawanie REL nie powoduje reakcji w miejscu wstrzyknięcia i może obniżyć koszty opieki związane z wizytami w klinice. Ponadto REL może zapewnić chorym i opiekunom większą wygodę, umożliwiając przyjmowanie leków w warunkach domowych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie w praktyce i objęcie finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Orgovyx® (relugoliks) we wnioskowanym wskazaniu.

1. Cel analizy

Zgodnie z *Rozporządzeniem z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu* (dalej nazywanym *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*), celem analizy klinicznej dla leku Orgovyx® (relugoliks) stosowanego w leczeniu zaawansowanej postaci hormonozależnego raka gruczołu krokowego jest wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, gdyby nie istniała ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna powinna obejmować porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

2. Metodyka

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

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

Przegląd systematyczny wykonany w ramach analizy klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stanowiącymi załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej, *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań* oraz zasadami przedstawionymi w „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 6.3.

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

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

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

3. Przegląd systematyczny

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

3.1. Źródła danych

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

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

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

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa relugoliksu przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków¹ (ADRReports), FDA, URPLWMiPB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

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

3.2. Selekcja odnalezionych badań

Odnalezione publikacje w głównych bazach medycznych Medline, Embase i The Cochrane Library oraz bazach dodatkowych zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń,

¹ informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być konieczne związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■). W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka (■■) na drodze konsensusu. Selekcję oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia opisanych w rozdziale 3.5.

3.3. Ocena jakości badań

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

Badania eksperymentalne z grupą kontrolną oceniono w skali Jadad [Jadad 1996].

Ryzyko błędu systematycznego oceniono zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Cochrane Handbook [Higgins 2022].

W załączniku 14.10 przedstawiono wzory skal.

3.4. Strategia wyszukiwania

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

Aby ograniczyć liczbę trafień, a tym samym zwiększyć swoistość strategii wyszukiwania, w bazie Embase i Medline zastosowano następujące deskryptory: ab – abstrakt, ti – tytuł, kw – słowa kluczowe, w odniesieniu do zapytań dotyczących interwencji zastosowano także deskryptor tn – nazwa handlowa. Przeszukiwanie przeprowadzono przez wyszukiwarkę Embase i Pubmed, przy czym obydwie bazy przeszukają zasoby bazy Medline. W celu wykluczenia potencjalnych duplikatów w bazie Embase zastosowano zapytanie [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim), które wyklucza abstrakty z bazy Medline. W bazach

Medline i The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to odpowiednio *All Fields* oraz *All text*).

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

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

W rejestrach badań klinicznych szukano badań zakończonych i nieopublikowanych dla relugoliksu w leczeniu dorosłych chorych na zaawansowaną postać HSPC. Ze względu na specyfikę populacji docelowej zastosowano zapytanie odnoszące się tylko do tego leku.

Zakładanym wynikiem przeglądu było odnalezienie opracowań wtórnych tj. przeglądów systematycznych z metaanalizami lub bez metaanaliz dla ocenianej interwencji w analizowanej populacji chorych, jak również badań pierwotnych porównujących bezpośrednio skuteczność i bezpieczeństwo ocenianej technologii z wybranym komparatorem.

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

Strategię wyszukiwania w bazach głównych wraz z wynikami zaprezentowano w załączniku 14.4. Natomiast strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukiwania do przeszukiwania wybranych baz dodatkowych, przedstawiono wraz z wynikami w załączniku 14.5.

3.5. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Kryteria włączenia podzielone zostały na dwie części:

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

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

Szczegółowe kryteria włączenia publikacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 1.
Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Podetap I – bazy główne		
Populacja	<p>Dorośli mężczyźni chorzy na zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego (HSPC).</p> <p>Komentarz: zaawansowany rak gruczołu krokowego zostaje rozpoznany w przypadku gdy rak prostaty rozprzestrzenia się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowo zaawansowany rak, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała; • rak z przerzutami, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca; • nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022]. 	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, dzieci, badania <i>in vitro</i> lub na zwierzętach.
Interwencja	<p>Orgovyx® (relugoliks)</p> <p>Leczenie produktem leczniczym Orgovyx® należy rozpoczynać od dawki nasycającej 360 mg (trzy tabletki) w pierwszym dniu, a następnie podawać dawkę 120 mg (jedną tabletkę) raz na dobę, mniej więcej o tej samej godzinie każdego dnia. Produkt leczniczy Orgovyx® stosuje się doustnie i można przyjmować go niezależnie od posiłków. Tabletki należy przyjmować, popijając niewielką ilością płynu, jeśli to konieczne. Należy je połykać w całości.</p>	Niezgodne z założonymi
Komparatory	<p>Leki z grupy ADT (terapia deprywacji androgenów):</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonista LHRH: degarelik; • agonista LHRH: leuprorelina, goserelina, tryptorelina; <p>stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z interwencjami stosowanymi w analizowanym wskazaniu.</p>	Niezgodne z założonymi

Kryterium	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania leków przedstawiono w <i>Analizie problemu decyzyjnego</i>	
	Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy.	
Punkty końcowe	Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.: <ul style="list-style-type: none"> • obniżenie poziomu testosteronu; • odpowiedź PSA; • przeżycie całkowite (OS); • poziom FSH i LH; • przeżycie wolne od oporności na kastrację; • regeneracja poziomu testosteronu; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. 	Niezgodne z założonymi
Metodyka	Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ²	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe
	Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa)	
	Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa)	
	Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji)	
	Badania, w których udział brało co najmniej 10 chorych w grupie	Publikacje inne niż opublikowane w pełnym tekście
	Publikacje pełnotekstowe Komentarz: Abstrakty konferencyjne będą włączane do analizy tylko, jeśli będą zawierały <u>dotatkowe wyniki do publikacji pełnotekstowych włączonych do analizy.</u>	
	Publikacje w językach: polskim i angielskim	
Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy). ³	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania pogładowe	
Podetap IIa – strona EMA		
Populacja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Interwencja	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Komparator	Jak w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, nieoceniane w innych publikacjach do badania lub oceniane dla dłuższego okresu obserwacji.	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki
Metodyka	Dotatkowe wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa do badań włączonych w bazach głównych.	Niezgodny z założonymi.

² kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

³ kryterium komparatora nie dotyczyło opracowań wtórnych

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

3.6. Badania włączone

W wyniku przeszukiwania głównych baz informacji medycznej (Medline, Embase, The Cochrane Library) odnaleziono 85 publikacji w formie tytułów i abstraktów.

W wyniku przeszukiwania baz dodatkowych (FDA, EMA, URPLW MiPB, ADRReports, WHO UMC) odnaleziono 108 publikacji i rekordów w formie tytułów i abstraktów.

Po przeprowadzeniu selekcji abstraktów i pełnych tekstów ostatecznie do analizy włączono 11 publikacji, w tym:

- badania pierwotne – 2 publikacje do badania *HERO* [Shore 2020, ab. konf. Tutrone 2022];
- badania wtórne – 1 publikacja [Motlagh 2022];
- publikacje do dodatkowego bezpieczeństwa i opisu stosunku korzyści do ryzyka – 5 publikacji [EMA EPAR 2022⁴, ChPL Orgovyx, FDA 2020, ADRReports 2023, WHO UMC 2023];
- publikacje włączone na podstawie odniesień bibliograficznych – 1 publikacja do badania *C27003* [Dearnaley 2020];

W trakcie przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono również 1 zakończone i nieopublikowane badanie kliniczne *C27002*⁵.

Poszczególne etapy wyboru publikacji znalezionych w głównych i dodatkowych bazach informacji medycznej wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione poniżej, na diagramie PRISMA⁶ (Rysunek 1). Podczas selekcji tytułów i streszczeń współczynnik zgodności kappa pomiędzy analitykami wynosił 0,96 natomiast w trakcie wyboru pełnych

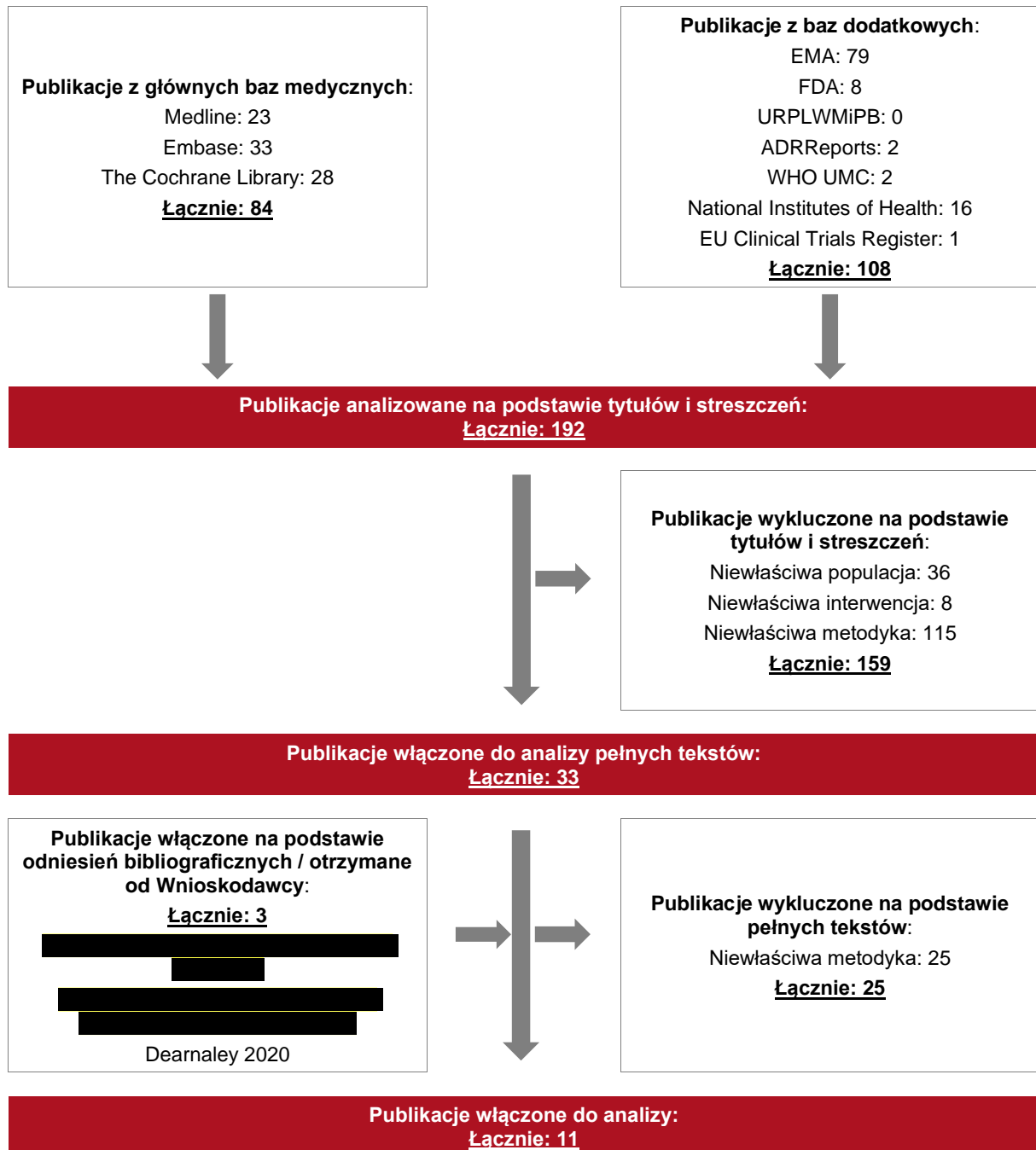
⁴ publikacja *EMA EPAR 2022* posłużyła zarówno do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, jak i oceny stosunku korzyści do ryzyka

⁵ Należy podkreślić, że badanie *C27002* nie zostało opublikowane w pełnym tekście, jednak jego wyniki zostały przedstawione w dokumencie *EMA EPAR 2022*, które stanowi wiarygodne źródło danych. W związku z tym, wyniki dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa REL vs LEU z badania *C27002* przedstawiono w załączniku w oparciu o *Assessment report* dla produktu leczniczego Orgovyx®

⁶ preferowany sposób raportowania wyników przeglądów systematycznych i metaanaliz

tekstów równy był 1. Powody wykluczenia poszczególnych badań na podstawie ich pełnych tekstów przedstawiono w załączniku 14.9.

Rysunek 1.
Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji



3.6.1. Opracowania wtórne

Odnaleziono 1 przegląd systematyczny (*Motlagh 2022*) spełniający kryterium populacji i interwencji podane w rozdziale 3.5 (zgodnie z *Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań*).

Przegląd systematyczny *Motlagh 2022* oceniono na 5 z 5 możliwych do uzyskania kryteriów systematyczności Cook. Jakość przeglądu oceniono na podstawie skali AMSTAR 2. Przegląd *Motlagh 2022* uzyskał ocenę bardzo niską, głównie ze względu na nieprzedstawienie listy wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia oraz niepoddanie ocenie błędu publikacji (ang. *publication bias*). Przegląd został zakwalifikowany do kategorii IA wg klasyfikacji doniesień naukowych. Celem przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową *Motlagh 2022* było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa relugoliksu z degareliksem. Należy podkreślić, że przegląd systematyczny ma kilka istotnych ograniczeń:

- włączono jedynie 4 badania RCT, w tym tylko 1 badanie dla REL i 3 dla DEG;
- dawki DEG w poszczególnych badaniach były różne (80 mg, 160 mg, 480 mg);
- jako wspólne ramię referencyjne wykorzystano zbiorczy komparator – agonistę LHRH. W badaniach stosowano różnych agonistów LHRH, w różnych dawkach, z lub bez antyandrogenów;
- badania były heterogeniczne pod względem populacji i definicji punktów końcowych (w części badań przedstawiono wskaźnik trwałej kastracji a w części skumulowane prawdopodobieństwo trwałej kastracji).

Dodatkowo do niniejszej analizy włączono również 2 przeglądy systematyczne [REDACTED]

- przegląd dla badań RCT opisany w dokumencie [REDACTED]
- przegląd dla badań obserwacyjnych opisany w dokumencie [REDACTED]

Podsumowanie wniosków z przeglądów systematycznych oraz ich pełna ocena krytyczna zostały przedstawione w rozdziałach 14.6 i 14.7.

3.6.1.1.

[Redacted text block]

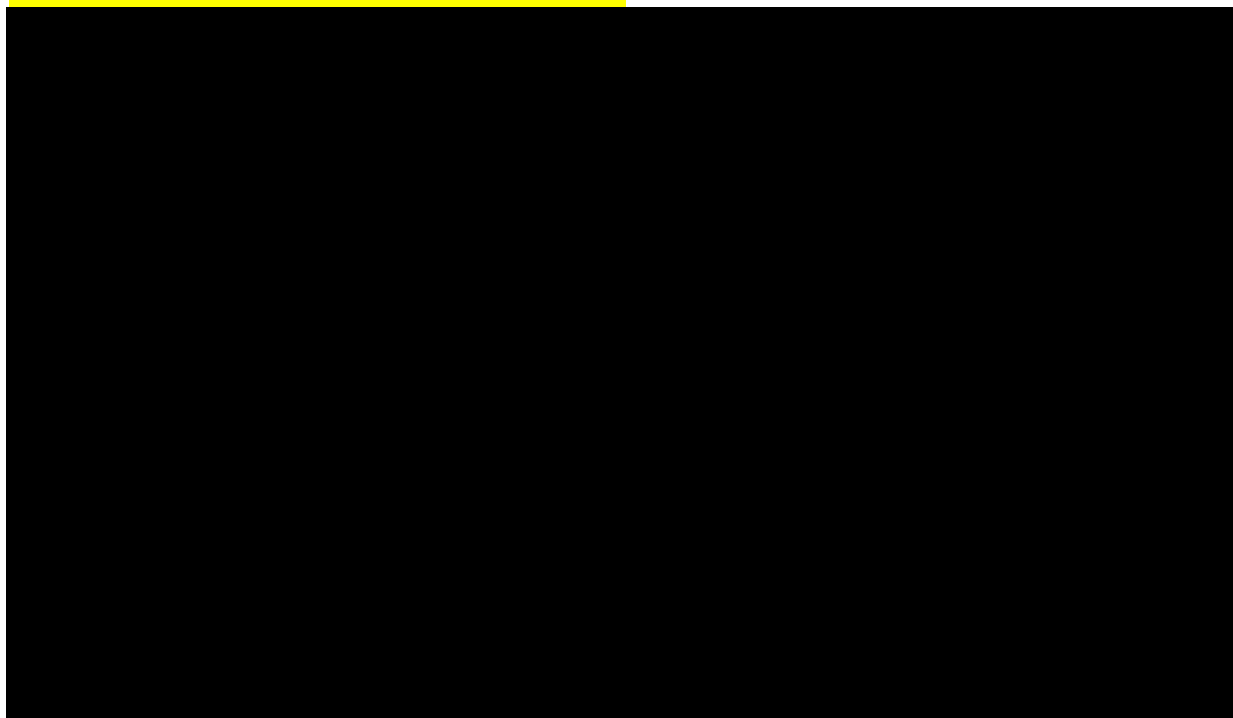
Metodyka

[Redacted text block]

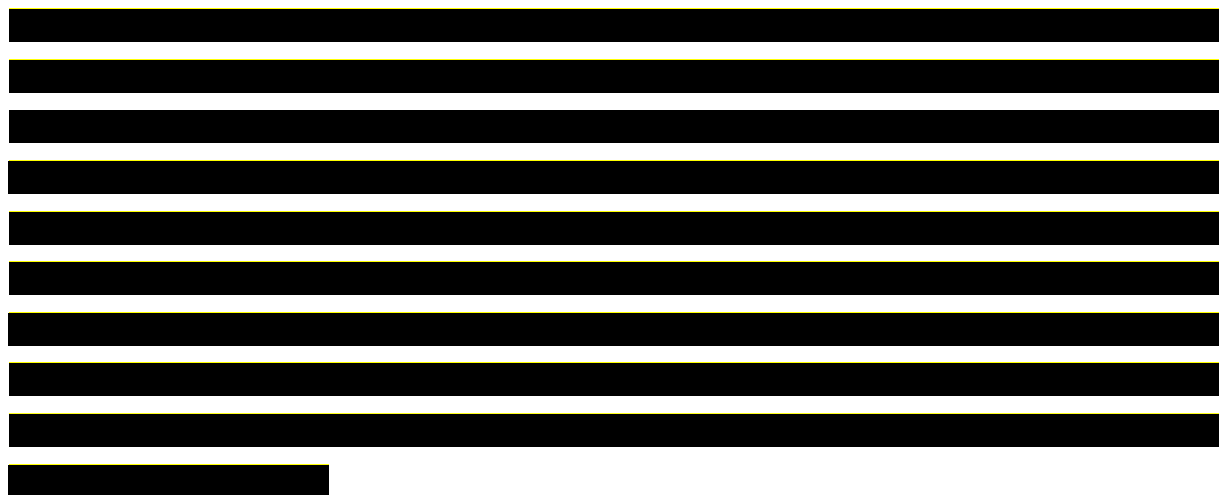
Podsumowanie przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text block]

Tabela 2.



Ocena wykonalności ITC



3.6.1.2. 



[Redacted text block]

Metodyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Podsumowanie przeglądu systematycznego przedstawiono w tabeli poniżej.

[Redacted text block]

Tabela 3.

3.6.2. Badania pierwotne

Do analizy włączono 3 otwarte badania randomizowane:

- badanie **HERO** (publikacja pełnotekstowa *Shore 2020*, dokument *EMA EPAR 2022*, *ab. konf. Tutrone 2022*) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliksu oraz leuproreliny;
- badanie **C27002** (dokument *EMA EPAR 2022*) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliksu oraz leuproreliny;
- badanie **C27003** (publikacja pełnotekstowa *Dearnaley 2020*, dokument *EMA EPAR 2022*) – porównujące skuteczność i bezpieczeństwo relugoliksu oraz degareliksu.

Wnioskowane wskazanie obejmuje dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego. O zaawansowanym raku gruczołu krokowego mówimy wówczas, gdy rak prostaty rozprzestrzenia się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:

- miejscowo zaawansowany rak, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała (choroba N1);

- rak z przerzutami, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca (choroba M1);
- nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022].

Wnioskowane wskazanie nie jest zatem ograniczone do specyficznej podgrupy chorych, a może obejmować kilka stanów klinicznych w tym chorobę miejscową (ograniczoną do narządu), chorobę zaawansowaną miejscowo oraz chorobę z przerzutami.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do niniejszej analizy ze szczególnym uwzględnieniem opisu populacji włączonych do w/w badań.

Zgodność populacji i interwencji docelowej z badaniami pierwotnymi:

- w badaniu *HERO* populacja była zgodna z wnioskowanym wskazaniem, dawka interwencji badanej (REL) była zgodna z zapisami ChPL, a dawka komparatora (LEU) była zgodna z zapisami ChPL (22,5 mg) w przypadku większości chorych. Wskazano, że chorzy z Japonii i Tajwanu otrzymali dawkę 11,25 mg, jednakże zasadniczo nie wpływa to na wnioskowanie – wyniki analizy podgrup nie wykazały rozbieżności w wynikach, równocześnie należy podkreślić, że dawka 11,25 mg jest zatwierdzona do leczenia mężczyzn rasy żółtej. W badaniach podkreśla się bowiem, że różnice rasowe/etniczne zmieniają reakcje na ADT. W związku z tym mężczyźni rasy żółtej wymagają podania mniejszych dawek leku, które są równoważne z dawkami leków w przypadku rasy białej [Poon 2022, Fujii 2008, You 2010]. Należy również zauważyć, że chorzy rasy białej stanowili ponad 2/3 chorych w badaniu;
- w badaniu *C27002* populacja była zgodna z wnioskowanym wskazaniem, dawka interwencji badanej (REL) była częściowo zgodna z zapisami ChPL – zgodnie z zapisami ChPL dawka nasycająca podawana w 1. dniu terapii powinna wynosić 360 mg, natomiast w badaniu wynosiła 320 mg. Należy zauważyć, że w kolejnych dniach dawka wynosząca 120 mg/dobę była zgodna z ChPL więc różnica dawki w 1. dniu nie powinna mieć istotnego wpływu na wnioskowanie. Dawka komparatora (LEU) była zgodna z zapisami ChPL;
- w badaniu *C27003* populacja była zawężona względem wnioskowanego wskazania – obejmowała wyłącznie chorych z rakiem prostaty ograniczonym do narządu będących w grupie średniego ryzyka i kwalifikujący się do 6-miesięcznej neoadiuwantowej lub adjuwantowej ADT w skojarzeniu z RT. Dawka interwencji badanej (REL) była częściowo zgodna z zapisami ChPL – zgodnie z zapisami ChPL dawka nasycająca podawana w 1.

dniu terapii powinna wynosić 360 mg, natomiast w badaniu wynosiła 320 mg. Należy zauważyć że w kolejnych dniach dawka wynosząca 120 mg/dobę była zgodna z ChPL więc różnica dawki w 1. dniu nie powinna mieć istotnego wpływu na wyniki. Dawka komparatora (DEG) była zgodna z zapisami ChPL.

Badanie HERO

Badanie *HERO* to randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, badanie kliniczne fazy III, prowadzone z udziałem dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego.

Do badania włączano chorych niebędących kandydatami do wykonania zabiegu chirurgicznego lub radioterapii zastosowanych z intencją wyleczenia, którzy w opinii badacza wymagali co najmniej rocznej ciągłej terapii ADT. Chorzy musieli ponadto spełnić jedno z 3 głównych kryteriów włączenia:

- biochemiczny lub kliniczny nawrót, po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia, takiej jak operacja, radioterapia, krioterapia lub ultradźwięki wysokiej częstotliwości, i nie byli kandydatami do operacji ratunkowej; lub
- nowo rozpoznany nowotwór hormonozależny z przerzutami; lub
- nowotwór miejscowo zaawansowany w przypadku małego prawdopodobieństwa, wyleczenia przy zastosowaniu jako pierwszej interwencji zabiegu chirurgicznego lub radioterapii.

W badaniu *HERO* populację zdefiniowano również na podstawie klasyfikacji TNM, gdzie chorobę miejscową (ograniczoną do narządu) oznaczono jako T1/2, N0, M0, chorobę zaawansowaną miejscowo (z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych) oznaczono jako T3/4, NX, M0 lub T3/4, N1, M0 lub dowolny T, N1, M0, a chorobę z przerzutami jako dowolny T, dowolny N, M1 (obecność przerzutów odległych).

Do badania włączono 930 chorych, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy stosującej REL lub do grupy stosującej LEU. W badaniu przydzielenie chorych do grup odbywało się z uwzględnieniem czynników stratyfikujących, tj. regionu geograficznego (Ameryka Północna i Południowa vs Europa vs region Azji i reszta świata), obecności choroby przerzutowej M1 (obecna vs nieobecna) oraz wieku (≤ 75 r.ż. vs > 75 r.ż.).

Obie grupy chorych były odpowiednio zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 72 lata (zakres: 48; 91 lat)

w grupie leczonej REL i 71 lat (zakres: 47; 97 lat) w grupie leczonej LEU. Chorzy w wieku ≤ 75 r.ż. stanowili ok. 71% wszystkich chorych w obu grupach. U przeważającej części (ok. 88%) chorych w obu grupach stwierdzono sprawność prawidłową (wynik 0 wg ECOG). Równocześnie znaczną część populacji stanowili chorzy będący w grupie średniego i wysokiego ryzyka, tj. z wynikiem ≥ 7 wg skali Gleasona – wynik 7 zgłoszono w przypadku ok. 38% chorych w grupie REL i ok. 40% chorych w grupie LEU, a wynik 8-10 u ok. 43% chorych w grupie REL i ok. 44% chorych w grupie LEU. Chorobę przerzutową stwierdzono u niemal co trzeciego chorego (ok. 32% chorych w obu grupach). Część chorych przed rozpoczęciem udziału w badaniu stosowała ADT – 13% chorych w grupie REL i ok. 10% chorych w grupie LEU, otrzymała radioterapię – ok. 31% chorych w grupie REL i ok. 30% chorych w grupie LEU lub przeszła prostatektomię – ok. 39% chorych w grupie REL i ok. 41% chorych w grupie LEU.

Interwencję badaną stanowił relugoliks stosowany raz dziennie w dawce 120 mg p.o. podawany po jednorazowej dawce nasycającej (360 mg). Z kolei interwencję kontrolną stanowiła leuprorelina podawana podskórnie lub domięśniowo co 3 miesiące w dawce 22,5 mg, lub, w przypadku Japonii i Tajwanu, w dawce 11,25 mg.

Większość chorych w krajach rozwiniętych poddawana jest kastracji medycznej, a nie chirurgicznej, przy czym podstawą kastracji medycznej są obecnie agonści GnRH. Należy zauważyć, że stosowanie analogów LHRH prowadzi bezpośrednio do zwiększenia uwalniania LH i FSH, co przyczynia się do zwiększenia produkcji testosteronu (zjawiska *flare-up* i związanego z nim, nasilenia objawów klinicznych), pojawiającego się po upływie 2-3 dni od pierwszego podania leku i utrzymującego się od 1 do 3 tygodni. W związku z tym w celu opanowania zaostrzenia choroby, zalecane jest jednoczesne stosowanie antyandrogenów. Równocześnie zjawiska *flare-up* nie obserwuje się w przypadku antagonistów GnRH, które mają inny mechanizm działania. Wytyczne kliniczne zalecają stosowanie antyandrogenów razem z agonistami LHRH, natomiast nie ma potrzeby ich stosowania w przypadku antagonistów LHRH. W badaniu *HERO* stosowanie antyandrogenów było zgodne z aktualną praktyką – chorzy w grupie REL nie otrzymywali antyandrogenów, a chorzy w grupie LEU mogli przyjmować antyandrogeny (bikalutamid, flutamid lub nilutamid) przez pierwsze 4 tygodnie lub dłużej, jeśli było to wskazane w opinii badacza i/lub zgodnie ze wskazaniami stanu chorobowego. Wytyczne kliniczne wskazują ponadto, że w zależności od stanu klinicznego chorego, ADT można stosować w skojarzeniu z radioterapią lub leczeniem systemowym (szczegóły dotyczące zaleceń opisano szczegółowo w *Analizie problemu decyzyjnego*). Również w badaniu *HERO* jeśli było to wskazane, w przypadku wystąpienia progresji, chorzy

mogli otrzymać systemową terapię przeciwnowotworową i/lub radioterapię zgodnie z zaleceniami lekarza.

Należy zwrócić uwagę, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi, zależnie od stanu klinicznego chorego, ADT można stosować w monoterapii lub w terapii skojarzonej z innymi terapiami. Należy jednak podkreślić, że rodzaj terapii, z którą stosowane jest ADT w skojarzeniu nie ma zasadniczego znaczenia dla analizowanego problemu decyzyjnego. Kluczowy jest rodzaj ADT jakie zostanie zastosowane u danego chorego. W związku z powyższym analiza dotyczy określenia różnicy w efekcie zdrowotnym pomiędzy różnymi rodzajami ADT.

Badanie C27002

Badanie C27002 to randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, badanie kliniczne fazy II, prowadzone z udziałem dorosłych chorych z zaawansowaną postacią raka gruczołu krokowego.

Do badania włączano chorych kwalifikujących się do terapii ADT, którzy musieli ponadto spełnić jedno z 3 głównych kryteriów włączenia:

- biochemiczny lub kliniczny nawrót, po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia; lub
- nowo rozpoznany nowotwór z przerzutami; lub
- nowotwór miejscowo zaawansowany nienadający się do leczenia podstawowego.

Do badania włączono 134 chorych, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:2:1 odpowiednio do grupy stosującej REL w dawce 80 mg (ramię nieuwzględnione w analizie – dawka niezgodna z ChPL), REL w dawce 120 mg lub do grupy stosującej LEU. Średni wiek chorych w momencie randomizacji wynosił w grupie REL (obie dawki) 72,2 lat , natomiast w grupie LEU wynosił 68,3 lat.

Badanie nie zostało opublikowane w pełnym tekście, dlatego też szczegółowe dane dotyczące populacji i interwencji nie są dostępne. W związku z ograniczeniami, wyniki badania C27002 zostały przedstawione wyłącznie w załączniku i stanowią uzupełnienie niniejszej analizy. Porównanie REL vs LEU oparto o wysokiej jakości badanie *HERO*.

Badanie C27003

Badanie C27003 to randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, badanie kliniczne fazy II, prowadzone z udziałem dorosłych chorych z rozpoznany gruczolakorakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu, będących w grupie średniego ryzyka (T2b-T2c lub wynik Gleasona 7 lub PSA 10-20 ng/ml). Do badania włączano chorych kwalifikujących się do 6-miesięcznej neoadiuwantowej lub adjuwantowej ADT w skojarzeniu z radioterapią.

Do badania włączono 103 chorych, którzy zostali zrandomizowani w stosunku 3:2 odpowiednio do grupy stosującej REL lub do grupy stosującej DEG. Randomizację przeprowadzono bez stratyfikacji.

Obie grupy chorych były odpowiednio zrównoważone pod względem charakterystyki demograficznej. Mediana wieku w momencie randomizacji wynosiła 71 lat (zakres: 67; 73 lat) w grupie leczonej REL i 70,5 roku (zakres: 67; 75 lat) w grupie leczonej DEG. U przeważającej części chorych w obu grupach stwierdzono sprawność prawidłową (wynik 0 wg ECOG) – ok. 92% chorych w grupie REL i ok. 87 % chorych w grupie DEG. Znaczną część populacji stanowili chorzy z wynikiem 7 wg skali Gleasona – wynik ten zgłoszono w przypadku ok. 62% chorych w grupie REL i ok. 68% chorych w grupie DEG, wynik 8-9 wg skali Gleasona zgłoszono natomiast u ok. 11% chorych w grupie REL i ok. 13% chorych w grupie DEG.

Interwencję badaną stanowił relugoliks stosowany raz dziennie w dawce 120 mg p.o. podawany po jednorazowej dawce nasycającej (360 mg). Z kolei interwencję kontrolną stanowił degareliks podawany podskórnie co 4 tygodnie w dawce 80 mg po jednorazowej dawce nasycającej (240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde).

W tabeli poniżej przedstawiono wstępną charakterystykę włączonych badań. Szczegółowa ocena krytyczna każdego badania została przedstawiona w załączniku, rozdział 14.8.

Tabela 4.
Charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
HERO	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: <i>non-inferiority</i> (wymagane przez EMA i FDA) oraz <i>superiority</i>	Jadad: 3/5	48 tygodni + 90 dni obserwacji po zakończeniu leczenia	Chorzy na zaawansowaną postać HSPC, którzy w opinii badacza wymagali co najmniej rocznej ciągłej terapii ADT i nie byli kandydatami do wykonania zabiegu chirurgicznego lub radioterapii zastosowanych z intencją wyleczenia.	Grupa badana: N= 622 Grupa kontrolna: N=308	REL Dawka nasycająca 360 mg p.o. (trzy tabletki) w pierwszym dniu, następnie dawka 120 mg (jedna tabletki) p.o. raz na dobę.	LEU Dawka 22,5 mg w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące (w Japonii i Tajwanie dawka LEU wynosiła 11,25 mg)
C27003	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Jadad: 3/5	24 tygodnie leczenia + 12 tygodni okresu obserwacji po zakończeniu leczenia	Chorzy z rozpoznaniem gruczolakorakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu, będących w grupie średniego ryzyka i kwalifikujący się do 6-miesięcznej neoadiuwantowej lub adjuwantowej ADT w skojarzeniu z RT	Grupa badana: N= 65 Grupa kontrolna: N=38	REL Dawka nasycająca 320 mg p.o. (trzy tabletki) w pierwszym dniu, następnie dawka 120 mg (jedna tabletki) p.o. raz na dobę.	DEG Dawka początkowa: 240 mg podawane jako dwa następujące po sobie wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każde Dawka podtrzymująca – podawanie raz w miesiącu: 80 mg podawane jako jedno wstrzyknięcie podskórne
						Uwagi: Chorzy w ramieniu LEU mogli otrzymać antyandrogeny, by zapobiec zaostrzeniu choroby, podejście to jest zgodne z aktualną praktyką kliniczną. Szczegółowe informacje dotyczące leczenia wspomagającego opisano w załączniku 14.8.1	
						Uwagi: Zgodnie z zapisami ChPL dawka nasycająca podawana w 1. dniu terapii powinna wynosić 360 mg, natomiast w badaniu wynosiła 320 mg. Należy zauważyć że w kolejnych dniach dawka była zgodna z ChPL więc różnica dawki w 1. dniu nie powinna mieć istotnego	

Badanie	Typ badania	Ocena wiarygodności	Okres obserwacji	Populacja	Liczebność populacji	Interwencja	Komparator
						wpływu na wyniki. Szczegółowe informacje dotyczące leczenia wspomagającego opisano w załączniku 14.8.3	
C27002	Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II; Klasyfikacja AOTMiT: IIA; Podejście do testowanej hipotezy: n/d	Jadad: 3/5	48 tygodni	Chorzy na zaawansowaną postać HSPC, którzy kwalifikują się do terapii ADT (w I linii)	Grupa badana REL 120 mg: N= 54 Grupa kontrolna: N=24 Interwencja nieuwzględniona w analizie REL 80 mg: N=56	REL Dawka nasycająca 320 mg p.o. (trzy tabletki) w pierwszym dniu, następnie dawka 120 mg (jedna tabletka) p.o. raz na dobę.	LEU Dawka 22,5 mg w postaci podskórnego wstrzyknięcia co trzy miesiące
						<p>Uwagi: Zgodnie z zapisami ChPL dawka nasycająca podawana w 1. dniu terapii powinna wynosić 360 mg, natomiast w badaniu wynosiła 320 mg. Należy zauważyć że w kolejnych dniach dawka była zgodna z ChPL więc różnica dawki w 1. dniu nie powinna mieć istotnego wpływu na wyniki. Nie uwzględniono ramienia REL 80 mg, ponieważ dawka była niezgodna z zapisami ChPL. Szczegółowe informacje dotyczące leczenia wspomagającego opisano w załączniku 14.8.2</p>	

3.6.2.1. Punkty końcowe

W analizie uwzględniono wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe oceniane we włączonych badaniach klinicznych. Szczegółowy opis punktów końcowych, które z poszczególnych badań włączonych do analizy nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie, przedstawiono w rozdziale 14.8. Informację odnośnie sposobu ekstrakcji danych z badań przedstawiono w rozdziale 3.8.

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

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

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

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie HERO	Badanie C27003	Badanie C27002
Skuteczność			
Supresja testosteronu do poziomu kastracyjnego (<50 ng/dl)	<p><u>Szacowane skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dl), w okresie od 1. dnia 5. tygodnia (od 29. dnia) do 1. dnia 49. tygodnia (do 337. dnia) stanowiło w badaniu HERO pierwszorzędowy punkt końcowy.</u></p> <p>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowane hierarchicznie obejmowały dodatkowo skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu (4. dzień w 1. tyg.) oraz skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu (1. dzień w 3. tyg.).</p> <p>Dodatkowo oceniano czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu oraz czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu (<50 ng/dl).</p>	<p><u>Częstość uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu (<50 ng/dl) oceniana między 4. a 24. tygodniem leczenia stanowiła w badaniu C27003 pierwszorzędowy punkt końcowy.</u></p> <p>Dodatkowo oceniano czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu</p>	<p><u>Szacowana częstość uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu (<50 ng/dl) w 48 tyg. stanowiła w badaniu C27002 pierwszorzędowy punkt końcowy.</u></p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu (<50 ng/dl) tym skuteczniejsze leczenie. Im krótszy czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu tym skuteczniejsze leczenie. Im dłuższy czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu tym skuteczniejsze leczenie.</p> <p>Istotność kliniczna: Stężenie testosteronu na poziomie 50 ng/dl (1,7 nmol/l) zostało przyjęte jako standardowy próg kastracyjny, który obowiązuje od ponad 40 lat [Ozyigit 2019, Breul 2017]. Próg ten jest powszechnie akceptowany przez organy regulacyjne w celu zatwierdzenia analogów GnRH w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego i jest również uznany za odpowiedni przez NCCN [Breul 2017].</p>		
Supresja testosteronu do poziomu kastracyjnego (<20 ng/dl)	<p><u>Szacowane skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl w 15. dniu (1. dzień w 3. tyg.) stanowiło w badaniu HERO kluczowy drugorzędowy punkt końcowy testowany hierarchicznie.</u></p> <p>Dodatkowo oceniano czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu (<20 ng/dl).</p>	<p><u>Częstość uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu (<20 ng/dl) leczenia stanowiła w badaniu C27003 dodatkowy punkt końcowy.</u></p>	<p>Nie raportowano.</p>
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość uzyskania kastracyjnego poziomu testosteronu (<20 ng/dl) tym skuteczniejsze leczenie. Im krótszy czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu tym skuteczniejsze leczenie.</p>		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie HERO	Badanie C27003	Badanie C27002
	<p>Istotność kliniczna: Europejskie Towarzystwo Urologiczne (EAU) sugeruje, stężenie testosteronu <20 ng/dl (0,7 nmol/l) również może stanowić odpowiedni wskaźnik wartości granicznej. W przypadku osiągnięcia u chorych kastracyjnego poziomu testosteronu <20 ng/dl, obserwuje się lepsze wyniki w porównaniu do chorych z poziomem <50 ng/dl [Breul 2017].</p>		
Regeneracja testosteronu	<p>Częstość powrotu stężenia testosteronu do poziomu ≥ 280 ng/dl stanowiła w badaniu HERO kluczowy drugorzędowy punkt końcowy testowany hierarchicznie.</p> <p>Dodatkowo oceniano czas do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl oraz skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl.</p>	<p>Częstość powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl stanowiła w badaniu C27003 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Dodatkowo oceniano czas powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl.</p>	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian: krótszy czas do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl po zakończeniu terapii, wpływa na lepszą jakość życia.</p> <p>Istotność kliniczna: niski poziom testosteronu może mieć duży wpływ na jakość życia chorego po terapii. Powrót stężenia testosteronu do normalnego poziomu jest jednym z głównych wyznaczników tego, jak długo utrzymują się działania niepożądane supresji androgenów (tj. uderzenia gorąca, choroby układu krążenia, zespół metaboliczny, zmęczenie, anemia, depresja, utrata libido, dysfunkcja seksualna i osteoporoza). Uważa się, że szybsza regeneracja testosteronu skraca czas trwania tych objawów [Padula 2002]. W związku z powyższym regenerację poziomu testosteronu można uznać za istotny punkt końcowy.</p>		
PSA	<p><u>Częstość występowania odpowiedzi PSA w 15. dniu badania (w 1. dniu 3. tygodnia), z potwierdzeniem w 29. dniu,</u> stanowiła w badaniu HERO kluczowy drugorzędowy punkt końcowy testowany hierarchicznie. Odpowiedź PSA zdefiniowano jako zmniejszenie poziomu PSA o $>50\%$</p> <p>Dodatkowo oceniano częstość występowania odpowiedzi PSA w 15. dniu i częstość występowania odpowiedzi PSA w 29. dniu.</p> <p><u>Czas do progresji PSA był dodatkowym drugorzędnym punktem końcowym skuteczności, który nie został poddany testowaniu hierarchicznemu.</u></p> <p>Ten punkt końcowy definiowano zgodnie z wytycznymi <i>Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3</i> jako wzrost PSA o $\geq 25\%$ i ≥ 2 ng/ml lub więcej powyżej nadiru podczas pierwszego pomiaru z potwierdzeniem wyniku przez drugi pomiar PSA co najmniej 3 tygodnie po pierwszym wyniku. W przypadku chorych bez spadku PSA od wartości wyjściowej, wzrost PSA o $\geq 25\%$ i 2 ng/ml od wartości wyjściowej po 12 tygodniach uznawano za progresję PSA.</p>	<p>Odpowiedź PSA stanowiła w badaniu C27003 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Odpowiedź PSA zdefiniowano jako zmniejszenie poziomu PSA o $\geq 50\%$ oraz jako zmniejszenie poziomu PSA o $\geq 90\%$.</p> <p>W badaniu oceniano częstość występowania odpowiedzi PSA, średnią zmianę PSA oraz nadir PSA.</p>	Nie raportowano.

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie HERO	Badanie C27003	Badanie C27002
	<p>Kierunek zmian: im częstsza redukcja PSA i im niższy poziom PSA, tym lepsza skuteczność leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: PSA jest biomarkerem surowicy, który można łatwo zmierzyć, przy czym wykazano, że zmiany jego poziomu korelują z OS. Zmiany PSA są zazwyczaj oceniane przez porównanie ciągłej zmiany PSA z określonym progiem. Na podstawie badań retrospektywnych, które wykazały, że wiązało się to z wydłużeniem przeżycia, zalecono zmniejszenie PSA o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowych [Grayling 2022]. Nadir PSA definiuje najniższe stężenie PSA podczas ADT. Stężenie przekraczające 0,2 ng/ml jest najszerszym przyjętym kryterium zwiększonego ryzyka progresji, śmiertelności (związanej z rakiem stercza i całkowitej). Podczas ADT osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu bez uzyskania oczekiwanego nadir PSA może odzwierciedlać niezadowolającą odpowiedź na leczenie i sugeruje konieczność jego modyfikacji. Należy podkreślić, że wzrost stężenia PSA po osiągnięciu nadiru PSA jest często pierwszym sygnałem wskazującym na rozwój CRPC, jeszcze przed objawami klinicznymi [Crawford 2013].</p> <p>Progresja choroby w zaawansowanym raku prostaty jest zwykle identyfikowana m.in. przez wzrost antygenu specyficznego dla prostaty (PSA), im dłuższy czas do progresji PSA tym skuteczniejsze leczenie jest więc istotny klinicznie punkt końcowy [Becker 2019].</p>		
Stężenie FSH i/lub LH	<p><u>Zmiana stężenia FSH w 1 dniu 25 tygodnia</u> względem wartości początkowej stanowiła w badaniu HERO kluczowy drugorzędowy punkt końcowy testowany hierarchicznie. Zakres uznany za wartości prawidłowe dla osób dorosłych stanowił od 1,5 do 12,4 IU/l.</p> <p>Dodatkowo obserwowano średnie stężenie FSH i LH w czasie trwania badania.</p>	<p>Obserwacja stężenia FSH i LH stanowiła w badaniu C27003 drugorzędowy punkt końcowy.</p>	<p>Nie raportowano.</p>
	<p>Kierunek zmian: Zarówno LH, jak i FSH są całkowicie tłumione podczas leczenia antagonistami LHRH, podczas gdy leczenie agonistami GnRH bezpośrednio po podaniu prowadzi do zwiększenia uwalniania LH i FSH, a tym samym zwiększenia produkcji testosteronu.</p> <p>Istotność kliniczna: Analogi LHRH bezpośrednio po podaniu prowadzą do zwiększenia uwalniania LH i FSH, co przyczynia się do zwiększenia produkcji testosteronu (zjawiska <i>flare-up</i>) pojawiającego się po upływie 2-3 dni od pierwszego podania leku i utrzymującego się ok. tygodnia. Dalsze stosowanie analogu (agonisty) LHRH prowadzi do wyczerpania czynności (<i>down-regulation</i>) receptorów LHRH, co skutkuje ograniczeniem wydzielania LH i FSH i tym samym powoduje zmniejszeniem produkcji testosteronu [Borówka 2011]. FSH może bezpośrednio stymulować wzrost raka gruczołu krokowego niezależnego od androgenów, kontrola stężenia jest więc istotnym punktem końcowym w badaniach klinicznych dotyczących raka gruczołu krokowego [Oduwale 2021].</p>		
	<p><u>Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację</u> stanowił w badaniu HERO kluczowy drugorzędowy punkt końcowy. Ocenę przeprowadzano podczas 48 tygodni leczenia u chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami, jak i u wszystkich chorych włączonych do analizy końcowej.</p> <p>Dodatkowo oceniano szacowane przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację.</p>	<p>Nie raportowano.</p>	<p>Nie raportowano.</p>

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie HERO	Badanie C27003	Badanie C27002
Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację ⁹	<p>Kierunek zmian: im dłuższy czas przeżycia wolnego od oporności na kastrację oraz im większy szacowany odsetek chorych wolnych od wystąpienia oporności na kastrację, tym lepsza skuteczność leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację jest ważnym wskaźnikiem postępu choroby. Należy podkreślić, że oporność na kastrację często stwierdza się u chorych z chorobą przerzutową [EMA EPAR 2022]. Czas do rozpoznania opornego na kastrację raka gruczołu krokowego od rozpoczęcia ADT jest oceniany jako czynnik predykcyjny wrażliwości na leki i może odnosić się do różnicy w wynikach dotyczących przeżycia specyficznego dla raka [Hakozaki 2022].</p>		
Objętość prostaty	Nie raportowano.	Objętość prostaty w 8.-12. tygodniu po zakończeniu leczenia stanowiła w badaniu C27003 drugorzędowy punkt końcowy. Objętość gruczołu krokowego mierzono za pomocą ultrasonografii przezodbytniczej lub rezonansu magnetycznego.	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian: zmniejszenie objętości prostaty świadczy o skuteczności leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: nie odnaleziono informacji jaką zmianę należy uznać za istotną klinicznie. U mężczyzn poniżej 50. roku życia przeciętne wymiary prostaty podane w milimetrach to 44x32x38, a przeciętna objętość gruczołu to 28 cm³, natomiast po 60. roku życia przeciętne wymiary to 47x34x41 mm, a objętość to 35 cm³. Powiększenie prostaty prowadzi do wystąpienia zaburzeń ze strony układu moczowego, w tym zaburzeń w oddawaniu moczu. Zmniejszenie objętości prostaty prowadzi do złagodzenia objawów zaburzeń układu moczowego [Drabczyk 2022].</p>		
Przeżycie całkowite	Przeżycie całkowite (OS) stanowiło <u>eksploracyjny punkt końcowy</u> . OS zdefiniowano jako czas od randomizacji do daty zgonu chorego przed datą odcięcia danych. W badaniu przedstawiono estymowane prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego.	Nie raportowano.	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian: im wyższa częstość występowania zgonów tym mniejsza skuteczność leczenia.</p> <p>Istotność kliniczna: Czas przeżycia całkowitego, to jeden z najbardziej znaczących, istotnych klinicznie punktów końcowych w badaniach RCT dotyczących chorób nowotworowych. Można go łatwo i precyzyjnie zmierzyć. Opiera się na obiektywnej i ilościowej ocenie. W celu oceny</p>		

⁹ Ten punkt końcowy był oceniany w czasie analizy końcowej (nie przeprowadzono oceny w ramach analizy pierwotnej)

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie HERO	Badanie C27003	Badanie C27002
	OS potrzebne jest jednak włączenie większej populacji badanej, a także dłuższy okres obserwacji. Ponadto, stosowanie dodatkowych terapii przeciwnowotworowych przez chorych może stanowić czynnik zakłócający w jego ocenie [FDA 2018].		
Jakość życia	<p>Ocena jakości życia stanowiła w badaniu HERO dodatkowy drugorzędowy punkt końcowy (nie uwzględniony w testowaniu hierarchicznym).</p> <p>Jakość życia oceniano w oparciu o wyniki zgłaszane przez chorych za pomocą 3 kwestionariuszy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 – skala oceniająca ogólny stan zdrowia; • EORTC QLQ-PR25 – skala oceniająca aktywność seksualną oraz objawy związane z leczeniem hormonalnym; • EuroQoL EQ-5D-5L – skala oceniająca ogólny stan zdrowia. 	<p>Ocena jakości życia stanowiła w badaniu C27003 drugorzędowy punkt końcowy.</p> <p>Jakość życia oceniano w oparciu o wyniki zgłaszane przez chorych za pomocą 3 kwestionariuszy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30; • EORTC QLQ-PR25; • skala oceniająca starzenie się mężczyzn. 	Nie raportowano.
	<p>Kierunek zmian:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EORTC QLQ-C30 – wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, $\Delta >0$ oznacza poprawę, a tym samym skuteczniejsze leczenie; • aktywność seksualna wg EORTC QLQ-PR25 – wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, $\Delta >0$ oznacza poprawę, a tym samym skuteczniejsze leczenie; • objawy związane z leczeniem hormonalnym wg EORTC QLQ-PR25 – wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia, $\Delta >0$ oznacza pogorszenie; • skala oceniająca starzenie się mężczyzn.– wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia, $\Delta >0$ oznacza pogorszenie; • EuroQoL EQ-5D-5L wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia, a tym samym skuteczniejsze leczenie. <p>Istotność kliniczna: w przypadku EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-PR25 proponuje się aby różnicę ≥ 10 pkt w skali od 0 do 100 pkt uznać za różnicę istotną klinicznie, różnicę >20 pkt za szczególnie istotną, natomiast różnicę 5 punktów traktować jedynie jako możliwy kierunek zmian, tj. poprawa lub pogorszenie [Jurys 2022]. Nie odnaleziono MCID dla skali AMS, jednakże jest to wartościowe, wystandaryzowane narzędzie, stosowane na całym świecie w ocenie jakości życia [Heinemann 2003].</p>		
Profil bezpieczeństwa			
Bezpieczeństwo	<p>Według Cochrane Handbook [Higgins 2022] terminologia stosowana do opisu działań/zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (dobra praktyka kliniczna) zdarzenie czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane.</p> <p>Związek z badanym lekiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niezwiązane – zdarzenie niepożądane w oczywisty sposób niezwiązane z lekiem; • związek mało prawdopodobny – zdarzenie niepożądane jest w wątpliwy sposób związane z lekiem; • możliwie związane – zdarzenie niepożądane może być związane z lekiem; 		

Punkt końcowy	Definicja		
	Badanie HERO	Badanie C27003	Badanie C27002
	<ul style="list-style-type: none"> prawdopodobnie związane – zdarzenie niepożądane jest prawdopodobnie związane z lekiem; definitywnie związane – działanie niepożądane jest w oczywisty sposób związane z lekiem. <p>Stopnie nasilenia zdarzeń niepożądanych (ang. severity):</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. – łagodny (brak objawów lub łagodne objawy, kliniczna lub diagnostyczna obserwacja, obserwowane jedynie przez lekarza lub diagnostę, leczenie nie jest wskazane); 2. – umiarkowany (ograniczające codzienną aktywność (adekwatnie do wieku), wymagające minimalnego, miejscowego lub nieinwazyjnego leczenia); 3. – ciężki (klinicznie istotne, ale nie bezpośrednio zagrażające życiu; wskazana jest hospitalizacja lub przedłużenie hospitalizacji; upośledzające, ograniczające samodzielność i angażowanie się w codzienne czynności); 4. – zagrażający życiu (wskazana jest natychmiastowa opieka medyczna); 5. – śmiertelny. <p>Nasilenie zdarzeń niepożądanych (ang. seriousness) definiowane jest na podstawie m.in. oceny chorego lub lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none"> ciężkie (prowadzące do zgonu, zagrażające życiu, prowadzące do hospitalizacji chorego lub wydłużenia hospitalizacji, prowadzące do trwałej lub znaczącej niepełnosprawności, wady wrodzone); umiarkowane; łagodne. <p>Kierunek zmian: Wzrost liczby zdarzeń/działań niepożądanych jest odwrotnie proporcjonalny do bezpieczeństwa stosowania danego leku.</p> <p>Istotność kliniczna: Istotne klinicznie są zdarzenia/działania niepożądane ciężkie oraz o co najmniej 3. stopniu nasilenia [CTCAE 2017].</p>		

3.7. Ocena homogeniczności

W ramach niniejszej analizy nie wykonywano metaanaliz oraz porównań pośrednich, ze względu na znaczne ograniczenia badania C27002 oraz różnice w metodologii. Uznano, iż ocena homogeniczności nie jest wymagana.

3.8. Ekstrakcja danych

Ekstrakcja danych z badań została przeprowadzona przez 2 ze wskazanych analityków ([REDACTED]) według następujących zasad:

- ekstrahowano wyniki odnoszące się do efektów zdrowotnych wskazanych w *Analizie problemu decyzyjnego* [APD Orgovyx®] i spełniających kryteria włączenia zdefiniowane w rozdziale 3.5;
- ekstrakcja odbywała się do standardowych tabel wynikowych, opracowanych oddzielnie dla danych dychotomicznych i ciągłych (wzory tabel przedstawiono w załączniku 14.11);
- jako nadrzędne źródło danych dla badania HERO traktowano publikację pełnotekstową *Shore 2020*, a następnie dane z *EMA EPAR 2022*. Z kolei dane pochodzące z materiałów konferencyjnych traktowano jako źródło o niższej wiarygodności (w sytuacji rozbieżności wyników, ekstrahowano wynik ze źródła nadrzędnego);
- jako nadrzędne źródło danych dla badania C27003 traktowano publikację pełnotekstową *Dearnaley 2020*, a następnie dane z *EMA EPAR 2022*;
- jako nadrzędne źródło danych dla badania C27002 traktowano dokument *EMA EPAR 2022*;
- w przypadku punktów końcowych, dla których przeprowadzono wnioskowanie statystyczne, istotność statystyczną (IS) dla różnicy między grupami określono na podstawie p-wartości wskazanej przez autorów;
- w przypadku punktów końcowych, dla których nie przeprowadzono wnioskowania IS, odstąpiono od interpretacji istotności statystycznej w oparciu o przedział ufności czy nominalną wartość p;
- nie odczytywano danych z wykresów;
- nie ekstrahowano danych dotyczących analiz wrażliwości;
- analizę podgrup dla pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności ekstrahowano wyłącznie z materiałów pełnotekstowych (*Shore 2020* lub *EMA EPAR 2022*);

- w przypadku badania C27002 ekstrahowano jedynie wyniki dla dawki REL zgodnej z *Charakterystyką Produktu Leczniczego*, tj. 120 mg;
- w przypadku zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) przedstawionych w dokumencie *EMA EPAR 2022*, ekstrahowano jedynie te, które raportowano u chorych z częstością $\geq 2\%$, jedynie w przypadku zdarzeń niepożądanych MACE (zdarzenia istotne z klinicznego punktu widzenia) przedstawiono wszystkie wyniki zawarte w dokumencie *EMA EPAR 2022*;
- nie ekstrahowano danych przedstawionych dla analiz *post-hoc*;
- nie ekstrahowano wyników dotyczących parametrów życiowych oraz wyników podanych jako wartości parametrów;
- nie ekstrahowano wyników bezpieczeństwa przedstawionych w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na dane demograficzne tj. wiek, rasę lub etniczność oraz ze względu na czynniki ryzyka.

Informacje zamieszczone na stronie www.clinicaltrials.gov cechuje niższa wiarygodność niż recenzowane publikacje pełnotekstowe, w oparciu, o które przedstawiono wyniki dot. jakości życia z badania *HERO* (dokument *EMA EPAR 2022*). Do analizy klinicznej włączane były publikacje spełniające kryteria zdefiniowane zgodnie ze schematem PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego. Zgodnie z PICOS w przypadku baz dodatkowych do analizy włączano wyłącznie dane dotyczące dodatkowej oceny bezpieczeństwa analizowanej interwencji. Jednak wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji w odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r., dla badania *HERO* przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dotyczących jakości życia w oparciu o informacje zawarte na stronie www.clinicaltrials.gov.

3.9. Ocena jakości informacji

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Narzędzie zastosowane do przeprowadzenia oceny zostało przedstawione w załączniku, rozdział 14.10.

W związku z opisem sposobu przydziału do grup, utraty chorych oraz prawidłowym przedstawieniem wyników, w badaniach *HERO*, *C27002* i *C27003* ryzyko błędu związanego z losowym przydziałem oraz z wykluczeniem określono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych związanych z oceną punktów końcowych we wszystkich 3 badaniach oceniono jako niskie. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z utajnienia kodu randomizacji oraz związanych z raportowaniem w przypadku badań *HERO* i *C27003* określono jako niskie, natomiast w przypadku badania *C27002* było ono niejasne. Ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających ze znajomości interwencji oceniono jako wysokie ze względu na otwarty charakter badań. Nie zidentyfikowano innych rodzajów błędów.

Szczegóły oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań HERO, C27003 oraz C27002 wg zaleceń Cochrane

Domena	Badanie		
	HERO	C27003	C27002
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)			
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	<p>Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 odpowiednio do grupy REL i LEU. W celu losowego przydzielenia zastosowano interaktywny system odpowiedzi sieciowej (IWRS). Randomizację stratyfikowano według regionu geograficznego (Ameryka Północna i Południowa, Europa oraz region Azji i Pacyfiku), obecności lub braku choroby przerzutowej oraz wieku (≤ 75 i > 75 lat).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:2 odpowiednio do grupy REL i DEG. Chorzy byli randomizowani sekwencyjnie przez ośrodek badawczy. W generowanym komputerowo harmonogramie randomizacji nie zastosowano stratyfikacji.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Chorzy zostali zrandomizowani w stosunku 2:2:1 do jednej z 3 grup, odpowiednio REL 80 mg, REL 120 mg oraz LEU.</p> <p>Randomizację stratyfikowano według ryzyka choroby systemowej (średnie vs wysokie) na podstawie PSA i wyniku Gleasona w badaniu przesiewowym¹⁰.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	<p>Unikalne numery randomizacyjne zostały przypisane chorym za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRS).</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Unikalne numery randomizacyjne zostały przypisane chorym za pomocą scentralizowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/internetowej.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.</p>	<p>Nie odnaleziono informacji na temat utajnienia kodu randomizacji.</p> <p>Ocena ryzyka błędu: niejasne ryzyko błędu¹¹</p>

¹⁰ informacja podana w opracowaniu Saad 2021

¹¹ badanie C27002 nie zostało opublikowane w pełnym tekście, w związku z czym informacje na temat tego badania są ograniczone i opierają się głównie o dane opublikowane w dokumencie EMA EPAR 2022. Ocena ryzyka błędu systematycznego jest więc ograniczona i nie można jednoznacznie określić ryzyka błędu wynikającego z selekcji.

Domena	Badanie		
	HERO	C27003	C27002
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)			
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie miało charakter otwarty. Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu.	Badanie miało charakter otwarty. Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu	Badanie miało charakter otwarty. Ocena ryzyka błędu: wysokie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)			
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie miało charakter otwarty. Pierwszorzędowy punkt końcowy był oceniany przez centralną zaślepioną komisję. Brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu czy odpowiedź PSA, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż nie zależą one od subiektywnej oceny chorego. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Badanie miało charakter otwarty. Brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu czy odpowiedź PSA, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż nie zależą one od subiektywnej oceny chorego. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu. Błąd! Nie zdefiniowano zakładki..	Badanie miało charakter otwarty. Brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu czy odpowiedź PSA, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż nie zależą one od subiektywnej oceny chorego. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)			
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego	Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Łącznie z 930 chorych włączonych do badania utracono 91 (9,8%) chorych.	Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. Spośród 103 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 2 chorych	Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono wszystkich zrandomizowanych chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Domena	Badanie		
	HERO	C27003	C27002
głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	(1,9%). Utrata chorych z badania została szczegółowo przedstawiona. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Spośród 134 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 57 chorych (42,5%). Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. reporting bias)			
Wybiórcze raportowanie	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Przedstawiono wszystkie pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu	Przedstawiono dostępne dane dla pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych. Ocena ryzyka błędu: niejasne ryzyko błędu ¹²
Inne rodzaje błędów (ang. other bias)			
Inne źródła błędów	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu.	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu	Brak. Ocena ryzyka błędu: niskie ryzyko błędu

¹² Badanie C27002 nie zostało opublikowane w pełnym tekście, w związku z czym informacje na temat tego badania są ograniczone i opierają się głównie o dane opublikowane w dokumencie EMA EPAR 2022. W analizie przedstawiono dane dla I-rzędowego punktu końcowego (wskaźnik kastracji) oraz głównego II-rzędowego punktu końcowego (profil bezpieczeństwa). W dokumencie EMA EPAR 2022 wskazano, że wyniki pozostałych drugorzędowych punktów końcowych dotyczyły kinetyki testosteronu i PSA i zostały przedstawione w sposób opisowy – zgodnie z kryteriami PICOS punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki nie były uwzględniane w analizie. Ocena ryzyka błędu systematycznego jest jednak ograniczona i nie można jednoznacznie określić ryzyka błędu związanego z raportowaniem.

3.10. Analiza statystyczna i interpretacja wyników

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

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

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

Poniżej przedstawiono podsumowanie opisanych wskaźników i ich interpretację.

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

Tabela 6.
Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje

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

3.10.1. Analiza statystyczna w badaniach włączonych

Badanie HERO

W badaniu HERO populacja uwzględniona w analizach dla pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych obejmowała wszystkich zrandomizowanych chorych, zgodnie z przydzielonym leczeniem, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT) [Shore 2020].

Aby wesprzeć różne wymagania regulacyjne dotyczące oceny korzyści, dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było osiągnięcie i utrzymanie supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym tj. <50 ng/dl, w badaniu konieczne było zastosowanie oceny w oparciu o 2 kryteria:

- kryterium 1. – celem było określenie, czy wskaźnik trwałej kastracji dla REL wynosi $\geq 90\%$. Dolna granica 95% przedziału ufności (CI) powinna wynosić co najmniej 90%,

aby to kryterium było spełnione – kryterium będące wymogiem regulacyjnym FDA, stanowiące kryterium sukcesu badania klinicznego;

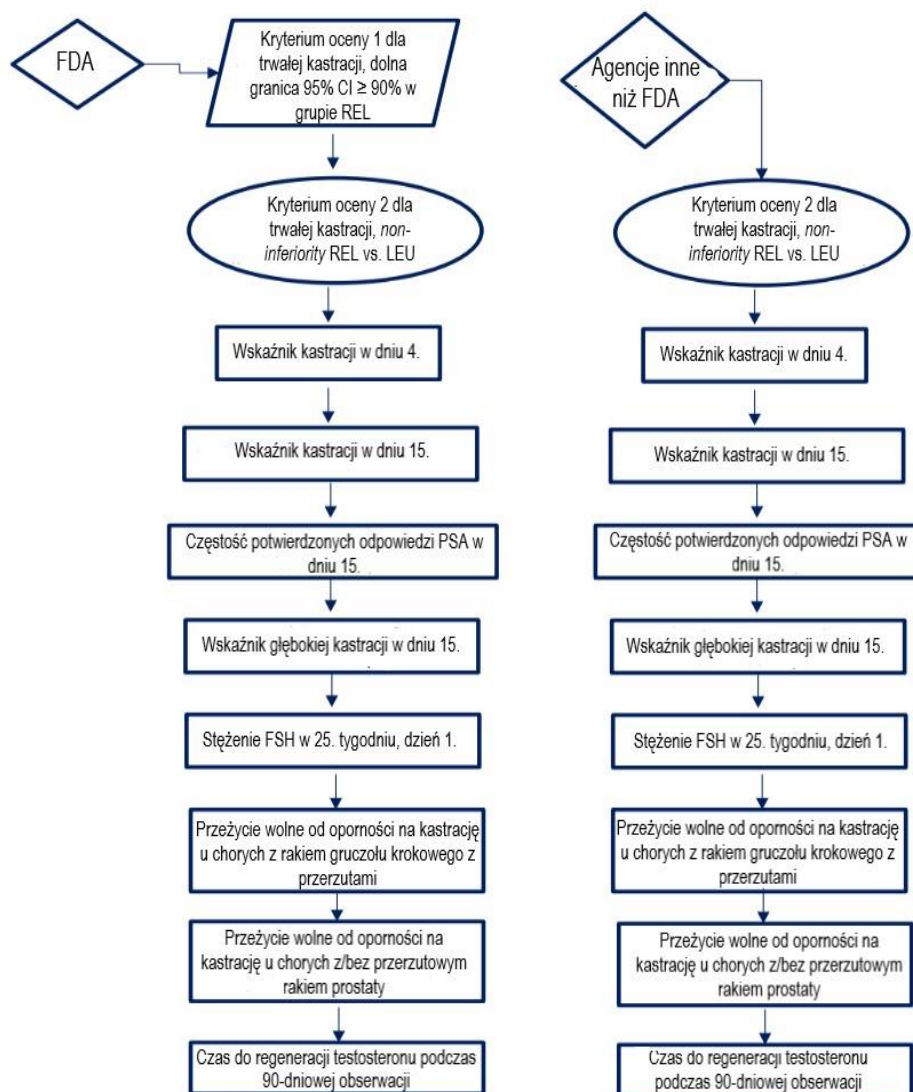
- kryterium 2. – celem było określenie czy REL jest nie gorszy niż LEU, oceniane na podstawie skumulowanego prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu. Dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między dwiema leczonymi grupami powinna być większa lub równa NIM wynoszącemu -10%, aby to kryterium było spełnione – pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności wymagany przez EMA.

Kryteria oceny zostały wstępnie określone w oddzielnych lokalnych planach analiz statystycznych. Dwustronne poziomy błędów I rodzaju dla analiz końcowych były kontrolowane na poziomie 0,05 oddzielnie dla każdej lokalnej analizy [Shore 2020].

Testowanie hipotezy *non-inferiority* wynikało z zapisów regulacyjnych. W przypadku gdy hipoteza *non-inferiority* zostanie potwierdzona, dozwolone jest przeprowadzenie testowania dla hipotezy *superiority*. W dokumencie wydanym przez EMA dotyczącym kwestii, które należy rozważyć w zmianie między testowaniem *superiority* i *non-inferiority*, wskazano, że jeśli przedział ufności dla efektu leczenia leży nie tylko całkowicie powyżej wartości NIM, ale również powyżej zera, to istnieje dowód na wyższość pod względem istotności statystycznej na poziomie 5% ($p < 0,05$). W tym przypadku dopuszczalne jest obliczenie wartości p dla hipotezy *superiority* i ocenienie, czy jest ona wystarczająco niska, aby w przekonujący sposób odrzucić hipotezę o braku różnic. Co więcej w dokumencie EMA wskazano, że nie stwierdza się w tym przypadku błędów wprowadzania bądź symbolizacji danych, prowadzących do powielania się (multiplikowania) błędów, które miałyby wpływ na interpretację, ponieważ pod względem statystycznym, testowanie hipotezy *superiority* jest prostą zamkniętą procedurą testową. Zwykle samo wykazanie korzyści jest wystarczające, pod warunkiem, że profile bezpieczeństwa nowego leku i leku porównawczego są podobne [EMA 2000]. Jak wskazano w planie analizy statystycznej badania HERO testowanie hipotezy *superiority* przeprowadzono użyciu tego samego 95% CI bez korekt krotności. Ta metodologia interpretacji badania *non-inferiority* jako badania *superiority* została uznana za dopuszczalną przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.

Poniżej przedstawiono diagram dotyczący kolejności testowania pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędnych punktów końcowych.

Rysunek 2.
Kolejność testowania pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędnych punktów końcowych w badaniu HERO



Źródło: opracowanie własne na podstawie Shore 2020

Badanie C27003

W badaniu C27003 populacja bezpieczeństwa, zdefiniowana jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawek dowolnego badanego leku, została wykorzystana we wszystkich analizach dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności [Dearnaley 2020].

Należy podkreślić, że badanie C27003 nie zostało zaprojektowane i nie miało mocy statystycznej w celu dokonania formalnego porównania statystycznego REL vs DEG. W badaniu nie przeprowadzono formalnego testowania [EMA EPAR 2022, Dearnaley 2020].

Badanie C27002

Również w przypadku badania C27002 nie przeprowadzono formalnego testowania hipotez dotyczących różnic statystycznych między dwoma dawkami REL oraz REL a LEU. Populacja bezpieczeństwa, zdefiniowana jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę dowolnego badanego leku, została wykorzystana do wszystkich analiz skuteczności i bezpieczeństwa [EMA EPAR 2022].

Interpretacja wyników

Poniżej opisano sposób interpretacji przykładowych parametrów.

W przypadku pozytywnych punktów końcowych (np. odsetek chorych uzyskujących poprawę w zakresie jakości życia w czasie 90 dni), gdy wartość parametru OR jest wyższa niż 1 i jednocześnie przedział ufności nie zawiera 1 wynik wskazuje, na istotną statystycznie różnicę na korzyść interwencji badanej.

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

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

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosiła 7 (95% CI: 4; 34), co oznacza, że należy poddać 7 chorych leczeniu ocenianą interwencją zamiast zastosować leczenie podawane w grupie kontrolnej, aby wystąpił jeden dodatkowy przypadek poprawy jakości życia w czasie do 90 dni. Niska wartość parametru NNT świadczy o dużej sile interwencji.

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

Przykładowo, gdy dla punktu końcowego częstość występowania zdarzenia niepożądanego parametr OR wyniósł 0,38 (95% CI: 0,16; 0,88), oznacza to, że szansa wystąpienia tego

zdarzenia w grupie leczonej ocenianą interwencją stanowi 38% tej szansy w grupie kontrolnej. Na podstawie przedziałów ufności można stwierdzić, że różnica ta jest istotna statystycznie.

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

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

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

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

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

4. Ocena skuteczności REL vs LEU

Analizę skuteczności REL względem LEU przeprowadzono na podstawie randomizowanego otwartego badania *HERO* w populacji dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego, którzy wymagali co najmniej rocznego leczenia za pomocą deprivacji androgenowej i nie byli kandydatami do leczenia chirurgicznego lub radioterapii z zamiarem wyleczenia.

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowy punkt końcowy – skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dl), w okresie od 1. dnia 5. tygodnia do 1. dnia 49. tygodnia;
- kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowane hierarchicznie (punkty końcowe zostały ułożone w hierarchii testowania):
 - skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu (4. dzień w 1. tyg.);
 - skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu (1. dzień w 3. tyg.);
 - odsetek chorych z odpowiedzią w zakresie PSA w 15. dniu i jej potwierdzeniem w 29. dniu (1. dzień w 5. tyg.);
 - skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl w 15. dniu (1. dzień w 3. tyg.);
 - stężenie FSH w 1 dniu 25 tyg.;
 - przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację (CRFS¹⁴);
 - powrót stężenia testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl;
- pozostałe drugorzędowe punkty końcowe, które nie zostały uwzględnione w testowaniu hierarchicznym:
 - odsetek chorych z odpowiedzią PSA w 29. dniu (1. dzień w 5. tyg.);
 - jakość życia (QoL) oceniona na podstawie kwestionariuszy;
- eksploracyjne punkty końcowe:
 - przeżycie całkowite (OS).

¹⁴ CRFS nie był oceniany w pierwotnej analizie, ale był oceniany w czasie analizy końcowej

W dokumencie *EMA EPAR 2022* wskazano, że nie prezentowano wyników dla pozostałych (niekluczowych) drugorzędowych punktów końcowych skuteczności (które nie zostały uwzględnione w testowaniu hierarchicznym), tj.: odsetek chorych ze stężeniem PSA <0,02 ng/ml podczas wizyty w 25. tygodniu i czas do progresji PSA. Uznano bowiem, iż mają one niewielki wpływ, a także niewielką wartość dodaną dla oceny stosunku korzyści do ryzyka. W związku z tym omówiono jedynie wyniki dotyczące jakości życia oraz przeżycia całkowitego.

Analizę przeprowadzono w zmodyfikowanej populacji zgodnej z zamiarem leczenia (mITT). Populację mITT stanowili wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Jeśli nie zostało wskazane inaczej, wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji mITT według leczenia, zgodnie z przydziałem randomizacji (nie według faktycznie otrzymanego leczenia). Populacja mITT jest podstawową populacją wykorzystywaną w ocenie skuteczności.

Szczegóły przedstawiono w poniższych rozdziałach.

4.1. Trwała supresja testosteronu

Pierwszorzędnym punktem końcowym skuteczności było szacowane skumulowane prawdopodobieństwo kastracji medycznej zdefiniowane jako osiągnięcie i utrzymanie supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym tj. <50 ng/dl, w okresie od 1. dnia 5. tygodnia (od 29. dnia) do 1. dnia 49. tygodnia (do 337. dnia).

Aby wesprzeć różne wymagania regulacyjne dotyczące oceny korzyści, w badaniu konieczna była ocena w oparciu o 2 kryteria:

- kryterium 1. – celem było określenie, czy wskaźnik trwałej kastracji dla REL wynosi $\geq 90\%$. Dolna granica 95% przedziału ufności (CI) powinna wynosić co najmniej 90%, aby to kryterium było spełnione – kryterium będące wymogiem regulacyjnym FDA, stanowiące kryterium sukcesu badania klinicznego;
- kryterium 2. – celem było określenie czy REL jest nie gorszy niż LEU, oceniane na podstawie skumulowanego prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu. Dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między dwiema leczonymi grupami powinna być większa lub równa NIM wynoszącemu -10%, aby to kryterium było spełnione – pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności wymagany przez EMA.

4.1.1. Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu

Szacowany odsetek trwałej supresji testosteronu (<50 ng/dl) wyniósł 96,7% (95% CI: **94,9**; 97,9) w grupie REL oraz 88,8% (95% CI: 84,6; 91,8) w grupie LEU. Różnica między grupami wyniosła 7,9%. Kryterium 1 oceny korzyści klinicznych dla REL zostało spełnione (dolna granica 95% CI dla trwałej supresji testosteronu ≥90%).

Dolna granica 95% przedziału ufności (CI) dla różnicy między grupami wyniosła 4,1 %, co oznacza, że była większa niż margines *non-inferiority* (NIM) wynoszący -10%. W związku z powyższym spełniono również kryterium 2 oceny korzyści klinicznych wskazujące, że REL nie jest gorszy niż LEU. Dodatkowo potwierdzono hipotezę *superiority* wykazując statystyczną wyższość REL względem LEU.

Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej. Wykres obrazujący estymowaną częstość występowania stężeń testosteronu <50 ng/dl i <20 ng/dl przedstawiono kolejno w Załączniku 14.1.2 oraz 14.1.3.

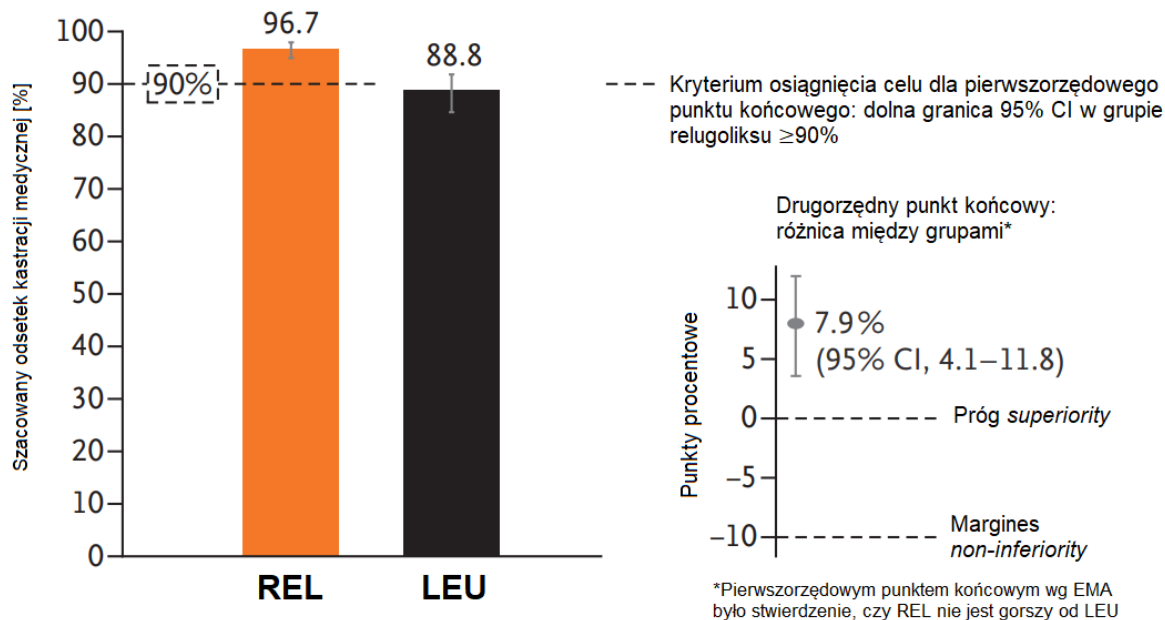
Tabela 7.
Szacowane skumulowane prawdopodobieństwo trwałej supresji testosteronu

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	Hipoteza <i>non-inferiority</i>	Hipoteza <i>superiority</i>
		Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N			
Trwała supresja testosteronu (<50 ng/dl)								
HERO (Shore 2020)	49. tyg.	96,7 (94,9; 97,9)	622	88,8 (84,6; 91,8)	308	7,9 (4,1; 11,8)	TAK*	TAK; p<0,001

*dolna granica 95% przedziału ufności wyniosła 4,1% i była wyższa niż NIM wynoszący -10%, w związku z tym potwierdzono, że REL jest nie gorszy niż LEU

Rysunek 3.

Szacowane skumulowane prawdopodobieństwo trwałej supresji testosteronu



Źródło: Shore 2020

4.1.2. Czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu

Na podstawie krzywych Kaplana-Meiera wykazano, że leczenie REL zmniejszyło ryzyko utraty poziomu kastracyjnego (zwiększenia stężenia testosteronu do poziomu ≥ 50 ng/dl) o ok. 74% w porównaniu do grupy LEU.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

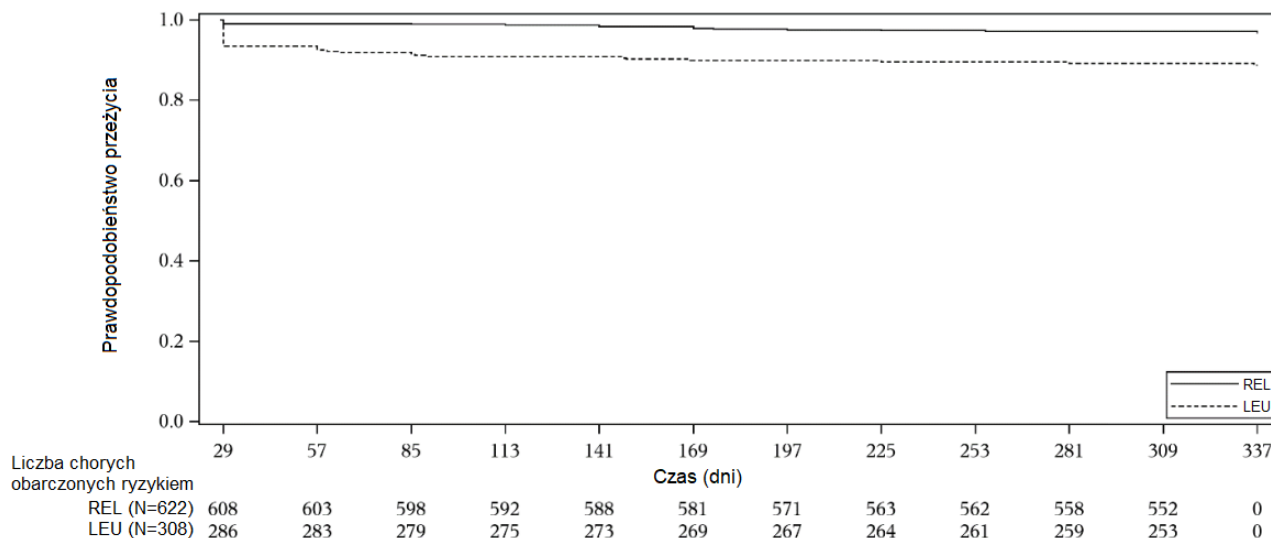
Tabela 8.

Czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		HR (95% CI)	IS
		Mediana	N	Mediana	N		
Czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu							
HERO (EMA EPAR 2022)	49 tyg.	b/d	622	b/d	308	0,2621 (0,1489; 0,4613)	TAK*

*istotność określona na podstawie przedziału ufności

Rysunek 4.
Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu



Źródło: EMA EPAR 2022

4.2. Supresja testosteronu

4.2.1. Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu

Dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych określających szacowany odsetek supresji testosteronu do poziomu: <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu, <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu oraz <20 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu, stwierdzono istotną statystycznie przewagę REL nad LEU (wyższy szacowany odsetek).

Szacowany odsetek supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu w grupie REL był wyższy o 56,0% w porównaniu do LEU. Różnica między grupami przed podaniem dawki w 15. dniu nadal pozostała wyższa w grupie REL o 86,6% w porównaniu z LEU. Szacowany odsetek supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu w grupie REL również był wyższy w porównaniu do LEU o 77,4%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Wykres skumulowanego prawdopodobieństwa supresji testosteronu <50 ng/dl oraz <20 ng/dl w czasie przedstawiono odpowiednio w załączniku 14.1.2 oraz 14.1.3.

Tabela 9.
Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	IS
			Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N		
Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl								
<i>HERO</i> (Shore 2020, EMA EPAR 2022)	Dzień 4.	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu – kluczowy II rzędowy PK	56,0 (52,18; 59,97)	622	0,0 (n/o; n/o)	308	56,04 (n/o; n/o)	TAK p<0,001
	Dzień 15.	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu – kluczowy II rzędowy PK	98,7 (97,56; 99,39)		12,1 (8,88; 16,25)		86,66 (82,91; 90,41)	TAK p<0,001
	Dzień 29.	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 29. dniu	99,36 (98,43; 99,78)		82,35 (77,87; 86,38)		17,01 (12,69; 21,33)	n/o
Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl								
<i>HERO</i> (Shore 2020, EMA EPAR 2022)	Dzień 4.	Prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl w 4. dniu	6,92 (5,18; 9,22)	622	0,00 (n/o; n/o)	308	6,92 (n/o; n/o)	n/o
	Dzień 15.	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu – kluczowy II rzędowy PK	78,4 (75,06; 81,53)		1,0 (0,32; 3,00)		77,41 (73,98; 80,83)	TAK p<0,001

4.2.2. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu

Chorzy w grupie REL znacznie szybciej niż chorzy w grupie LEU osiągnęli stężenie testosteronu na poziomie <50 ng/dl (mediana 4 dni vs 27 dni) oraz <20 ng/dl (mediana 15 dni vs 29 dni).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10.
Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu <50 ng/dl							
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>	49 tyg.	4,0 (n/o; n/o)	622	27,0 (23,0; 28,0)	308	b/d	b/d
Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu <20 ng/dl							
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>	49 tyg.	15,0 (n/o; n/o)	622	29,0 (n/o; n/o)	308	b/d	b/d

*zgodnie ze strategią badania CRFS u wszystkich chorych (z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami lub bez) nie został formalnie przetestowany w końcowej analizie, ponieważ wyniki w podgrupie chorych z przerzutami nie osiągnęły wyższości statystycznej. Ten punkt końcowy został zatem przeanalizowany jako eksploracyjny; nominalne $p=0,8937/0,8671$

4.3. PSA

4.3.1. Częstość występowania odpowiedzi PSA

Odpowiedź w zakresie PSA, zdefiniowano jako redukcję PSA o >50%.

Drugorzędowym kluczowym punktem końcowym była odpowiedź PSA w 15. dniu z potwierdzeniem w 29. dniu. Częstość jej uzyskania była istotnie statystycznie wyższa w grupie REL niż w grupie LEU (ok. 79% vs 20%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11.
Częstość odpowiedzi PSA

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Ocena PSA										
<i>HERO (Shore 2020, EMA EPAR 2022)</i>	Dzień 15.	Odpowiedź PSA* w 15. dniu z potwierdzeniem w 29. dniu – kluczowy II rzędowy PK	494 (79,4)	622	61 (19,8)	308	15,63 (11,11; 21,98)	0,60 (0,54; 0,65)	2 (2; 2)	TAK p<0,001
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>	Dzień 15.	Odpowiedź PSA* w 15. dniu	498 (80,1)		62 (20,1)		15,93 (11,33; 22,41)	0,60 (0,54; 0,65)	n/d	Nie testowano
	Dzień 29.	Odpowiedź PSA* w 29. dniu	588 (94,5)		244 (79,2)		4,54 (2,92; 7,06)	0,15 (0,10; 0,20)	n/d	Nie testowano

*odpowieź PSA zdefiniowano jako zmniejszenie poziomu PSA o >50%

4.3.2.

W odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r. ocenę skuteczności uzupełniono o wyniki dla czasu do progresji PSA (ang. *time to PSA progression*).

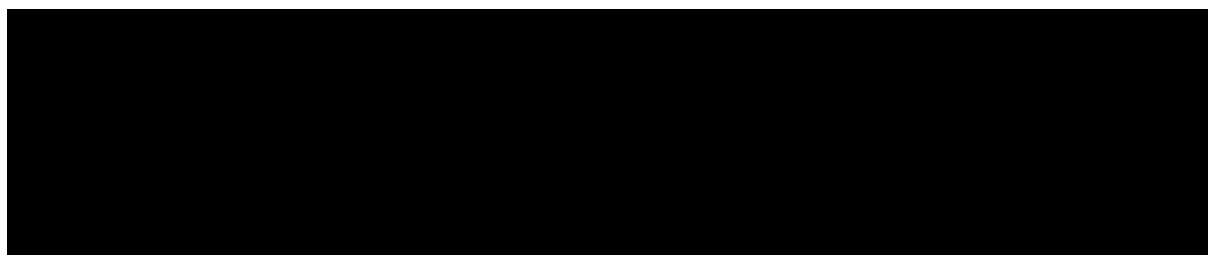
[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 12.

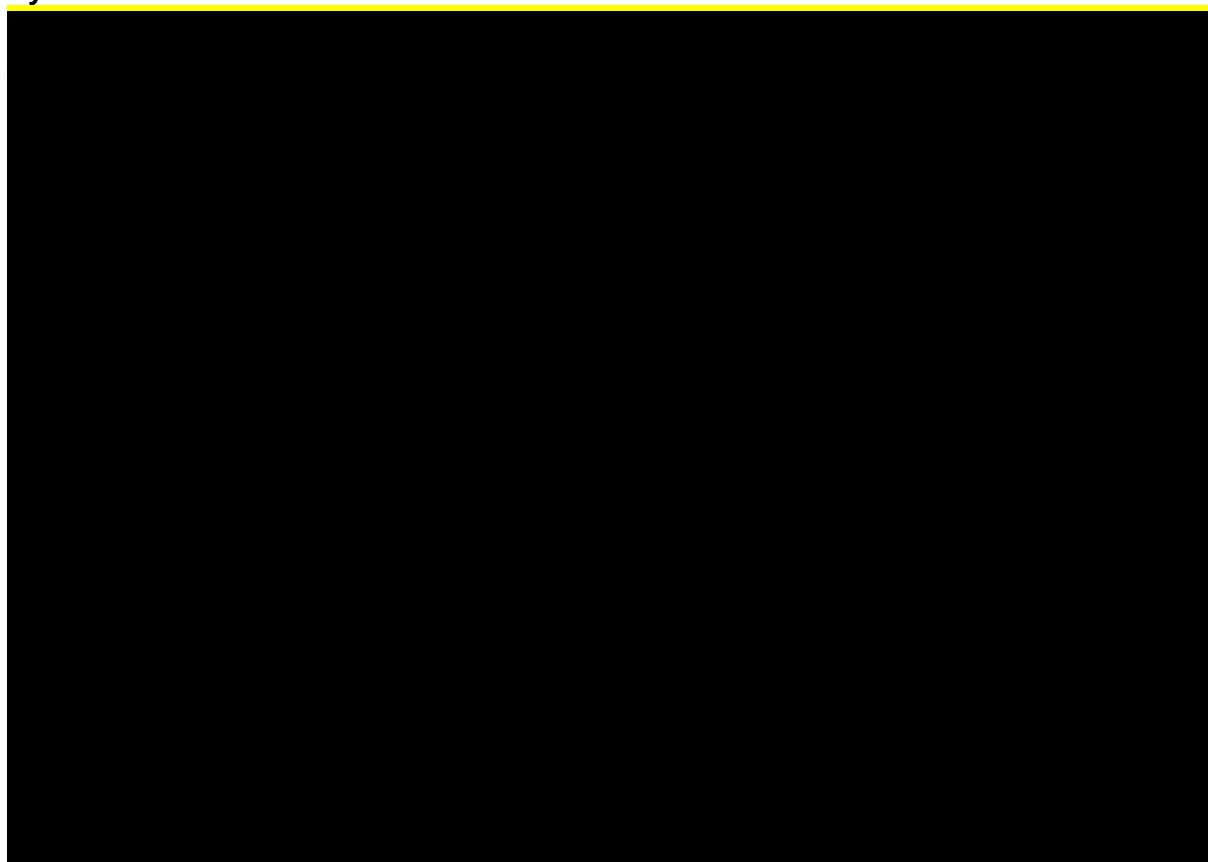
[Redacted table content]

[Redacted text]

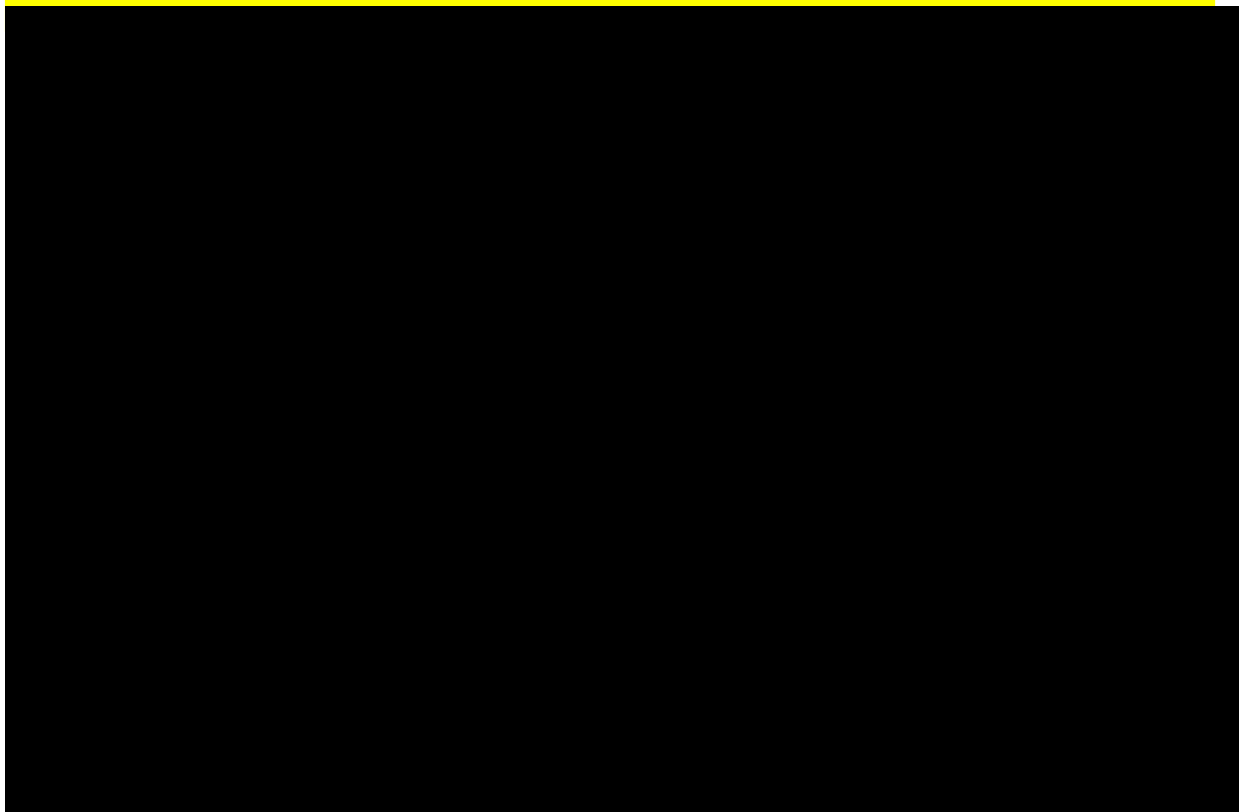


Krzywe czasu do progresji PSA przedstawiono na rysunkach poniżej.

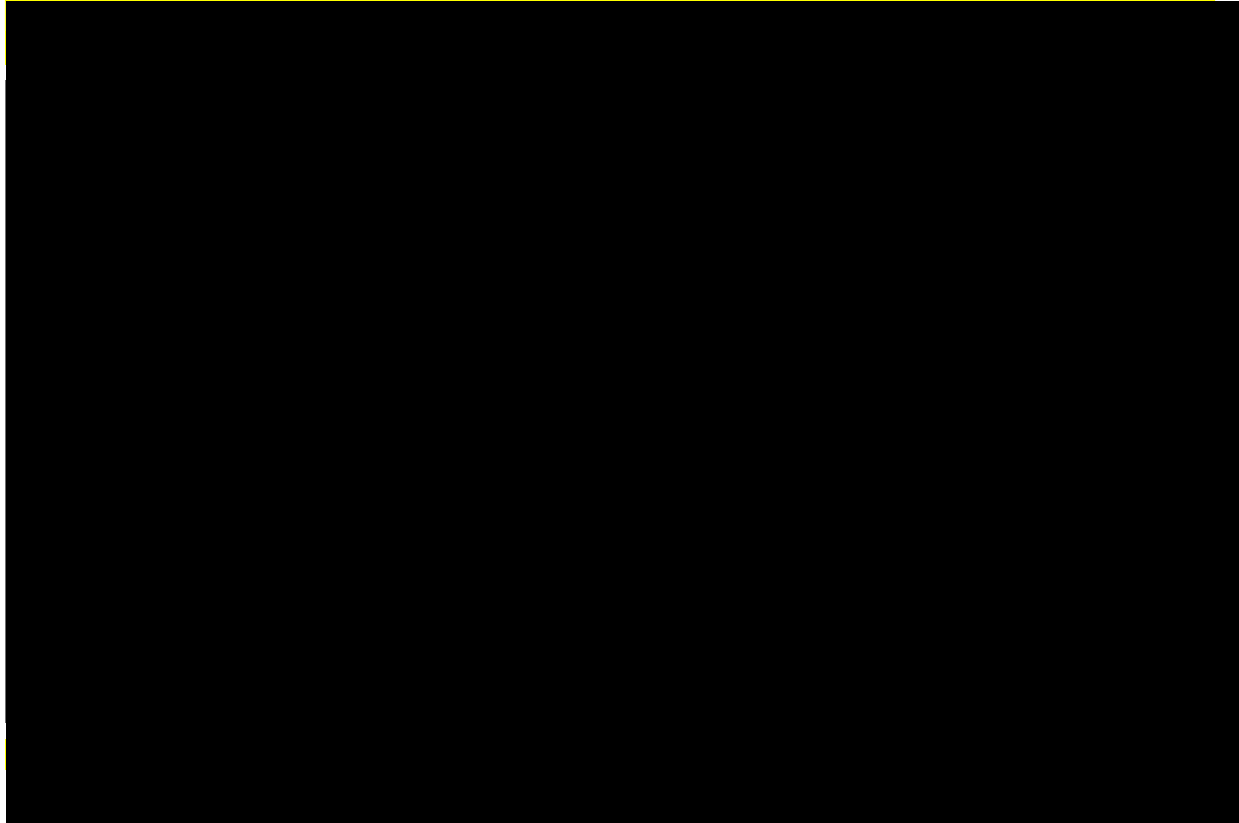
Rysunek 5.



Rysunek 6.



Rysunek 7.



4.4. Poziom FSH

4.4.1. Zmiana poziomu FSH

Analogi LHRH bezpośrednio po podaniu prowadzą do zwiększenia uwalniania LH i FSH, co przyczynia się do zwiększenia produkcji testosteronu (zjawiska *flare-up*) pojawiającego się po upływie 2-3 dni od pierwszego podania leku i utrzymującego się od 1 do 3 tygodni. Dalsze stosowanie analogu (agonisty) LHRH prowadzi do wyczerpania czynności (*down-regulation*) receptorów LHRH, co skutkuje ograniczeniem wydzielania LH i FSH i tym samym powoduje zmniejszeniem produkcji testosteronu [Borówka 2011, Shore 2020].

Pod koniec 24 tygodnia średnie stężenie FSH w grupie REL było o 4,23 IU/l niższe niż w grupie LEU (1,72 IU/l w grupie REL vs 5,95 IU/l w grupie LEU). Różnica między grupami była istotna statystycznie. W grupie REL w czasie trwania badania odnotowano średnią redukcję FSH o 86,32% względem wartości początkowej, z kolei w grupie LEU stężenie FSH zmniejszyło się średnio o 47,53%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Wykres zmiany stężenia FSH i LH podczas badania przedstawiono dodatkowo w załączniku 14.1.5 i 14.1.6.

Tabela 13.
Średnia poziomu FSH

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		LEU		MD (95% CI) [IU/l]	IS
			Średnia (SD) [IU/l]	N	Średnia (SD) [IU/l]	N		
Średni poziomu FSH								
HERO (EMA EPAR 2022)	Koniec 24. tyg.	Stężenie FSH – kluczowy II rzędowy PK	1,72 (1,376)	622	5,95 (3,071)	308	-4,23 (b/d)*	TAK p<0,001

*różnica obliczona samodzielnie

4.5. Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację

4.5.1. Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację

Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację (CRFS) analizowano zarówno u chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami (populacja mITT MPP), jak i u wszystkich chorych włączonych do analizy końcowej (populacja mITT FAP).

Do analizy końcowej w badaniu *HERO* zrandomizowano dodatkowych 101 mężczyzn w celu oceny drugorzędowego punktu końcowego CRFS, ogółem do analizy końcowej włączono 1 074 chorych, w tym 717 w grupie REL i 357 w grupie LEU [EMA EPAR 2022]

Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację w populacji mITT MPP nie różnił się istotnie statystycznie między grupami (HR=1,0319; 95% CI: 0,6774; 1,5719). W związku z tym w przypadku populacji mITT FAP nie przeprowadzono formalnego testowania, jednak wartość HR była podobna do wartości raportowanej w populacji mITT MPP (HR=1,0335; 95% CI: 0,7154; 1,4930).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej. Wykresy przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację przedstawiono w Załączniku 14.1.7 i 14.1.8.

Tabela 14.
Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
CRFS – populacja mITT MPP (kluczowy II rzędowy punkt końcowy)							
<i>HERO</i> (EMA EPAR 2022)	49 tyg.	n/o (n/o; n/o)	290	n/o (n/o; n/o)	144	1,0319 (0,6774; 1,5719)	NIE p=0,84
CRFS – populacja mITT FAP (kluczowy II rzędowy punkt końcowy)							
<i>HERO</i> (EMA EPAR 2022)	49 tyg.	n/o (n/o; n/o)	717	n/o (n/o; n/o)	357	1,0335 (0,7154; 1,4930)	n/d*

*zgodnie ze strategią badania CRFS u wszystkich chorych (z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami lub bez) nie został formalnie przetestowany w końcowej analizie, ponieważ wyniki w podgrupie chorych z przerzutami nie osiągnęły wyższości statystycznej. Ten punkt końcowy został zatem przeanalizowany jako eksploracyjny; nominalne p=0,8937/0,8671

4.5.2. Szacowane przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację

Szacowany odsetek chorych wolnych od wystąpienia oporności na kastrację był zbliżony i nie różnił się istotnie statystycznie między REL a LEU w populacji mITT MPP. Również w populacji mITT FAP odsetek chorych z CRFS był podobny (w obu grupach wyniósł ok. 87%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15.
Szacowane przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	IS
		Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N		
CRFS – populacja mITT MPP							
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>	49 tyg.	74,31 (68,56; 79,17)	290	75,27 (66,71; 81,93)	144	-0,96 (-10,20; 8,28)	NIE
CRFS – populacja mITT FAP							
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>	49 tyg.	86,82 (84,00; 89,18)	717	87,33 (83,21; 90,50)	357	-0,50 (-4,94; 3,93)	n/d*

*zgodnie ze strategią badania CRFS u wszystkich chorych (z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami lub bez) nie został formalnie przetestowany w końcowej analizie, ponieważ wyniki w podgrupie chorych z przerzutami nie osiągnęły wyższości statystycznej. Ten punkt końcowy został zatem przeanalizowany jako eksploracyjny; nominalne $p=0,8937/0,8671$

4.6. Powrót stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl

Analiza czasu do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl w 90-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu badania została przeprowadzona w ramach analizy pierwotnej, ale w celach eksploracyjnych bez formalnego testowania¹⁶.

¹⁶ Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe testowano hierarchicznie. Dla punktu końcowego CRFS nie wykazano istotności statystycznej. W związku z tym nie przeprowadzono testowania statystycznego dla żadnego z punktów końcowych będących niżej w hierarchii, w tym dla punktu końcowego dotyczącego powrotu stężenia testosteronu do wartości 280 ng/dl lub wyżej.

4.6.1. Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl

W 90-dniowym okresie obserwacji po badaniu, szacowany odsetek chorych, u których stężenie testosteronu powróciło do wartości ≥ 280 ng/dl (dolna granica normy) był znacząco wyższy w grupie REL w porównaniu do grupy LEU (54% vs 3%, nominalne $p=0,002$).

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 16.
Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		Różnica między interwencjami* (95% CI) [%]	IS
		Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N		
Powrót stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl u chorych którzy ukończyli 48-tygodniowy okres leczenia							
<i>HERO</i> (Shore 2020, EMA EPAR 2022)	90-dni po zakończeniu leczenia	53,93 (45,20; 63,16)	137	3,23 (0,46; 20,77)	47	50,7 (b/d)	Nie testowano $p^{\wedge}=0,002$

*różnica obliczona samodzielnie

\wedge wartość nominalna

4.6.2. Czas do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl

Mediana czasu do osiągnięcia poziomu testosteronu ≥ 280 ng/dl (dolna granica normy) wyniosła 86 dni w grupie REL w porównaniu z 112 dniami w grupie LEU. Po przerwaniu leczenia odnotowano, że w grupie REL powrót testosteronu do normalnego poziomu był szybszy, a wartości stężenia były wyższe w porównaniu z LEU.

Powrót stężenia testosteronu do normalnego poziomu jest jednym z głównych wyznaczników tego, jak długo utrzymują się działania niepożądane supresji androgenów (tj. uderzenia gorąca, choroby układu krążenia, zespół metaboliczny, zmęczenie, anemia, depresja, utrata libido, dysfunkcja seksualna i osteoporoza). Uważa się, że szybsza regeneracja testosteronu skraca czas trwania tych objawów. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych w badaniu *HERO* takiego efektu nie wykazano w okresie badania.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 17.
Czas do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		HR (95% CI)	IS
		Mediana (95% CI) [dni]	N	Mediana (95% CI) [dni]	N		
Czas do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl							
<i>HERO</i> (ab. konf. <i>Tutrone 2022</i>)	90-dniowy po zakończeniu leczenia	86,0 (65,0; 92,0)	137	112,0 (112,0; n/o)	47	b/d	b/d

4.6.3. Częstość powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl

Analiza końcowa wykazała, że w czasie wizyty w 90. dniu po zakończeniu badania u 43,8% chorych w grupie REL w porównaniu z 4,3% w grupie LEU odnotowano powrót testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl.

Szczegółowe wyniki zaprezentowano poniżej.

Tabela 18.
Częstość powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl w 90-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Powrót stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl (kluczowy II rzędowy punkt końcowy)								
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>	90 dni po zakończeniu leczenia	60 (43,8)	137	2 (4,3)	47	17,53 (4,09; 75,19)	0,40 (0,29; 0,50)	n/d [^]

[^] punkt końcowy nie został formalnie przetestowany, jednak wartość RD wskazuje na przewagę REL nad LEU

4.7. Jakość życia

Jakość życia oceniano w oparciu o wyniki zgłaszane przez chorych za pomocą 3 kwestionariuszy (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-PR25 i EuroQoL EQ-5D-5L) na początku badania, które wypełniano co 2 do 3 miesięcy w okresie leczenia oraz podczas 30-dniowej wizyty kontrolnej dotyczącej oceny bezpieczeństwa. Dodatkowo wyniki kwestionariuszy były zgłaszane przez chorych, którzy ukończyli 60- i 90-dniowy okres obserwacji.

W raporcie *EMA EPAR 2022* wskazano, że nie stwierdzono różnic między grupami w wynikach kwestionariuszy **EORTC-QLQ-C30** i **EORTC-QLQ-PR25**, które byłyby klinicznie znamienne lub nieprzewidziane. Należy przy tym podkreślić, że skala EORTC-QLQ-PR25 nie została zaprojektowana do oceny chorych na raka prostaty [*EMA EPAR 2022*].

Wyniki kwestionariusza **EQ-5D-5L** wskazały, że odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie, brak zmian lub poprawa w każdej domenie, były podobne w obu grupach terapeutycznych. Wizualne wyniki analogowe (VAS) były również podobne w obu grupach terapeutycznych [*EMA EPAR 2022*].

W dokumencie EMA przedstawiono również opis oceny funkcji seksualnych i różnych objawów na podstawie skali **EORTC-QLQ-PR25**. Wskazano, że w czasie wizyty kontrolnej w 90. dniu po zakończeniu badania punktacja w domenie objawów związanych z leczeniem hormonalnym była liczbowo niższa w grupie REL w porównaniu z grupą LEU, co wskazuje na mniejsze nasilenie objawów związanych z leczeniem hormonalnym w grupie REL. Z kolei średnie wyniki dotyczące aktywności seksualnej i funkcjonowania seksualnego były podobne w obu grupach podczas wizyty kontrolnej w 90. dniu po zakończeniu badania. Pozostałe domeny (objawy moczowe, stosowanie środków wspomagających nietrzymanie moczu i objawy jelitowe) również były porównywalne również między REL a LEU [*EMA EPAR 2022*].

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r., poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych dotyczących jakości życia w oparciu o informacje zawarte na stronie www.clinicaltrials.gov.

Wyniki dotyczące jakości życia były podobne w obu grupach. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19.
Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		LEU		Różnica średnich*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-C30 ($\Delta >0$ dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę, $\Delta <0$ dla objawów oznacza poprawę)							
HERO (clinicaltrials.gov)	49 tyg.	Ogółem	-3,8 (18,13)	543	-3,6 (15,70)	257	-0,2
		Funkcjonowanie fizycznego	-4,6 (13,09)		-4,4 (12,29)		-0,2
		Funkcjonowanie dotyczące roli	-6,2 (19,92)		-5,6 (17,84)		-0,6
		Funkcjonowanie emocjonalnego	0,5 (16,12)		-0,5 (13,23)		1,0
		Funkcjonowanie poznawcze	-3,7 (16,77)		-3,8 (16,37)		0,1
		Funkcjonowanie społeczne	-2,7 (18,31)		-4,0 (18,18)		1,3
		Zmęczenie	6,1 (19,46)		7,0 (18,40)		-0,9
		Mdłości i wymioty	0,2 (7,12)		0,8 (6,02)		-0,6
		Ból	1,7 (20,19)		4,0 (21,96)		-2,3
		Duszności	5,3 (19,16)		7,9 (20,25)		-2,6
		Bezsenna	4,8 (25,88)		4,8 (21,82)		0,0
		Utrata apetytu	-0,6 (17,82)		-0,6 (14,86)		0,0
		Zaparcia	1,4 (23,26)		3,5 (18,88)		-2,1
		Biegunka	2,0 (16,70)		1,4 (19,60)		0,6
Problemy finansowe	0,2 (18,28)	0,1 (19,21)	0,1				
Zmiana wyniku EORTC-QLQ-PR25 ($\Delta >0$ dla aktywności lub funkcjonowania oznacza poprawę, $\Delta <0$ dla objawów oznacza poprawę)							
HERO (clinicaltrials.gov)	49 tyg.	Aktywność seksualna	13,9 (26,51)	537	10,8 (27,90)	256	3,1
		Funkcjonowanie seksualne	-9,0 (23,37)		-10,4 (21,10)		1,4
		Objawy związane z leczeniem hormonalnym	10,6 (12,25)		11,4 (13,30)		-0,8
		Objawy związane z układem moczowym	1,1 (15,29)		-0,4 (13,78)		1,5

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		LEU		Różnica średnich*
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
		Stosowanie środków wspomagających w nietrzymaniu moczu	1,0 (15,41)		0,0 (19,80)		1,0
		Objawy jelitowe	1,2 (8,92)		2,0 (9,51)		-0,8
Zmiana wyniku EuroQoL EQ-5D-5L ($\Delta < 0$ oznacza poprawę)							
<i>HERO</i> (clinicaltrials.gov)	49 tyg.	Ogółem	-1,5 (14,36)	549	-2,7 (14,57)	259	1,2

* różnica średnich obliczona samodzielnie

4.8. OS

Estymowany współczynnik przeżycia w 49. tyg. był wysoki i wyniósł 98,85% w grupie REL i 97,40% w grupie LEU.

Szczegóły przedstawiono poniżej.

Tabela 20.
Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia

Badanie (publikacja)	OBS	REL		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]*
		Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
OS						
<i>HERO</i> (EMA EPAR 2022)	49 tyg.	98,85 (97,61; 99,45)	622	97,40 (94,86; 98,69)	308	1,46 (0,51; 3,43)

*nie przeprowadzono formalnego testowania statystycznego dla eksploracyjnego punktu końcowego

5. Ocena skuteczności REL vs DEG

Analizę skuteczności REL względem DEG przeprowadzono na podstawie randomizowanego otwartego badania C27003 w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego ograniczonym do narządu z grupy pośredniego ryzyka ze wskazaniem do 24-tygodniowej neoadiuwantowej/adiuwantowej ADT w skojarzeniu EBRT. Do badania włączano również chorych z grupy wysokiego ryzyka jeśli na podstawie oceny lekarza uznano, że prawdopodobnie odniosą korzyść z 6-miesięcznej ADT.

Ocenię poddano następujące punkty końcowe:

- pierwszorzędowy punkt końcowy – wskaźnik kastracji <50 ng/dl;
- wskaźnik kastracji <20 ng/dl;
- powrót testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl;
- PSA;
- objętość prostaty w 8.-12. tygodniu po zakończeniu leczenia;
- poziom FSH i LH;
- jakość życia.

Należy podkreślić, że badanie nie zostało zaprojektowane i nie miało mocy statystycznej w celu dokonania formalnego porównania statystycznego REL vs DEG. W związku z tym odstąpiono od interpretacji IS dla różnic między grupami.

W badaniu nie przeprowadzono formalnego testowania.

5.1. Wskaźnik kastracji

5.1.1. Częstość osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu

W 24. tygodniu obserwacji, stosowanie zarówno REL, jak i DEG było związane z wystąpieniem wskaźnika kastracji <50 ng/dl u przeważającego odsetka chorych, odpowiednio 95,4% chorych w grupie REL i 89,5% chorych w grupie DEG. Z kolei wskaźnik kastracji <20 ng/dl raportowano częściej w grupie REL w porównaniu do DEG (81,5% vs 68,4%).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21.
Wskaźnik kastracji

Badanie (publikacja)	OBS	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
		n (%)	N	n (%)	N			
Wskaźnik kastracji <50 ng/dl								
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	24 tyg.	62 (95,4)	65	34 (89,5)	38	2,43 (0,51; 11,50)	0,06 (-0,05; 0,17)	n/d
Wskaźnik kastracji <20 ng/dl								
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	24 tyg.	53 (81,5)	65	26 (68,4)	38	2,04 (0,81; 5,15)	0,13 (-0,04; 0,31)	n/d

*w badaniu nie przeprowadzono formalnego testowania statystycznego

5.1.2. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu

Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu był podobny w obu grupach. W obu grupach szybko osiągnięto poziom kastracyjny, mediana wyniosła 4 dni w grupie REL i 3 dni w grupie DEG.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22.
Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		DEG	
			Mediana [dni]	N	Mediana [dni]	N
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	24 tyg.	Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu	4	65	3	38

5.2. Powrót testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl

5.2.1. Częstość powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl

Po przerwaniu leczenia REL w 24. tygodniu, poziom testosteronu w czasie 12-tygodniowego okresu obserwacji szybko powrócił do wartości początkowej lub >280 ng/dl. Powrót do wartości początkowej lub >280 ng/dl wystąpił u 52% chorych w grupie REL.

W grupie otrzymującej DEG mediana poziomu testosteronu utrzymywała się znacznie poniżej <50 ng/dl po odstawieniu, przy czym tylko 16% chorych spełniało określoną w protokole

definicję regeneracji testosteronu, tj. powrotu testosteronu do wartości wyjściowych lub wartości >280 ng/dl.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23.

Częstość powrotu stężenia testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl

Badanie (publikacja)	OBS	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
Powrót stężenia testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl								
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	36 tyg.	34 (52,3)	65	6 (15,8)	38	5,85 (2,15; 15,88)	0,37 (0,20; 0,53)	n/d [^]

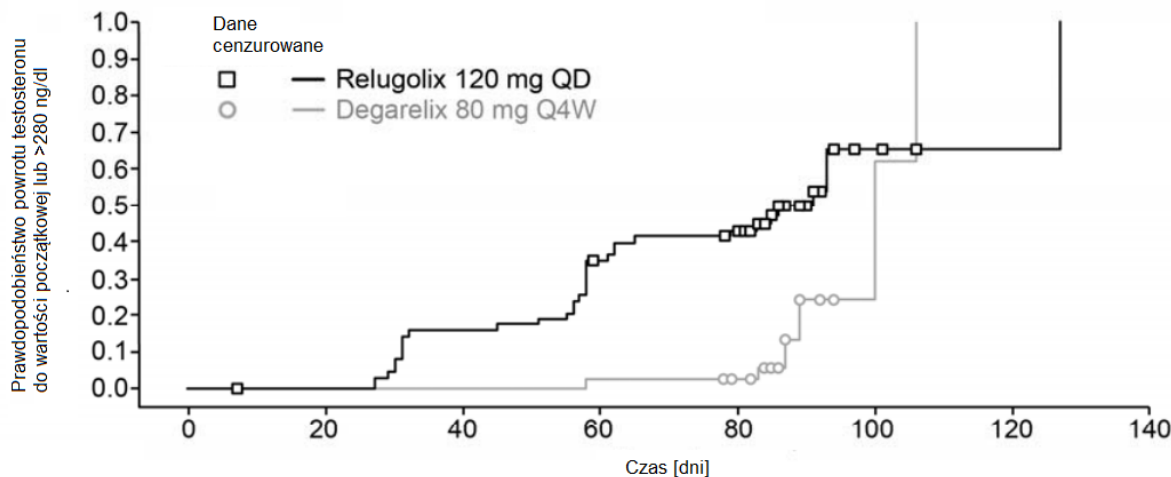
[^]punkt końcowy nie został formalnie przetestowany, jednak wartość RD wskazuje na przewagę REL nad DEG

5.2.2. Czas powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl

Szybkość powrotu gonadotropin i testosteronu po przerwaniu leczenia była większa w grupie leczonej REL w porównaniu do DEG. Wyniki te są zgodne z profilem farmakokinetycznym REL jako codziennej terapii doustnej. Należy podkreślić, że szybka regeneracja testosteronu w przypadku terapii REL wiązała się ponadto z szybką poprawą szeregu objawów związanych z kastracją w pomiarach dotyczących jakości życia (QoL).

Na rysunku poniżej przedstawiono dodatkowo krzywą dla czasu przeżycia do powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl.

Rysunek 8.
Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl



Liczba chorych obarczonych ryzykiem

REL	64	63	53	40	33	3	1
DEG	38	38	38	37	33	2	

Źródło: *Dearnaley 2020*

5.3. PSA

5.3.1. Częstość odpowiedzi PSA

Zarówno w 12. jak i 24. tygodniu redukcja PSA $\geq 50\%$ występowała z podobną, wysoką częstością w obu grupach (powyżej 97%). Redukcję PSA $\geq 90\%$ w 12. tygodniu zgłoszono u ok. 55% chorych w grupie REL i ok. 47% chorych w grupie DEG, natomiast w 24. tygodniu częstość występowania redukcji PSA $\geq 90\%$ wzrosła do ok. 95% w grupie REL i ok. 92% w grupie DEG.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24.
Częstość odpowiedzi PSA

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
Ocena PSA									
	12 tyg.	Redukcja PSA $\geq 50\%$	64 (98,5)	65	37 (97,4)	38	1,73 (0,11; 28,48)	0,01 (-0,05; 0,07)	n/d

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS*
			n (%)	N	n (%)	N			
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.		64 (98,8)		38 (100,0)		0,56 (0,02; 14,05)	-0,02 (-0,07; 0,04)	n/d
	12 tyg.	Redukcja PSA ≥90%	36 (55,4)		18 (47,4)		1,38 (0,62; 3,08)	0,08 (-0,12; 0,28)	n/d
	24 tyg.		62 (95,4)		35 (92,1)		1,77 (0,34; 9,25)	0,03 (-0,07; 0,13)	n/d

*nie przeprowadzono formalnego testowania

5.3.2. Nadir PSA

Nadir PSA definiuje najniższe stężenie PSA podczas stosowania ADT. Stężenie przekraczające 0,2 ng/ml jest najszerzej przyjętym kryterium zwiększonego ryzyka progresji, śmiertelności (związanej z rakiem stercza i całkowitej). Podczas ADT osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu bez uzyskania oczekiwanego nadir PSA może odzwierciedlać niezadowalającą odpowiedź na leczenie i sugeruje konieczność jego modyfikacji. Należy podkreślić, że wzrost stężenia PSA po osiągnięciu nadiru PSA jest często pierwszym sygnałem wskazującym na rozwój CRPC, jeszcze przed objawami klinicznymi [Crawford 2013].

Do 24. tygodnia badania mediana nadiru PSA wyniosła 0,1 µg/l w obu grupach.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25.
Nadir PSA

Badanie (publikacja)	OBS	REL		DEG	
		Mediana (IQR) [µg/l]	N	Mediana (IQR) [µg/l]	N
Nadir PSA					
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	0,1 (0,1; 0,2)	65	0,1 (0,1; 0,2)	38

5.3.3. Średnia zmiana PSA

W obu grupach średnia zmiana PSA względem wartości początkowych była wysoka. Odnotowano zmniejszenie wartości PSA odpowiednio w 12. i 24. tygodniu o ok. 88% i 97% w grupie REL oraz o ok. 86% i 96% w grupie DEG.

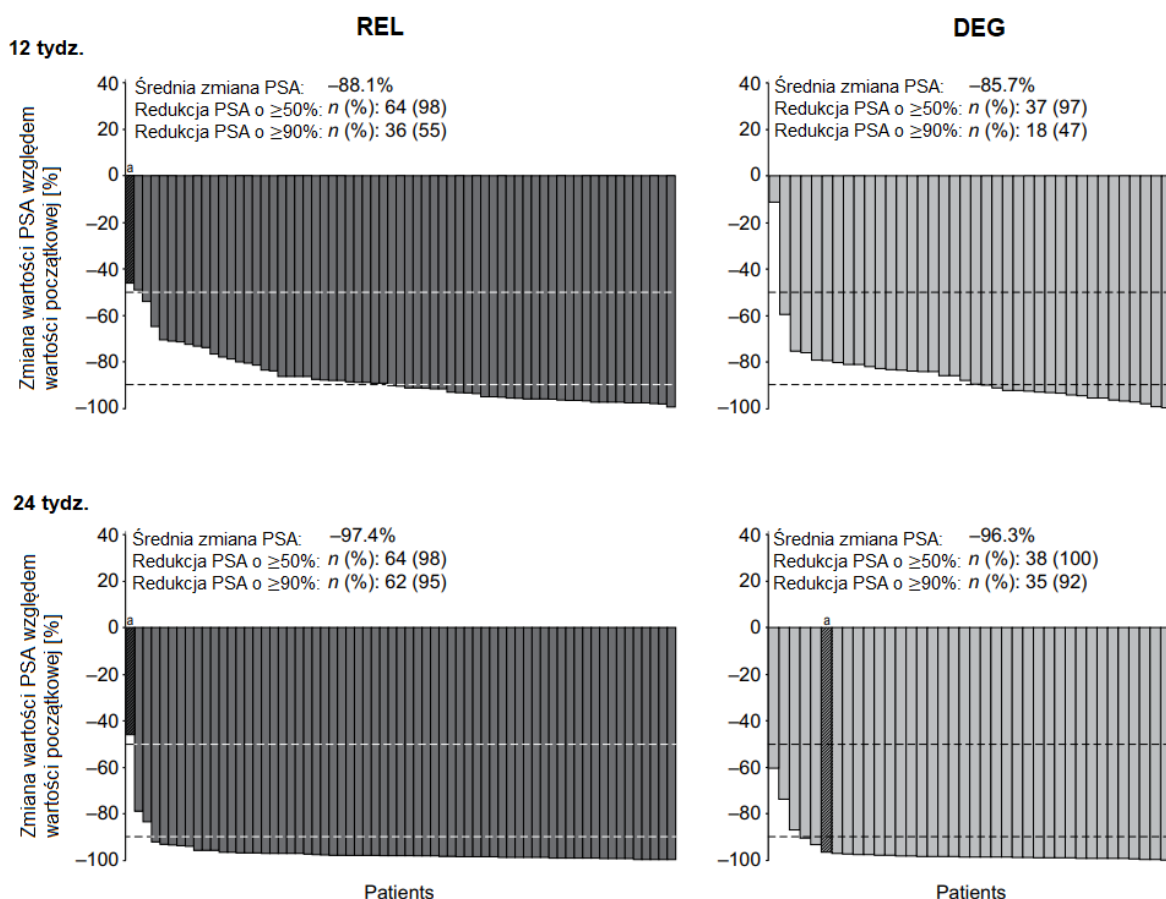
Szczegóły przedstawiono w tabeli i na rysunku poniżej.

Tabela 26.
Średnia zmiana PSA

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		DEG		MD [^] (95% CI) [%]
			Średnia (SD) [%]	N	Średnia (SD) [%]	N	
Średnia zmiana PSA							
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	12 tyg.	Średnia zmiana PSA	-88,1 (b/d)	65	-85,7 (b/d)	38	-2,4 (b/d)
	24 tyg.		-97,4 (b/d)		-96,3 (b/d)		-1,1 (b/d)

[^]Różnica obliczona samodzielnie; nie przeprowadzono formalnego testowania

Rysunek 9.
Indywidualne dane chorych dla zmiany PSA względem wartości początkowej w 12. i 24. tygodniu



Źródło: Dearnaley 2020

5.4. Objętość prostaty

W badaniu C27003 przedstawiono wyniki dotyczące zmiany objętości prostaty w 8.-12. tygodniu po zakończeniu leczenia względem wartości początkowej. Zarówno w grupie REL jak i DEG objętość prostaty po zakończeniu leczenia była mniejsza niż na początku badania.

Mediana procentowej zmiany objętości prostaty była podobna w obu grupach terapeutycznych. W 8.-12. tygodniu po zakończeniu terapii objętość prostaty w grupie REL i DEG zmniejszyła się o odpowiednio ok. 26% i ok. 29%.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27.
Punkty końcowe dotyczące objętości prostaty

Badanie (publikacja)	OBS	REL		DEG	
		Mediana	N	Mediana	N
Objętość prostaty [cm³]					
C27003 (Dearnaley 2020)	BL	36,5 (zakres: 28,7; 52,5)	65	40,0 (zakres: 32,1; 60,9)	38
	8.-12. tydz. po zakończeniu leczenia	25,6 (zakres: 19,1; 42,0)		29,7 (zakres: 22,5; 41,7)	
Zmiana objętości prostaty [%]					
C27003 (Dearnaley 2020)	8.-12. tydz. po zakończeniu leczenia	-26,3 (IQR: -32,9; -15,7)	65	-29,1 (IQR: -40,6; -16,7)	38

5.5. Poziom FSH i LH

Zarówno w przypadku FSH jak i LH po zakończeniu leczenia w 24. tygodniu mediany poziomu hormonów były znacznie obniżone względem median na początku badania (BL).

Należy zwrócić uwagę, że zarówno REL, jak i DEG powodują szybkie zmniejszenie stężenia testosteronu, którego nie obserwuje się w przypadku agonistów receptora GnRH, co jest związane z wczesnym wzrostem poziomu testosteronu. Zarówno LH, jak i FSH są całkowicie tłumione podczas leczenia zarówno REL, jak i DEG, podczas gdy leczenie agonistami GnRH bezpośrednio po podaniu prowadzi do zwiększenia uwalniania LH i FSH, a tym samym zwiększenia produkcji testosteronu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28.
Poziom FSH i LH

Badanie (publikacja)	OBS	REL		DEG	
		Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	N
FSH [IU/l]					
C27003 (Dearnaley 2020)	BL	6,7 (5,2; 10,7)	65	7,5 (5,2; 14,5)	38
	24 tydz.	0,8 (0,3; 1,5)		0,7 (0,3; 1,6)	
	28 tydz.	6,3 (4,0; 9,9)		1,3 (0,7; 2,7)	
LH [mIU/ml]					
C27003 (Dearnaley 2020)	BL	4,7 (3,4; 6,9)	65	4,8 (3,1; 6,4)	38
	24 tydz.	0,1 (0,1; 0,1)		0,1 (0,1; 0,4)	
	28 tydz.	3,1 (1,8; 6,2)		0,2 (0,1; 0,6)	
	36 tydz.	10,7 (7,4; 13,7)		1,4 (0,3; 4,7)	

5.6. Jakość życia

Zmiany w poszczególnych wynikach dotyczących jakości życia podczas 24-tygodniowego okresu leczenia i 12-tygodniowej obserwacji po odstawieniu badanego leku przedstawiono w oparciu o skale EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-PR25 i skalę oceniającą starzenie się mężczyzn.

Ogólny stan zdrowia, oceniany za pomocą EORTC-QLQ-C30, oraz aktywność seksualna i objawy związane z leczeniem hormonalnym, oceniane za pomocą EORTC-QLQ-PR25 uległy pogorszeniu w czasie leczenia w obu grupach (w okresie od początku badania [BL] do 24 tygodnia). Z kolei w czasie 12 tygodni od odstawienia leczenia (24.-36. tydz.) w obu grupach nastąpiła poprawa wskaźników aktywności seksualnej (średnio o 12,1 dla REL i 6,6 dla DEG), a objawy związane z leczeniem hormonalnym zmieniły się średnio odpowiednio o -5,0 i -1,2 (redukcja oznacza ustąpienie objawów). Szybszą poprawę wyników dotyczących jakości życia zaobserwowano w grupie REL w porównaniu z grupą DEG.

Podobnie wyniki całkowite i w domenach skali oceniającej starzenie się mężczyzn (seksualnej, psychologicznej i somatycznej) pogorszyły się podczas leczenia w obu grupach (wzrost w skali oznacza pogorszenia) i poprawiły się po przerwaniu leczenia, średnia procentowa zmiana całkowitego wyniku w okresie 12-tygodniowej obserwacji wyniosła -15% w grupie REL i -2,9% w grupie DEG (redukcja oznacza poprawę).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29.
Średnia zmiana wyników kwestionariuszy

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		DEG		MD* (95% CI)
			Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N	
Średnia zmiana wyniku EORTC QLQ-C30 ($\Delta >0$ oznacza poprawę)							
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	BL-24 tydz.	EORTC QLQ-C30	-10,1 (18,9)	65	-7,5 (13,7)	38	-2,6 (b/d)
	24.-36 tydz.		2,3 (16,6)		0,7 (15,5)		1,6 (b/d)
	BL-36 tydz.		-7,7 (17,8)		-6,8 (16,0)		-0,9 (b/d)
Średnia zmiana wyniku aktywności seksualnej wg skali EORTC QLQ-PR25 ($\Delta >0$ oznacza poprawę)							
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	BL-24 tydz.	Aktywność seksualna	-19,7 (29,4)	65	-11,8 (36,3)	38	-7,9 (b/d)
	24.-36 tydz.		12,1 (21,8)		6,6 (22,8)		5,5 (b/d)
	BL-36 tydz.		-7,3 (30,0)		-5,3 (34,7)		-2,0 (b/d)
Średnia zmiana wyniku objawów związanych z HT wg skali EORTC QLQ-PR25 ($\Delta >0$ oznacza pogorszenie)							
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	BL-24 tydz.	Objawy związane z terapią hormonalną	13,4 (12,1)	65	12,9 (10,4)	38	0,5 (b/d)
	24.-36 tydz.		-5,0 (10,3)		-1,2 (9,1)		-3,8 (b/d)
	BL-36 tydz.		8,5 (11,3)		11,7 (10,2)		-3,2 (b/d)
Średnia zmiana wyniku wg skali oceniającej starzenie się mężczyzn ($\Delta >0$ oznacza pogorszenie)							
<i>C27003 (Dearnaley 2020)</i>	BL-24 tydz.	Objawy starzenia się mężczyzn	43,6 (52,5)	62	48,2 (41,2)	38	-4,6 (b/d)
	24.-36 tydz.		-15,1 (24,4)	60	-2,9 (18,4)	38	-12,2 (b/d)
	BL-36 tydz.		14,6 (30,0)	62	40,5 (35,4)	38	-25,9 (b/d)
	BL-24 tydz.	Domena oceniająca seksualność	64,6 (89,4)	62	59,5 (68,5)	38	5,1 (b/d)
	24.-36 tydz.		-9,2 (42,4)	60	2,3 (31,3)	38	-11,5 (b/d)
	BL-36 tydz.		31,6 (67,0)	62	51,3 (45,4)	38	-19,7 (b/d)
	BL-24 tydz.	Domena oceniająca funkcje psychologiczne	29,2 (45,6)	62	24,5 (43,7)	38	4,7 (b/d)
	24.-36 tydz.		-11,8 (22,8)	60	-1,1 (36,0)	38	-10,7 (b/d)
	BL-36 tydz.		8,8 (30,7)	62	18,0 (43,9)	38	-9,2 (b/d)
	BL-24 tydz.	Domena oceniająca funkcje somatyczne	45,3 (54,2)	62	59,4 (55,9)	38	-14,1 (b/d)
	24.-36 tydz.		-17,8 (25,2)	60	-2,1 (25,7)	38	-15,7 (b/d)
	BL-36 tydz.		11,8 (29,6)	62	49,7 (47,9)	38	-37,9 (b/d)

*autorzy badania nie przedstawili danych dla różnicy między grupami, w związku z tym różnicę między grupami obliczono samodzielnie; w badaniu nie przeprowadzono formalnego testowania

6. Ocena bezpieczeństwa REL vs LEU

Analizę bezpieczeństwa relugoliksu w porównaniu z leuprolidem w populacji chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania *HERO* (publikacja *Shore 2020*). Dodatkowo, w celu uzupełnienia przedstawiono również wyniki dla badania *HERO* z dokumentu *EMA EPAR 2022*.

W badaniu *HERO* częstość i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych raportowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAE).

W publikacji *Shore 2020* przedstawiono wyniki dla 48 tygodni obserwacji¹⁷.

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgony;
- ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE);
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia związane z badanym lekiem;
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI):
 - zdarzenia związane z toksycznością ADT w połączeniu z agonistami receptora GnRH, tj.: zdarzenia związane z metabolizmem węglowodanów i lipidów, zdarzenia sercowo-naczyniowe, utrata gęstości mineralnej kości, wydłużenie odstępu QTc, zaburzenia nastroju, zdarzenia naczynioruchowe;
 - zdarzenia związane z potencjalnym ryzykiem związanym ze stosowaniem relugoliksu na podstawie danych nieklinicznych, tj.: zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych;
 - potencjalne zdarzenia związane z badanym lekiem: nadwrażliwość;
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE).

Dodatkowo, porównanie profilu bezpieczeństwa REL vs LEU uzupełniono o dane z badania *C27002* w 48-tygodniowym okresie obserwacji na podstawie dokumentu *EMA EPAR 2022*, wyniki znajdują się w Załączniku 14.2.2 i są zbieżne z wynikami badania *HERO*. Należy

¹⁷ w dokumencie *EMA EPAR 2022* wskazano 10.12.2019 r. jako datę blokady bazy danych dla podstawowych analiz

podkreślić że badanie C27002 nie zostało opublikowane w pełnym tekście a jego wyniki stanowią jedynie uzupełnienie niniejszej analizy.

Szczegółowo wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

6.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 48 tygodni obserwacji badania *HERO* zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu w czasie trwania badania zgłoszono u 1,1% chorych w grupie REL i u 2,9% chorych w grupie LEU (analiza pierwotna). Wyniki analizy końcowej, obejmującej dodatkowych 101 chorych były spójne z analizą pierwotną, w grupie LEU raportowano więcej zgonów w porównaniu z grupą REL (odpowiednio 3,6% vs 1,6%)¹⁸. Różnica między grupami w przypadku obu analiz nie była istotna statystycznie.

Wszystkie zgony zostały ocenione przez badacza jako niezwiązane z badanym lekiem, z wyjątkiem jednego, który uznano za prawdopodobnie związany z badanym lekiem: 74-letni chory w grupie REL w 139.-140. dniu miał ostry zawał mięśnia sercowego prowadzący do zgonu.

SAE występowały częściej w grupie LEU niż REL, zarówno w przypadku zdarzeń o dowolnym stopniu nasilenia jak i stopniu 3. lub 4., odpowiednio ok. 15% i 12% oraz 11% i 10%. Jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

SAE związane z badanym lekiem raportowano w obu badanych grupach z tą samą częstością – po 1,0% w grupie REL i LEU (odpowiednio u 6 i 3 chorych). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Ogólna częstość występowania TEAE o dowolnym stopniu nasilenia była podobna w obu grupach terapeutycznych – ok 93%. Natomiast TEAE o stopniu nasilenia 3. lub 4. raportowano u 18% chorych w grupie REL oraz 20,5% w grupie LEU. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

¹⁸ W ramach analizy przeżycia uwzględniono łącznie 22 zgony. Obejmują 16 chorych, u których stwierdzono zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, które wystąpiło w czasie trwania badania, 1 chorego, u którego stwierdzono zgon po okresie raportowania AE oraz 5 chorych, u których zgon zgłoszono podczas wywiadu dotyczącego stanu zdrowia, wykonanego po badaniu i przed zablokowaniem bazy danych.

TEAE prowadzące do wycofania się lub wstrzymania leczenia oraz ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia zgłaszano istotnie statystycznie częściej w grupie REL niż w grupie LEU. Jak wskazano w dokumencie *EMA EPAR 2022* wyższa częstość występowania TEAE prowadzących do przerwania leczenia była prawdopodobnie spowodowana faktem, że REL podawano codziennie doustnie, natomiast LEU w postaci podskórnego wstrzyknięcia co 3 miesiące.

Tabela poniżej zawiera szczegółowe wyniki.

Tabela 30.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zgon											
<i>HERO (Shore 2020)</i>	48 tyg.	gonu (analiza pierwotna)	Dowolny	7 (1,1)	622	9 (2,9)	308	0,38 (0,14; 1,03)	-0,02 (-0,04; 0,0026)	n/d	NIE
		Zgon (analiza końcowa) ¹⁹		10 (1,6) ²⁰	717	11 (3,6) ²¹	357	0,44 (0,19; 1,06)	-0,02 (-0,04; 0,0030)	n/d	NIE
SAE											
<i>HERO (Shore 2020)</i>	48 tyg.	SAE ogółem	Dowolny	76 (12,2)	622	47 (15,3)	308	0,77 (0,52; 1,14)	-0,03 (-0,08; 0,02)	n/d	NIE
			3. lub 4.	61 (9,8)		35 (11,4)		0,85 (0,55; 1,32)	-0,02 (-0,06; 0,03)	n/d	NIE
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>	48 tyg.	SAE związane z badanym lekiem	Dowolny	6 (1,0) ²²		3 (1,0) ²³		0,99 (0,25; 3,99)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE

¹⁹ Do analizy końcowej w badaniu *HERO* zrandomizowano dodatkowych 101 mężczyzn w celu oceny drugorzędowego punktu końcowego CRFS, ogółem do analizy końcowej włączono 1 074, w tym 717 w grupie REL i 357 w grupie LEU [EMA EPAR 2022]

²⁰ 2 zgony z powodu zawału mięśnia sercowego oraz po jednym z powodu ostrego zawału mięśnia sercowego, ostrej niewydolności oddechowej, ostrego uszkodzenia nerek, niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, drobnokomórkowego raka płuca z przerzutami, raka prostaty, raka prostaty z przerzutami, nieznanego/nagłego pogorszenie stanu zdrowia chorego oraz zgonu bez wskazanej przyczyny

²¹ 2 zgony z powodu zatrzymania krążeniowo-oddechowego, 2 zgony z powodu raka prostaty z przerzutami oraz po jednym z powodu raka prostaty, zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19, zabójstwa, krwotoku mózgowego, zastoinowej niewydolności serca ze zwężeniem zastawki aortalnej, niewydolności krążeniowo-oddechowej z towarzyszącym krwawieniem z nosa oraz zatrzymania krążeniowo-oddechowego z zespołem dysfunkcji wielonarządowej

²² 2 krwotok z wrzodu żołądka, ostry zawał mięśnia sercowego, złamanie szyjki kości udowej, ostra niewydolność lewej komory i zwężenie zastawki aortalnej (oba u jednego chorego), ostry zespół wieńcowy i zapalenie tkanki łącznej (oba u jednego chorego) oraz niewydolność serca, zastoinowa i przewlekła choroba nerek (oba u jednego chorego) [EMA EPAR 2022]

²³ niewydolność serca, dysfunkcja węzła zatokowego oraz hiperglikemia i przemijający napad niedokrwienny (oba u jednego chorego) [EMA EPAR 2022]

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>		SAE prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	10 (1,6)		1 (0,3)		5,02 (0,64; 39,37)	0,01 (0,0011; 0,02)	100 (50; 909)	TAK
TEAE											
<i>HERO (Shore 2020)</i>		TEAE ogółem	Dowolny	578 (92,9)	622	288 (93,5)	308	0,91 (0,53; 1,58)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
			3. lub 4.	112 (18,0)		63 (20,5)		0,85 (0,61; 1,20)	-0,02 (-0,08; 0,03)	n/d	NIE
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>	48 tyg.	TEAE prowadzące do wycofania się z leczenia	Dowolny	22 (3,5)	622	1 (0,3)	308	11,26 (1,51; 83,91)	0,03 (0,02; 0,05)	33 (20; 50)	TAK
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>		TEAE prowadzące do wstrzymania leczenia	Dowolny	17 (2,7)		0 (0,0)		4,58 (1,65; 12,68)	0,03 (0,01; 0,04)	33 (25; 100)	TAK
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>		TEAE związane z badanym lekiem	Dowolny	458 (73,6)		212 (68,8)		1,26 (0,94; 1,71)	0,05 (-0,01; 0,11)	n/d	NIE
			3. lub 4.	21 (3,4)		8 (2,6)		1,31 (0,57; 2,99)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE

6.2. SAE

W badaniu *HERO* w czasie 48 tygodni SAE o 3. stopniu nasilenia raportowano z podobną częstością w obu grupach (8,0% w grupie REL vs 10,1% w grupie LEU). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Najczęściej zgłaszanymi SAE były ostry zawał mięśnia sercowego (0,8% w grupie REL vs 0,3% w grupie LEU) oraz niedokrwistość (żadnego przypadku w grupie REL vs 1,0% w grupie LEU), przejściowy atak niedokrwienności (żadnego przypadku w grupie REL vs 1,0% w grupie LEU) oraz zatrzymanie krążeniowo-oddechowe (żadnego przypadku w grupie REL vs 1,0% w grupie LEU). Pozostałe SAE raportowano z częstością nie wyższą niż 0,6%. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31.
Częstość występowania SAE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Ciężkie zdarzenia niepożądane	3.	50 (8,0)	622	31 (10,1)	308	0,78 (0,49; 1,25)	-0,02 (-0,06; 0,02)	NIE
			4.	6 (1,0) ²⁴		2 (0,6) ²⁵		1,49 (0,30; 7,43)	0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zakażenie dróg moczowych	Dowolny	3 (0,5)	622	2 (0,6)	308	0,74 (0,12; 4,46)	-0,0017 (-0,01; 0,01)	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Rak gruczołu krokowego z przerzutami	Dowolny	2 (0,3)	622	2 (0,6)	308	0,49 (0,07; 3,52)	-0,0033 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Niedokrwistość	Dowolny	0 (0,0)	622	3 (1,0)	308	0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)	NIE
Zaburzenia układu nerwowego										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Stan przedomdleniowy	Dowolny	0 (0,0)	622	2 (0,6)	308	0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	NIE
		Omdlenie	Dowolny	0 (0,0)		2 (0,6)		0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	NIE

²⁴ zapalenie wsierdza i wstrząs septyczny (oba u jednego chorego), ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, myśli samobójcze i przewlekła choroba nerek

²⁵ nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby u jednego chorego, obrzęk płuc i rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych u drugiego chorego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
		Przejściowy atak niedokrwienny	Dowolny	0 (0,0)		3 (1,0)		0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)	NIE
Zaburzenia serca										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Ostry zawał mięśnia sercowego	Dowolny	5 (0,8)	622	1 (0,3)	308	2,49 (0,29; 21,39)	0,0048 (-0,0047; 0,01)	NIE
		Zatrzymanie krążeniowo-oddechowe	Dowolny	0 (0,0)		3 (1,0)		0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)	NIE
Zaburzenia naczyniowe										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Krwotok mózgowy	Dowolny	0 (0,0)	622	2 (0,6)	308	0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Ostre uszkodzenie nerek	Dowolny	4 (0,6)	622	1 (0,3)	308	1,99 (0,22; 17,85)	0,0032 (-0,01; 0,01)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Przepuklina pachwinowa	Dowolny	0 (0,0)	622	2 (0,6)	308	0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	NIE

6.3. TEAE związane z badanym lekiem

Najczęściej zgłaszanymi TEAE związanymi z badanym lekiem były uderzenia gorąca – w obu grupach raportowano je u ponad 51% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie. Istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano w przypadku nadciśnienia, które występowało rzadziej w grupie REL w porównaniu do LEU (2,9% vs 6,2%). W przypadku pozostałych TEAE związanych z badanym lekiem różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

TEAE związane z badanym lekiem zostały ocenione przez badaczy jako możliwe (ang. *possibly*) lub prawdopodobnie (ang. *probably*) związane z badanym lekiem. Chorzy z wieloma zdarzeniami w danej kategorii byli liczeni tylko raz.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32.
Częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Uderzenia gorąca	337 (54,2)	622	159 (51,6)	308	1,11 (0,84; 1,46)	0,03 (-0,04; 0,09)	n/d	NIE
		Nadciśnienie	18 (2,9)		19 (6,2)		0,45 (0,23; 0,88)	-0,03 (-0,06; -0,0028)	34 (17; 358)	TAK
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zmęczenie	118 (19,0)	622	52 (16,9)	308	1,15 (0,80; 1,65)	0,02 (-0,03; 0,07)	n/d	NIE
		Astenia	25 (4,0)		16 (5,2)		0,76 (0,40; 1,45)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zwiększenie masy ciała	40 (6,4)	622	20 (6,5)	308	0,99 (0,57; 1,72)	-0,0006 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE

6.4. AESI

Najczęściej raportowanymi AESI w czasie 48 tyg. w obu grupach były zdarzenia naczynioruchowe (56,1% w grupie REL oraz 54,9% w grupie LEU). Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

W czasie 48 tyg. obserwacji w badaniu *HERO* zdarzenia sercowo-naczyniowe raportowano istotnie statystycznie rzadziej w grupie REL w porównaniu z grupą LEU (3,9% vs 7,1%). Ponadto, w grupie REL raportowano znamienne statystycznie mniej zdarzeń MACE w porównaniu z grupą LEU (2,9% vs 6,2%), w tym w podgrupie chorych z MACE w wywiadzie oraz dotyczących części naczyniowo-mózgowej.

U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego istnieje podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko to wzrasta w przypadku stosowania agonistów receptora GnRH. Ponadto, wykazano że u chorych z rakiem gruczołu krokowego leczonych agonistami receptora GnRH ryzyko wystąpienia MACE jest większe w porównaniu z terapią antagonistami receptora GnRH, szczególnie u mężczyzn z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie [EMA EPAR 2022].

W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowanie nie raportowano statystycznie znamiennych różnic między grupami.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33.
Częstość występowania AESI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (występujące z częstością ≥2%)												
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zdarzenia naczynioruchowe		Dowolny	349 (56,1)		169 (54,9)		1,05 (0,80; 1,38)	0,01 (-0,06; 0,08)	n/d	NIE
		Zdarzenia związane z metabolizmem węglowodanów i lipidów	Ogółem	Dowolny	53 (8,5)		23 (7,5)		1,15 (0,69; 1,92)	0,01 (-0,03; 0,05)	n/d	NIE
			≥1. Zdarzenie dyslipidemii	Dowolny	19 (3,1)		7 (2,3)		1,35 (0,56; 3,26)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych	≥1. Zdarzenie		47 (7,6)		17 (5,5)		1,40 (0,79; 2,48)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
			Zwiększona aktywność ALT		26 (4,2)		8 (2,6)		1,64 (0,73; 3,66)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
			ALT >GGN i <3×GGN		168 (27,0)	622	83 (26,9)	308	1,00 (0,74; 1,36)	0,001 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
			Zwiększona aktywność AST	Dowolny	17 (2,7)		4 (1,3)		2,14 (0,71; 6,40)	0,01 (-0,004; 0,03)	n/d	NIE
			AST >GGN i <3×GGN		112 (18,0)		60 (19,5)		0,91 (0,64; 1,29)	-0,01 (-0,07; 0,04)	n/d	NIE
			ALT lub AST >GGN i <3×GGN		194 (31,2)		101 (32,8)		0,93 (0,69; 1,24)	-0,02 (-0,08; 0,05)	n/d	NIE
			Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy		14 (2,3)		7 (2,3)		0,99 (0,40; 2,48)	-0,0002 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS		
					n (%)	N	n (%)	N						
		Nadwrażliwość	Ogółem	Dowolny	44 (7,1)	538	26 (8,4)	263	0,83 (0,50; 1,37)	-0,01 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE		
			Wysypka ²⁶		20 (3,2)		7 (2,3)		1,43 (0,60; 3,42)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE		
		Zaburzenia nastroju ²⁷		Dowolny	32 (5,1)		14 (4,5)		1,14 (0,60; 2,17)	0,01 (-0,02; 0,04)	n/d	NIE		
		Zdarzenia sercowo-naczyniowe ²⁸		Dowolny	24 (3,9)		22 (7,1)		0,52 (0,29; 0,95)	-0,03 (-0,07; -0,0003)	NNT=34 (15; 3 334)	TAK		
		MACE ²⁹	Ogółem	Dowolny	18 (2,9)		19 (6,2)		0,45 (0,23; 0,88)	-0,03 (-0,06; -0,003)	NNT=34 (17; 334)	TAK		
				3. lub 4.	8 (1,3)		4 (1,3)		0,99 (0,30; 3,31)	-0,0001 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE		
			Chorzy bez MACE w wywiadzie		Dowolny		15 (2,8)		11 (4,2)	0,66 (0,30; 1,45)	-0,01 (-0,04; 0,01)	n/d	NIE	
			Chorzy z MACE w wywiadzie		Dowolny		3 (3,6)		8 (17,8)	0,17 (0,04; 0,68)	-0,14 (-0,26; -0,02)	NNT=8 (4; 50)	TAK	
		MACE ³⁰ – zdarzenia sercowo-naczyniowa		Dowolny	9 (1,4)		622		2 (0,6)	308	2,25 (0,48; 10,46)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

²⁶ n obliczone na podstawie % podanych w dokumencie EMA EPAR 2022

²⁷ najczęściej raportowano depresję: 1,9% chorych w grupie REL i 1,0% chorych w grupie LEU

²⁸ obejmowały zawał mięśnia sercowego, krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego i choroby naczyń mózgowych, zgony z dowolnej przyczyny i chorobę niedokrwinną serca

²⁹ obejmowały zawał mięśnia sercowego, krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego i choroby naczyniowo-mózgowe oraz zgony z dowolnej przyczyny

³⁰ obejmowały zawał mięśnia sercowego

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy		Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
					n (%)	N	n (%)	N				
			MACE ³¹ – zdarzenia naczyniowo-mózgowe	Dowolny	4 (0,6)		10 (3,2)		0,19 (0,06; 0,62)	-0,03 (-0,05; -0,01)	NNT=34 (20; 100)	TAK
		Choroba niedokrwienna serca		Dowolny	15 (2,4)		5 (1,6)		1,50 (0,54; 4,16)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
		Utrata gęstości mineralnej kości		Dowolny	20 (3,2)		12 (3,9)		0,82 (0,40; 1,70)	-0,01 (-0,03; 0,02)	n/d	NIE
		Wydłużenie odstępu QTc		Dowolny	13 (2,1)		6 (1,9)		1,07 (0,40; 2,85)	0,0014 (-0,02; 0,02)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane związane z hiperglikemią lub cukrzycą	≥1. Zdarzenie	Dowolny	36 (5,8)		19 (6,2)		0,93 (0,53; 1,66)	-0,0038 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
			Cukrzyca		23 (3,7)		6 (1,9)		1,93 (0,78; 4,80)	0,02 (-0,004; 0,04)	n/d	NIE

³¹ obejmowały krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego i choroby naczyniowo-mózgowe

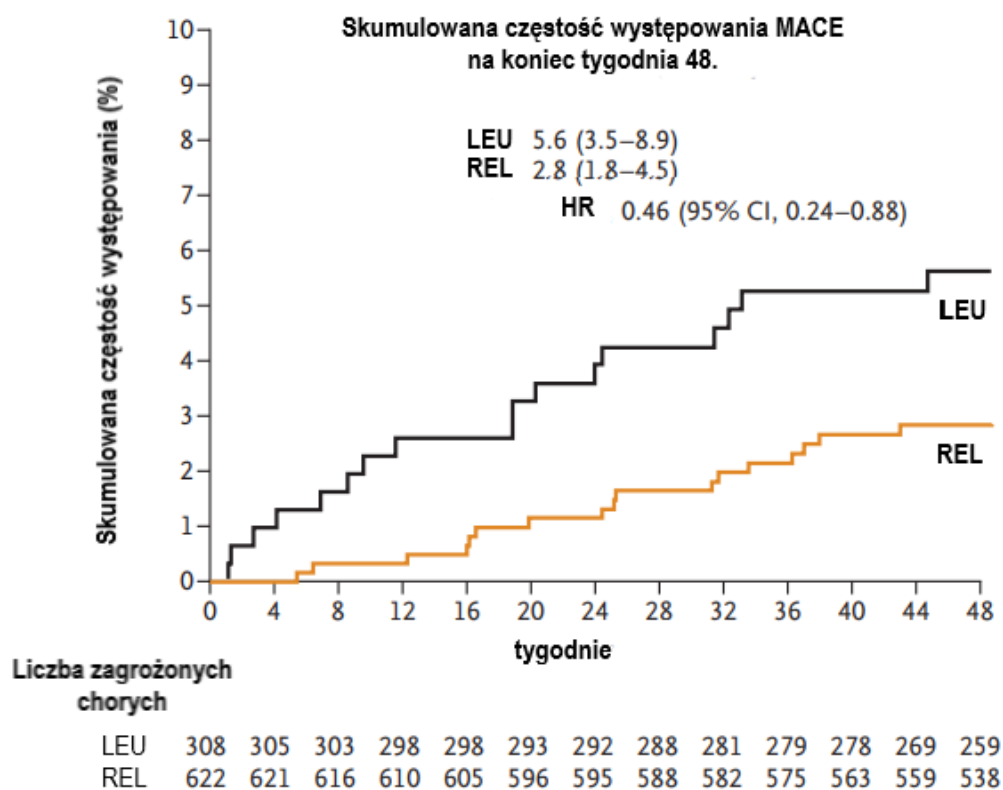
6.4.1. Skumulowana częstość występowania zdarzeń MACE

Poniżej przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dotyczące prawdopodobieństwa skumulowanej częstości występowania zdarzeń MACE w grupie leczonej REL i LEU przez 48 tygodni.

Ryzyko wystąpienia zdarzeń MACE było 54% niższe w grupie REL w porównaniu z grupą LEU (HR=0,46; 95% CI: 0,24; 0,88).

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 10.
Skumulowana częstość występowania zdarzeń MACE



Źródło: HERO (Shore 2020)

6.5. TEAE

Wśród zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia o dowolnym stopniu nasilenia najczęściej zgłaszano: uderzenia gorąca (ok. 54% w grupie REL vs ok. 52% w grupie LEU) oraz zmęczenie (ok. 22% w grupie REL vs ok. 19% w grupie LEU). Inne często raportowane TEAE o dowolnym stopniu nasilenia obejmowały: zaparcia (ok. 12% w grupie REL vs ok. 10% w grupie LEU), ból stawów (ok. 12% w grupie REL vs ok. 9% w grupie LEU), nadciśnienie (ok. 8% w grupie REL vs ok. 12% w grupie LEU) i biegunkę (ok. 12% w grupie REL vs ok. 7% w grupie LEU). Pozostałe TEAE zgłaszano u mniej niż 10% chorych.

Najczęściej zgłaszanym TEAE o ≥ 3 . stopniu nasilenia było nadciśnienie (ok. 2% dla REL vs ok. 1% dla LEU). Pozostałe TEAE o ≥ 3 . lub 3.-4. stopniu nasilenia zgłaszano u $\leq 1\%$ chorych.

Istotną statystycznie różnicę między REL a LEU odnotowano jedynie w przypadku biegunki (na korzyść LEU) oraz w przypadku nadmiernej potliwości (na korzyść REL). Różnice między grupami w przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie. Na ogół zgłaszane zdarzenia niepożądane są zgodne z tymi znanymi z terapią deprivacji androgenów. Należy zwrócić uwagę, że zaburzenia żołądka i jelit występujące częściej w grupie REL mogą być związane z doustną formą podawania.

Poniższa tabela prezentuje szczegółowe wyniki.

Tabela 34.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zapalenie nosogardzieli	Dowolny	59 (9,5)	622	29 (9,4)	308	1,01 (0,63; 1,61)	0,0007 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Zakażenie dróg moczowych	≥3.	4 (0,6)		1 (0,3)		1,99 (0,22; 17,85)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Rak gruczołu krokowego z przerzutami	≥3.	2 (0,3)	622	2 (0,6)	308	0,49 (0,07; 3,52)	-0,0033 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Neutropenia	≥3.	0 (0,0)	622	2 (0,6)	308	0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Cukrzyca	≥3.	6 (1,0)	622	2 (0,6)	308	1,49 (0,30; 7,43)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Cukrzyca typu 2.	≥3.	0 (0,0)		3 (1,0)		0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)	n/d	NIE
Zaburzenia psychiczne											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Bezsenna	Dowolny	43 (6,9)	622	14 (4,5)	308	1,56 (0,84; 2,90)	0,02 (-0,01; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zawroty głowy	Dowolny	35 (5,6)	622	17 (5,5)	308	1,02 (0,56; 1,85)	0,0011 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Ból głowy	Dowolny	35 (5,6)		13 (4,2)		1,02 (0,56; 1,85)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
HERO (EMA EPAR 2022)		Omdlenie	≥3.	6 (1,0)		3 (1,0)		0,99 (0,25; 3,99)	-0,0001 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zaćma	≥3.	4 (0,6)	622	1 (0,3)	308	1,99 (0,22; 17,85)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia serca											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Ostry zawał mięśnia sercowego	≥3.	5 (0,8)	622	1 (0,3)	308	2,49 (0,29; 21,39)	0,0048 (-0,0047; 0,01)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Zatrzymanie krążeniowo-oddechowe	≥3.	0 (0,0)		3 (1,0)		0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
HERO (Shore 2020)	48 tyg.	Uderzenie gorąca	Dowolny	338 (54,3)	622	159 (51,6)	308	1,12 (0,85; 1,47)	0,03 (-0,04; 0,10)	n/d	NIE
			3. lub 4.	4 (0,6)		0 (0,0)		4,48 (0,56; 36,08)	0,01 (-0,0016; 0,01)	n/d	NIE
HERO (Shore 2020)	48 tyg.	Nadciśnienie	Dowolny	49 (7,9)	622	36 (11,7)	308	0,65 (0,41; 1,02)	-0,04 (-0,08; 0,0036)	n/d	NIE
			3. lub 4.	10 (1,6)		2 (0,6)		2,50 (0,54; 11,48)	0,01 (-0,0038; 0,02)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Krwotok mózgowy	≥3.	0 (0,0)	622	2 (0,6)	308	0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
HERO (Shore 2020)	48 tyg.		Dowolny	76 (12,2)	622	30 (9,7)	308	1,29 (0,83; 2,02)	0,02 (-0,02; 0,07)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
HERO (Shore 2020) HERO (EMA EPAR 2022) HERO (EMA EPAR 2022)		Zaparcie ³²	3. lub 4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Biegunka ³³	Dowolny	76 (12,2)		21 (6,8)		1,90 (1,15; 3,15)	0,05 (0,02; 0,09)	NNH=20 (11; 50)	TAK
			3. lub 4.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
		Nudności	Dowolny	36 (5,8)		13 (4,2)		1,39 (0,73; 2,67)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Trudności z przetykaniem	≥3.	0 (0,0)		2 (0,6)		0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Nadmierna potliwość	Dowolny	15 (2,4)	622	16 (5,2)	308	0,45 (0,22; 0,92)	-0,03 (-0,06; -0,0003)	NNT=34 (17; 3 334)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
HERO (Shore 2020)	48 tyg.	Ból stawów ³⁴	Dowolny	75 (12,1)	622	28 (9,1)	308	1,37 (0,87; 2,17)	0,03 (-0,01; 0,07)	n/d	NIE
			3. lub 4.	2 (0,3)		0 (0,0)		4,47 (0,23; 85,04)	0,0032 (-0,0035; 0,01)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Ból pleców	Dowolny	50 (8,0)		28 (9,1)		0,87 (0,54; 1,42)	-0,01 (-0,05; 0,03)	n/d	NIE

³² Wszystkie zgłoszone przypadki zaparcia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopień), jeden chory z grupy REL został wycofany z badania z powodu nieciężkiego zaparcia stopnia 2.

³³ Wszystkie zgłoszone przypadki biegunki miały nasilenie łagodne lub umiarkowane (1. lub 2. stopień), żaden chory nie został wycofany z udziału w badaniu z powodu biegunki

³⁴ Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane (stopień 1. lub 2.), żadne ze zdarzeń nie było ciężkie ani nie prowadziło do wstrzymania leczenia lub przerwania leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			≥3.	2 (0,3)		3 (1,0)		0,33 (0,05; 1,97)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Ból kończyn	Dowolny	33 (5,3)		19 (6,2)		0,85 (0,48; 1,52)	-0,01 (-0,04; 0,02)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Częstomocz	Dowolny	37 (5,9)	622	20 (6,5)	308	0,91 (0,52; 1,60)	-0,01 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Zbyt częste oddawanie moczu w nocy	Dowolny	36 (5,8)		19 (6,2)		0,93 (0,53; 1,66)	-0,0038 (-0,04; 0,03)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Niemожność utrzymania moczu	Dowolny	30 (4,8)		16 (5,2)		0,92 (0,50; 1,72)	-0,0037 (-0,03; 0,03)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Ostra niewydolność nerek	≥3.	4 (0,6)		1 (0,3)		1,99 (0,22; 17,85)	0,0032 (-0,01; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
HERO (Shore 2020)	48 tyg.	Zmęczenie	Dowolny	134 (21,5)	622	57 (18,5)	308	1,21 (0,86; 1,71)	0,03 (-0,02; 0,08)	n/d	NIE
			3. lub 4.	2 (0,3)		0 (0,0)		4,47 (0,23; 85,04)	0,0032 (-0,0035; 0,01)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Astenia	Dowolny	32 (5,1)		21 (6,8)		0,74 (0,42; 1,31)	-0,02 (-0,05; 0,02)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Przepuklina pachwinowa	≥3.	0 (0,0)		622		3 (1,0)	308	0,05 (0,0044; 0,54)	-0,01 (-0,02; 0,0023)
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
HERO (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zwiększenie masy ciała	Dowolny	49 (7,9)	622	20 (6,5)	308	1,23 (0,72; 2,11)	0,01 (-0,02; 0,05)	n/d	NIE
HERO (EMA EPAR 2022)		Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy	≥3.	1 (0,2)		2 (0,6)		0,25 (0,02; 2,73)	-0,0049 (-0,01; 0,0046)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<i>HERO (EMA EPAR 2022)</i>		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	≥3.	0 (0,0)		2 (0,6)		0,05 (0,0026; 0,93)	-0,01 (-0,02; 0,0037)	n/d	NIE
<i>HERO (Shore 2020)</i>		Zwiększenie stężenia aminotransferaz wątrobowych ≥3xGGN ³⁵	Dowolny	9 (1,4)		4 (1,3)		1,12 (0,34; 3,65)	0,0015 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE

³⁵ n obliczone na podstawie % podanych w publikacji *Shore 2020*

7. Ocena bezpieczeństwa REL vs DEG

Analizę bezpieczeństwa relugoliksu w porównaniu z degareliksem w populacji chorych na raka gruczołu krokowego przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania C27003 (publikacja *Dearnaley 2020*). Dodatkowo, w celu uzupełnienia przedstawiono również wyniki dla badania C27003 z dokumentu *EMA EPAR 2022*.

W badaniu C27003 częstość i stopień nasilenia zdarzeń niepożądanych raportowano w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia (TEAE).

Ocenę przeprowadzono względem następujących punktów końcowych:

- zgon;
- ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (SAE);
- zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie leczenia (TEAE);
- zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI);
- TEAE związane z badanym lekiem.

Wyniki przedstawiono dla 24 tygodni obserwacji.

7.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

W czasie 24 tygodni obserwacji w obu grupach nie zgłoszono żadnego zgonu.

Częstość występowania SAE ogółem nie różniła się istotnie statystycznie między grupami, jednak była większa w ramieniu komparatora (1,5% w grupie REL vs 7,9% w grupie DEG). W żadnej z grup nie zgłoszono występowania SAE związanych z leczeniem.

TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia występowały istotnie statystycznie częściej w grupie DEG niż REL, (97,4% vs 86,2%). W przypadku TEAE o ≥ 3 . nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami. TEAE związane z badanym lekiem występowały z podobną częstością w obu grupach – ok. 77% chorych w grupie REL i ok. 74% chorych w grupie DEG. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35.
Profil bezpieczeństwa ogółem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zgon											
C27003 (EMA EPAR 2022)	24 tyg.	Zgon	Dowolny	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
C27003 (EMA EPAR 2022)	24 tyg.	SAE ogółem	Dowolny	1 (1,5) ³⁶	65	3 (7,9) ³⁷	38	0,18 (0,02; 1,82)	-0,06 (-0,15; 0,03)	n/d	NIE
		SAE związane z leczeniem	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane											
C27003 (Deernalay 2020)	24 tyg.	TEAE ogółem ³⁸	1.-2.	56 (86,2)	65	37 (97,4)	38	0,17 (0,02; 1,38)	-0,11 (-0,21; -0,01)	10 (5; 100)	TAK
			≥3.	1 (1,5)		4 (10,5)		0,13 (0,01; 1,24)	-0,09 (-0,19; 0,01)	n/d	NIE
		TEAE związane z badanym lekiem	Dowolny	50 (76,9)		28 (73,7)		1,19 (0,47; 3,00)	0,03 (-0,14; 0,21)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0;0)		1 (2;6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		TEAE prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
C27003 (EMA EPAR 2022)		TEAE prowadzące do modyfikacji dawki badanego leku	Dowolny	2 (3,1)		0 (0,0)		4,95 (0,28; 88,83)	0,03 (-0,03; 0,09)	n/d	NIE

³⁶ ból głowy i nadciśnienie

³⁷ wrzodzące zapalenie przełyku, wypadek drogowy i międzybłoniak złośliwy z wysiękiem opłucnowym

³⁸ Leczenie wspomagające stosowane w leczeniu zdarzeń niepożądanych przyjmowało 52% (34/65) chorych w ramieniu REL i 71% (27/38) w ramieniu DEG. Wapń i/lub witaminę D przyjmowało odpowiednio 32% (21/65) i 37% (14/38) chorych.

7.2. AESI

Nie stwierdzono wyraźnych różnic w zdarzeniach niepożądanych związanych z metabolizmem glukozy. Zmiany stężenia glukozy z wyjściowego stopnia 0. do 2. stopnia nasilenia wystąpiły u ok. 3% chorych zarówno w grupie REL jak i DEG. Dodatkowo u jednego chorego w grupie REL wystąpiła zmiana stężenia glukozy z początkowego stopnia 0. do 3. stopnia nasilenia. Różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Nie stwierdzono również różnic w zdarzeniach związanych z metabolizmem lipidów. Średnie wartości lipidów były na ogół stabilne w czasie z jedynie niewielkimi wzrostami cholesterolu LDL.

Nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby w grupie otrzymującej REL. W grupie DEG u 13% chorych zgłoszono zwiększenie aktywności ALT – różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść REL, a u 5% chorych zwiększoną aktywność AST – brak statystycznie istotnej różnicy między grupami. W żadnej z grup nie wystąpiły przypadki zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych o 3. stopniu nasilenia, ciężkie lub prowadzące do odstawienia badanego leku.

Dodatkowo u 4,6% chorych w grupie REL oraz 2,6% chorych w grupie DEG zgłoszono drugi, pierwotny nowotwór. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36.
Częstość występowania AESI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania											
<i>C27003 (EMA EPAR 2022)</i>	24 tyg.	Zmiany poziomu glukozy od wyjściowego stopnia nasilenia 0. do stopnia 2	2.	2 (3,1)	65	1 (2,6)	38	1,17 (0,10; 13,40)	0,0045 (-0,06; 0,07)	n/d	NIE
		Zmiany poziomu glukozy od wyjściowego stopnia nasilenia 0. do stopnia 3.	3.	1 (1,5)		0 (0,0)		4,88 (0,08; 283,32)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Zwiększenie aktywności ALT	Dowolny	0 (0,0)		5 (13,2)		0,06 (0,01; 0,38)	-0,13 (-0,24; -0,02)	8 (5; 50)	TAK
		Zwiększenie aktywności AST	Dowolny	0 (0,0)		2 (5,3)		0,06 (0,0036; 1,16)	-0,05 (-0,13; 0,03)	n/d	NIE
		Drugi pierwotny nowotwór	Dowolny	3 (4,6) ³⁹		1 (2,6) ⁴⁰		1,79 (0,18; 17,85)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE

³⁹ wszystkie przypadki wystąpiły w czasie pierwszych 12 tygodni leczenia (dwóch chorych z rakiem płaskonabłonkowym i jeden chory z rakiem podstawnkomórkowym)

⁴⁰ złośliwy międzybłoniak zgłoszony po 24 tygodniach leczenia

7.3. TEAE związane z badanym lekiem

Najczęściej zgłaszanymi TEAE związanymi z badanym lekiem były uderzenia gorąca – w obu grupach raportowano je u ponad 53% chorych. Różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Zmęczenie występowało częściej w grupie REL w porównaniu z grupą DEG (ok. 23% vs ok. 13%), jednak różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Istotną statystycznie różnicę między grupami odnotowano w przypadku rumienia w miejscu wstrzyknięcia, które nie występowało w grupie REL, a zostało zgłoszone u 10,5% chorych leczonych DEG. Było to związane ze sposobem podania obu leków.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37.
Częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia naczyniowe											
C27003 (EMA EPAR 2022)	24 tyg.	Uderzenia gorąca	Dowolny	36 (55,4)	65	20 (52,6)	38	1,12 (0,50; 2,49)	0,03 (-0,17; 0,23)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
C27003 (EMA EPAR 2022)	24 tyg.	Zmęczenie	Dowolny	15 (23,1)	65	5 (13,2)	38	1,98 (0,66; 5,97)	0,10 (-0,05; 0,25)	n/d	NIE
C27003 (EMA EPAR 2022)		Rumień w miejscu wstrzyknięcia	Dowolny	0 (0,0)		4 (10,5)		0,06 (0,01; 0,48)	-0,11 (-0,21; -0,0028)	10 (5; 358)	TAK

7.4. TEAE

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia (TEAE) o stopniu nasilenia 1.-2. były: uderzenia gorąca (ok. 57% w grupie REL vs ok. 61% w grupie DEG), zmęczenie (ok. 26% w grupie REL vs ok. 16% w grupie DEG), biegunka (ok. 19% w grupie REL vs ok. 13% w grupie DEG), zaćma (ok. 15% w grupie REL vs ok. 18% w grupie DEG) oraz zbyt częste oddawanie moczu w nocy (ok. 14% w grupie REL vs ok. 13% w grupie DEG). Zdarzenia o stopniu nasilenia ≥ 3 . raportowano nie częściej niż u 2,6% chorych.

Znamienne statystycznie różnice między grupami, na korzyść REL raportowano w przypadku zdarzeń stopnia 1.-2. obejmujących rumień w miejscu wstrzyknięcia (0,0% w grupie REL vs 10,5% w grupie DEG) oraz zwiększenie stężenia AIAT (0,0% w grupie REL vs 13,2% w grupie DEG). W przypadku pozostałych zdarzeń niepożądanych różnice między grupami nie były istotne statystycznie.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Międzybłoniak złośliwy	1.-2.	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Cukrzyca	1.-2.	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu nerwowego											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Ból głowy	1.-2.	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	1 (1,5) ⁴¹		0 (0,0)		4,88 (0,08; 283,32)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Zaćma	1.-2.	10 (15,4)	65	7 (18,4)	38	0,81 (0,28; 2,33)	-0,03 (-0,18; 0,12)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Nadciśnienie	1.-2.	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	1 (1,5)		0 (0,0)		4,88 (0,08; 283,32)	0,02 (-0,04; 0,07)	n/d	NIE
		Krwiak zatok przynosowych	1.-2.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		1.-2.	37 (56,9)	23 (60,5)	0,86 (0,38; 1,95)	-0,04 (-0,23; 0,16)	n/d	NIE			

⁴¹ Ból głowy i nadciśnienie wystąpiły jednego chorego

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Uderzenia gorąca ⁴²	≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Zbyt częste oddawanie moczu w nocy	1.-2.	9 (13,8)	65	5 (13,2)	38	1,06 (0,33; 3,43)	0,01 (-0,13; 0,14)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Częstomocz	1.-2.	8 (12,3)		6 (15,8)		0,75 (0,24; 2,35)	-0,03 (-0,18; 0,11)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Bolesne lub trudne oddawanie moczu	1.-2.	5 (7,7)		6 (15,8)		0,44 (0,13; 1,57)	-0,08 (-0,21; 0,05)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
		Zmniejszony przepływ moczu	1.-2.	1 (1,5)		4 (10,5)		0,13 (0,01; 1,24)	-0,09 (-0,19; 0,01)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Zmęczenie	1.-2.	17 (26,2)	65	6 (15,8)	38	1,89 (0,67; 5,30)	0,10 (-0,05; 0,26)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Wysięk opłucnowy	1.-2.	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Stłuczenie płuc	1.-2.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit											
		Biegunka	1.-2.	12 (18,5)	65	5 (13,2)	38	1,49 (0,48; 4,63)	0,05 (-0,09; 0,20)	n/d	NIE

⁴² leki stosowane w leczeniu uderzeń gorąca przyjmowało 6% (4/65) chorych w ramieniu REL i 11% (4/38) w ramieniu DEG

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Wrzodziejące zapalenie przełyku	≥3.	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			1.-2.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Zimne poty	1.-2.	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	1.-2.	0 (0,0)	65	4 (10,5)	38	0,06 (0,01; 0,48)	-0,11 (-0,21; -0,0028)	10 (5; 358)	TAK
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Zwiększone stężenie ALT	1.-2.	0 (0,0)	65	5 (13,2)	38	0,06 (0,01; 0,38)	-0,13 (-0,24; -0,02)	8 (5; 50)	TAK
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Zwiększone stężenie testosteronu we krwi	1.-2.	2 (3,1)	65	4 (10,5)	38	0,27 (0,05; 1,55)	-0,07 (-0,18; 0,03)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
C27003 (Dearnaley 2020)	24 tyg.	Złamanie kości	1.-2.	0 (0,0)	65	0 (0,0)	38	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Wypadek drogowy	1.-2.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,04; 0,04)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
C27003 (EMA EPAR 2022)		Złamanie kostki	≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Złamanie kości strzałkowej	≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		DEG		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
		Złamanie kości promieniowej	≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Złamanie kości łokciowej	≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Złamanie kości twarzy	≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Złamanie szczęki	≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE
		Złamanie żebra	≥3.	0 (0,0)		1 (2,6)		0,07 (0,0011; 3,86)	-0,03 (-0,09; 0,04)	n/d	NIE

8. Porównanie z GOS i TRP

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań pierwotnych ani opracowań wtórnych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo REL z gosereliną (GOS) i tryptoreliną (TRP).

Należy zwrócić uwagę, że obecnie w ramach praktyki klinicznej, w przypadku stosowania farmakoterapii ADT, żaden z dostępnych agonistów LHRH nie został wskazywany jako preferowana opcja. Dostępne dowody naukowe wskazują bowiem na podobną skuteczność agonistów LHRH w supresji testosteronu do stężeń niższych niż poziomy kastracyjny [NCCN 2023, EAU 2022, Sosnowski 2019, Gołąbek 2016].

Na podstawie dostępnych dowodów można wnioskować, że LEU, GOS i TRP wykazują podobną skuteczność. W związku z tym, mimo braku wyników dla porównania REL z GOS i TRP, należy oczekiwać że wyniki porównania REL z LEU są reprezentatywne dla porównania REL z pozostałymi analogami GnRH.

W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu wyników

[REDACTED]

8.1.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8.2. [Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Ocena stosunku korzyści do ryzyka

Ocenę stosunku korzyści do ryzyka produktu leczniczego Orgovyx® przeprowadzono na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Assessment report* wydanym przez EMA w 2022 roku [EMA EPAR 2022].

W literaturze naukowej stwierdzono, że istnieje wiele potencjalnych korzyści ze stosowania terapii w postaci podawanego codziennie preparatu doustnego. Do tych korzyści należą:

- sposób podania, który jest bardziej przyjazny choremu, ograniczając liczbę wizyt i procedur z udziałem personelu medycznego oraz nie wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia;
- bardziej elastyczne dawkowanie i możliwość szybkiego przerywania leczenia z powodu nietolerancji lub działań niepożądanych związanych z leczeniem;
- brak potrzeby podawania antyandrogenu, stosowanego w celu przeciwdziałania potencjalnemu wzrostowi stężenia testosteronu wywołanemu przez leczenie oparte na agonistach LHRH.

Warto podkreślić, że w terapii chorób nowotworowych, możliwych do zastosowania w warunkach domowych, w Polsce największą grupę stanowią leki doustne. Są one bowiem, bardziej preferowane przez chorych, z uwagi na większą wygodę ich stosowania. Leczenie doustne poza tym, że wykazuje taką samą skuteczność jak forma dożylna, pozwala także na uniknięcie wlewów dożylnych, większą aktywność zawodową chorego oraz mniejszą częstość hospitalizacji [Onkoopieka 2018, Radecka 2012]. Możliwość szybkiego przerywania leczenia z powodu nietolerancji lub zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem jest zdecydowanie zaletą terapii doustnych. Jednak należy również uwzględnić aspekt związany z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. W praktyce nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez chorych jest trudne do uchwycenia, choć jak wskazało WHO, stanowi jeden z najważniejszych czynników wpływających na brak skuteczności leczenia [Onkoopieka 2018]. Przy ocenie ryzyka w dokumencie *EMA EPAR 2022* zwrócono uwagę, na fakt, że preparaty do wstrzykiwań mogą zapewnić niezawodne, trwałe dostarczanie substancji aktywnej bez polegania na przestrzeganiu zaleceń przez chorego, interakcjach z innymi lekami doustnymi lub wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Uciążliwy profil zdarzeń niepożądanych związanych z ADT może prowadzić do wcześniejszego zaprzestania lub przerywania terapii doustnej przez chorych. Dodatkowo w dokumencie EMA zwrócono uwagę, że o ile w badaniach klinicznych stopień przestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leku

doustnego jest wysoki, to długotrwały stopień przestrzegania zaleceń w rzeczywistej praktyce klinicznej będzie mniej optymalny. Nie jest również wiadome czy szybsza regeneracja testosteronu mogłaby sprawić, że działanie leku miałoby taki sam nominalny czas trwania, jak w badaniach z zastosowaniem agonisty GnRH w postaci wstrzyknięcia podskórnego/domięśniowego, oraz czy krótszy czas trwania supresji testosteronu w związku ze stosowaniem REL (ze względu na szybszą regenerację testosteronu) może prowadzić do niedoleczenia, biorąc pod uwagę, że kontrola nowotworu była związana z czasem trwania supresji testosteronu.

W dokumencie *EMA EPAR 2022* ocenę dla REL przedstawiono, głównie w oparciu o badanie *HERO*, będące randomizowanym, otwartym badaniem fazy III. U chorych z zaawansowanym HSPC, leczenie REL prowadziło do uzyskania odpowiedniego i utrzymującego kastracyjnego poziomu testosteronu przez okres leczenia wynoszący około 1. roku. Wykazano, że REL jest co najmniej nie gorszy w porównaniu ze standardowym leczeniem leuprolidem pod względem osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu (analizy wykazały wyższość REL na LEU, w przypadku pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych). Relugoliks był ogólnie dobrze tolerowany przez większość badanych chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Najczęstsze działania niepożądane leku były związane z niskim poziomem testosteronu (uderzenia gorąca, zmęczenie i bóle stawów). Potencjalne zagrożenia związane ze stosowaniem REL jako antagonisty receptora GnRH są dobrze znane i obejmują zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, wpływ na metabolizm węglowodanów i lipidów, niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, wydłużenie odstępu QT i zaburzenia nastroju.

W opinii EMA, dane z badania *HERO* dostarczyły wystarczających dowód na korzystne działanie REL u chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Równocześnie podkreślono, że jakiegokolwiek wskazanie wykraczające poza leczenie związane z HSPC jest niezgodne z zaleceniami EMA i precedensami regulacyjnymi.

Relugoliks jest dobrze tolerowany, ponieważ większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego, a liczba przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest niewielka. Na ogół zgłaszane zdarzenia niepożądane są zgodne z profilem bezpieczeństwa leku porównawczego. W dostarczonym pakiecie danych nie zidentyfikowano żadnych nowych problemów ani trendów dotyczących bezpieczeństwa. Potencjalne zagrożenia i działania niepożądane leku są wystarczająco omówione w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

EMA zwróciła uwagę, że choć obecnie dostępne są różne ADT, to relugoliks może stanowić cenne uzupełnienie opcji terapeutycznych oferowanych w leczeniu zaawansowanego hormonozależnego raka gruczołu krokowego.

Uwzględniając dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Orgovyx® stwierdza się pozytywny stosunek korzyści do ryzyka.

10. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa została wykonana na podstawie następujących dokumentów:

- ChPL Orgovyx®;
- FDA 2020;
- dane ze strony internetowej *ADRReports*;
- dane ze strony internetowej WHO UMC.

10.1. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w ChPL

10.1.1. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

Wpływ na wydłużenie odstępu QT/QTc

Leczenie za pomocą deprivacji androgenowej może powodować wydłużenie odstępu QT. U chorych z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z czynnikami ryzyka wydłużenia odstępu QT, jak również u chorych jednocześnie stosujących produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT lekarze powinni przed wprowadzeniem produktu leczniczego Orgovyx® ocenić stosunek korzyści do ryzyka, w tym możliwości rozwoju częstoskurczu typu *torsade de pointes*. W dokładnym badaniu QT/QTc wykazano brak swoistego wpływu relugoliksu na wydłużenie odstępu QTc.

Choroba układu sercowo-naczyniowego

W literaturze medycznej zgłaszano chorobę układu sercowo-naczyniowego, taką jak zawał mięśnia sercowego i udar, u chorych poddawanych leczeniu za pomocą deprivacji androgenowej. Dlatego należy wziąć pod uwagę wszystkie czynniki ryzyka rozwoju choroby układu sercowo-naczyniowego.

Zmiany gęstości kości

Długotrwała supresja testosteronu u mężczyzn, którzy przeszli zabieg wycięcia jądra lub byli leczeni agonistą receptora GnRH lub antagonistą GnRH, jest powiązana ze zmniejszoną gęstością kości. U chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka zmniejszona gęstość kości może prowadzić do rozwoju osteoporozy i wzrostu ryzyka złamania kości.

Zaburzenia czynności wątroby

Do długotrwałych badań klinicznych z zastosowaniem relugoliku nie włączano chorych ze stwierdzonymi lub podejrzanymi schorzeniami wątroby. Obserwowano łagodne i przejściowe wzrosty aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) i asparaginianowej (AST), ale nie towarzyszył temu wzrost stężenia bilirubiny ani nie wiązało się to z objawami klinicznymi. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby podczas leczenia chorych ze stwierdzonymi lub podejrzanymi schorzeniami wątroby. Nie oceniano farmakokinetyki relugoliku u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Ekspozycja na relugolik u chorych ciężkimi zaburzeniami czynności nerek może być zwiększona nawet 2-krotnie. W związku z tym, że mniejsza dawka relugoliku nie jest dostępna, należy zachować ostrożność u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek przy podawaniu dawki 120 mg relugoliku raz na dobę. Nie jest znana ilość relugoliku usuwana przez hemodializę.

Monitorowanie antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA)

Wpływ produktu leczniczego Orgovyx® należy monitorować poprzez sprawdzanie parametrów klinicznych i oznaczanie poziomów antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA) w surowicy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, co oznacza, że jest zasadniczo „wolny od sodu”.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Orgovyx® może zaburzać działanie niektórych leków stosowanych do leczenia zaburzeń rytmu serca (np. chinidyny, prokainamidu, amiodaronu i sotalolu) lub może zwiększać ryzyko takich zaburzeń po zastosowaniu wraz z niektórymi innymi lekami (np. metadonem stosowanym w celu łagodzenia bólu i jako część detoksykacji po uzależnieniu od narkotyków, antybiotykiem moksyflokscyną, lekami przeciwpsychotycznymi stosowanymi do leczenia poważnych schorzeń psychicznych). Inne leki mogą zaburzać wchłanianie relugoliku, powodując albo zwiększenie jego stężenia we krwi, co może nasilać działania

niepożądane, albo zmniejszenie jego stężenia we krwi, co może zmniejszać skuteczność leku Orgovyx®. Do przykładów leków, które mogą zakłócać działanie leku Orgovyx®, należą:

- niektóre leki stosowane w leczeniu padaczki (np. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. ryfampicyna, azytromycyna, erytromycyna, klarytromycyna, gentamycyna, tetracyklina);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol);
- niektóre leki stosowane w leczeniu raka gruczołu krokowego (np. apalutamid);
- leki ziołowe zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*);
- niektóre leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (np. karwedilol, werapamil);
- niektóre leki stosowane w leczeniu arytmii (np. amiodaron, dronedaron, propafenon, chinidyna);
- niektóre leki stosowane w leczeniu dławicy piersiowej (np. ranolazyna);
- niektóre leki stosowane jako środki immunosupresyjne (np. cyklosporyna);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV (np. rytonawir lub schematy zawierające rytonawir, efawirenz);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (np. telaprewir).

10.1.2. Częstość występowania zdarzeń/działań niepożądanych

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia relugoliksem są fizjologiczne skutki supresji testosteronu, w tym uderzenia gorąca (54%), bóle mięśniowo-szkieletowe (30%) i zmęczenie (26%). Do innych bardzo częstych działań niepożądanych należą biegunka i zaparcia (po 12%).

W tabeli poniżej przedstawiono bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) działania niepożądane sklasyfikowane według częstości występowania oraz klasyfikacji układów i narządów, związane ze stosowaniem relugoliku.

Tabela 39.
Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych relugoliksem, zgłoszonych w badaniu HERO

	Interwencja	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Często
Zaburzenia układu endokrynologicznego	Ginekomastia	Często
Zaburzenia psychiczne	Bezsенność	Często
	Depresja	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	Często
	Ból głowy	Często
Zaburzenia serca	Zawał mięśnia sercowego	Rzadko
	Wydłużenie odstępu QT	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Uderzenia gorąca	Bardzo często
	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka*	Bardzo często
	Zaparcia	Bardzo często
	Nudności	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Nadmierna potliwość	Często
	Wysypka	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy**	Bardzo często
	Osteoporoza/osteopenia	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Zmniejszenie popędu płciowego	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie***	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Wzrost masy ciała	Często
	Wzrost stężenia glukozy [^]	Często
	Wzrost stężenia triglicerydów [^]	Często
	Wzrost stężenia cholesterolu we krwi ^{^^}	Często
	Wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Niezbyt często
	Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej [^]	Niezbyt często

*obejmuje biegunkę i zapalenie okrężnicy

**obejmuje ból stawów, ból pleców, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy, ból mięśni, ból kości, ból szyi, zapalenie stawów, zeszywnienie mięśniowo-szkieletowe, ból w klatce piersiowej pochodzenia innego niż sercowe, ból kręgosłupa i dyskomfort w układzie mięśniowo-szkieletowym

***obejmuje zmęczenie i astenię

[^]wzrosty 3./4. stopnia stwierdzone podczas monitorowania wyników klinicznych testów laboratoryjnych

^{^^}nie zgłoszono żadnych wzrostów stężenia cholesterolu powyżej 2. stopnia

10.1.3. Opis wybranych działań niepożądanych

Zmiany parametrów laboratoryjnych

Zmiany wartości parametrów laboratoryjnych obserwowane przez okres do 1. roku leczenia w badaniu fazy III (N=622) mieściły się w tym samym zakresie w przypadku produktu leczniczego Orgovyx® i agonisty GnRH (leuproreliny) stosowanego jako aktywny komparator. Aktywności ALT i/lub AST ponad 3 razy przekraczające górną granicę normy (GGN) zgłaszano po leczeniu produktem leczniczym Orgovyx® w przypadku 1,4% chorych, u których przed rozpoczęciem leczenia wartości były prawidłowe. U 0,3% chorych leczonych produktem leczniczym Orgovyx® stwierdzono wzrost aktywności ALT do 3./4. stopnia, a u 0% wzrost aktywności AST do 3./4. stopnia. Żadne z tych zdarzeń nie było powiązane ze wzrostem stężenia bilirubiny. Stężenie hemoglobiny spadło o 10 g/L w okresie do 1. roku leczenia. Znaczny spadek stężenia hemoglobiny (≤ 105 g/L) zaobserwowano u 4,8% chorych po leczeniu produktem leczniczym Orgovyx®, przy czym spadki do 3./4. stopnia odnotowano u 0,5% chorych. Stężenie glukozy wzrosło do 3./4. stopnia u 2,9%, a stężenie triglicerydów wzrosło do 3./4. stopnia u 2,0% obserwowanych chorych.

10.2. Ocena bezpieczeństwa przedstawiona w dokumencie FDA

Analiza dokumentu *FDA 2020* wykazała, że ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Orgovyx® są zgodne z opisanymi szczegółowo w *Charakterystyce Produktu Leczniczego* i obejmują:

- wydłużenie odstępu QT/QTc;
- toksyczny wpływ na zarodek i płód;
- zaburzenia w wynikach parametrów laboratoryjnych.

W dokumencie *FDA 2020* wskazano, że najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 10\%$ chorych) obejmowały uderzenia gorąca (54%), bóle mięśniowo szkieletowe (30%), zmęczenie (26%), biegunkę (12%) i zaparcia (12%). Z kolei najczęściej obserwowane nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych ($\geq 15\%$ chorych) dotyczyły zwiększenia stężenia glukozy (44%), zwiększenia stężenia triglicerydów (35%), zmniejszenia stężenia hemoglobiny (28%), zwiększonej aktywności ALT (27%) i zwiększonej aktywności AST (18%).

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

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

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReport należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) oraz zaburzenia naczyniowe.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, zaburzenia naczyniowe, zaburzenia z kategorii procedury medyczne i chirurgiczne, zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych, zaburzenia żołądka i jelit oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Tabela 40.

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

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 14.01.2023r.)	
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	62
Zaburzenia układu nerwowego	88
Zaburzenia naczyniowe	61
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	163
Badania diagnostyczne	68
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	61
Baza WHO	
Zaburzenia naczyniowe	423
Zaburzenia żołądka i jelit	259
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	549
Badania diagnostyczne	292
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	258
Procedury medyczne i chirurgiczne	471

11. Ograniczenia

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

- ograniczenia analizy:
 - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania obserwacyjnego lub przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWE) dla badanej interwencji. Należy przy tym pokreślić, że REL otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej stosunkowo niedawno (8 lipca 2022 roku), dlatego też dane RWE nie zostały jeszcze opublikowane;
 - w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania bezpośrednio porównującego REL z innymi niż LEU agonistami LHRH, tj. GOS i TRP. Należy podkreślić, że w ramach analizy przedstawiono przegląd systematyczny [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED];
 - do analizy włączono badania C27002 i C27003, w których dawka nasycająca podawana w 1. dniu terapii wynosiła 320 mg. Zgodnie z zapisami ChPL dawka nasycająca powinna wynosić 360 mg. Należy zauważyć, że w kolejnych dniach dawka była zgodna z ChPL więc różnica dawki w 1. dniu nie powinna mieć istotnego wpływu na wyniki w dłuższym okresie leczenia – 48 tygodni w badaniu C27002 i 24 tygodnie w badaniu C27003;
 - populacja włączona do badania do badania C27003 jest zawężona względem populacji docelowej. Populacja w badaniu obejmuje chorych z chorobą ograniczoną do narządu, którzy kwalifikowali się do terapii ADT w skojarzeniu z radioterapią. Należy podkreślić, że jest to jedyne randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące

skuteczność i bezpieczeństwo REL względem DEG. W związku z tym w analizie przedstawiono dodatkowo wyniki NMA dla porównania REL vs DEG obejmujące większą liczbę chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego;

- ograniczenia badań *HERO*, *C27002* i *C27003*:
 - w badaniach nie zastosowano zaślepienia, co potencjalnie może stanowić ograniczenie analizy, gdyż zwiększa ryzyko wystąpienia błędu systematycznego związanego z późniejszą oceną punktów końcowych (ang. *detection bias*). Natomiast brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu czy odpowiedź PSA, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż nie zależą one od subiektywnej oceny chorego;
- ograniczenia badania *C27003*:
 - badanie *C27003* nie zostało zaprojektowane i nie miało mocy statystycznej w celu dokonania formalnego porównania statystycznego REL vs DEG;
- ograniczenia badania *C27002*:
 - badanie *C27002* nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji, dlatego też w ramach analizy zaprezentowano uzupełniające dane, przedstawione w dokumencie opublikowanym przez EMA;
 - mała liczebność próby mogła mieć wpływ na moc statystyczną.

Należy podkreślić, że ze względu na ograniczenia badania *C27002* zaprezentowane wyniki stanowią jedynie uzupełnienie niniejszej analizy. Podstawę analizy dla porównania REL vs LEU stanowi natomiast wysokiej jakości randomizowane badanie *HERO*.

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r., wyniki jakości życia z badania *HERO* uzupełniono o dane ze strony clinicaltrials.gov, należy jednak podkreślić iż informacje zamieszczone na ww. stronie cechuje niższa wiarygodność niż recenzowane publikacje pełnotekstowe, które pierwotnie wykorzystano w analizie.

12. Podsumowanie i wnioski końcowe

W ramach analizy klinicznej oceniono skuteczność i bezpieczeństwo **relugoliku względem innych farmakoterapii ADT** w leczeniu dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka prostaty.

12.1. Ocena skuteczności REL vs ADT

Ocenę dla porównania REL vs LEU wykonano na podstawie wyników randomizowanego badania *HERO* (publikacja *Shore 2020*). W raporcie uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione w abstrakcie konferencyjnym *ab. konf. Tutrone 2022* oraz w dokumencie *EMA EPAR 2022*. Ocenę uzupełniono ponadto o wyniki nieopublikowanego badania *C27002* (dokument *EMA EPAR 2022*).

Ocenę dla porównania REL vs DEG wykonano na podstawie wyników randomizowanego badania *C27003* (publikacja *Dearnaley 2020*). W raporcie uwzględniono także dodatkowe dane przedstawione w dokumencie *EMA EPAR 2022*.

Ocenę przeprowadzono na podstawie wyników dla istotnych klinicznie punktów końcowych.

12.1.1. REL vs LEU

Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności w badaniu *HERO* było szacowane skumulowane prawdopodobieństwo kastracji medycznej zdefiniowane jako osiągnięcie i utrzymanie supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym tj. <50 ng/dl, w okresie od 1. dnia 5. tygodnia (od 29. dnia) do 1. dnia 49. tygodnia (do 337. dnia). **Potwierdzono hipotezę *superiority* wykazując statystyczną wyższość REL względem LEU.** Wykazano, że leczenie REL zmniejszyło ryzyko utraty poziomu kastracyjnego (zwiększenia stężenia testosteronu do poziomu ≥ 50 ng/dl) o ok. 74% w porównaniu do grupy LEU (HR=0,2621; 95% CI: 0,1489; 0,4613).

Dla wszystkich kluczowych drugorzędowych punktów końcowych określających szacowany odsetek supresji testosteronu do poziomu: <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu, <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu oraz <20 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu, stwierdzono **istotną statystycznie przewagę REL nad LEU** (wyższy szacowany odsetek).

Istotną statystycznie przewagę REL nad LEU wykazano również w przypadku częstości uzyskania odpowiedzi PSA oraz wartości stężenia FSH.

Analiza końcowa wykazała, że czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację nie różnił się istotnie statystycznie między grupami. Z kolei, szacowany odsetek chorych, u których stężenie testosteronu powróciło do wartości ≥ 280 ng/dl (dolna granica normy) był znacząco wyższy w grupie REL w porównaniu do grupy LEU. Dla tego punktu końcowego nie przeprowadzono testowania statystycznego.

Podsumowanie wyników dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej. Punkty końcowe zostały ułożone zgodnie z hierarchią testowania:

Tabela 41.
Podsumowanie kluczowych wyników z badania HERO

Punkt końcowy	REL (N=622)	LEU (N=308)
Trwała supresja testosteronu (<50 ng/dl) – pierwszorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Skumulowane prawdopodobieństwo osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym (<50 ng/dl), w okresie od 1. dnia 5. tygodnia do 1. dnia 49. tygodnia	
Odsetek (95% CI) [%]	96,7 (94,9; 97,9)	88,8 (84,6; 91,8)
Spełnienie kryterium 1	Dolna granica 95% CI w REL wynosi 94,9%, jest $\geq 90\%$ Osiągnięto kryterium sukcesu badania klinicznego dla ADT	
Spełnienie kryterium 2	Dolna granica 95% CI różnicy między REL a LEU wynosi 7,9% - jest \geq NIM Potwierdzono hipotezę <i>non-inferiority</i>	
Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	7,9 (4,1; 11,8) IS=TAK; $p < 0,001$ Potwierdzono hipotezę <i>superiority</i>	
Supresja testosteronu (<50 ng/dl) w 4. dniu – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 4. dniu	
Odsetek (95% CI) [%]	56,0 (52,18; 59,97)	0,0 (n/o; n/o)
Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	56,04 (n/o; n/o) IS=TAK; $p < 0,001$	
Supresja testosteronu (<50 ng/dl) w 15. dniu – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl przed podaniem dawki w 15. dniu	
Odsetek (95% CI) [%]	98,7 (97,56; 99,39)	12,1 (8,88; 16,25)
Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	86,66 (82,91; 90,41) IS=TAK; $p < 0,001$	

Punkt końcowy	REL (N=622)	LEU (N=308)
Odpowiedź PSA – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Odsetek chorych z odpowiedzią PSA w 15. dniu i jej potwierdzeniem w 29. dniu	
n (%)	494 (79,4%)	61 (19,8%)
RD (95% CI), NNT	0,60 (0,54; 0,65), NNT=2 IS=TAK; p<0,001	
Supresja testosteronu (<20 ng/dl) w 15. dniu – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl w 15. dniu	
Odsetek (95% CI) [%]	78,4 (75,06; 81,53)	1,0 (0,32; 3,00)
Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	77,41 (73,98; 80,83) IS=TAK; p<0,001	
Stężenie FSH – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Średnie stężenie FSH w 1 dniu 25 tyg.	
Średnia (SD) [IU/l]	1,72 (1,376)	5,95 (3,071)
Różnica średnich	-4,23* IS=TAK; p<0,001	
Czas CRFS w populacji mITT MPP – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego z przerzutami	
Mediana (95% CI) [dni]	n/o (n/o; n/o)/N=290	n/o (n/o; n/o)/N=144
HR (95% CI)	1,0319 (0,6774; 1,5719) IS=NIE; p=0,84	
Czas CRFS w populacji mITT FAP – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację w populacji obejmującej wszystkich chorych włączonych do analizy końcowej	
Mediana (95% CI) [dni]	n/o (n/o; n/o)/N=717	n/o (n/o; n/o)/N=357
HR (95% CI)	1,0335 (0,7154; 1,4930) IS: Nie testowano	
Powrót stężenia testosteronu do wartości ≥280 ng/dl – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu testosteronu do wartości ≥280 ng/dl w 90-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu badania	
Odsetek (95% CI) [%]	53,93 (45,20; 63,16)/N=137	3,23 (0,46; 20,77)/N=47
Różnica między interwencjami (95% CI) [%]	50,7* (b/d) IS: Nie testowano; nominalne p<0,002**	

*wartość obliczona samodzielnie

**ocenę regeneracji testosteronu przeprowadzono w analizie pierwotnej w celach eksploracyjnych. Kolejność testowania regeneracji testosteronu w ostatecznej analizie miała być poprzedzona przeżyciem wolnym od oporności na kastrację (zgodnie z kolejnością testowania hierarchicznego). Nie przeprowadzono formalnego testowania dla regeneracji testosteronu w analizie końcowej, ponieważ wyniki dotyczące CRFS nie osiągnęły wyższości statystycznej

Analiza zmian w poszczególnych wynikach dotyczących jakości życia wykazała brak różnic między grupami w wynikach kwestionariuszy EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-PR25, które byłyby klinicznie znamienne lub nieprzewidziane. Należy przy tym podkreślić, że skala EORTC-QLQ-PR25 nie została zaprojektowana do oceny chorych na raka prostaty. Również wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L wskazały, że odsetki chorych, u których wystąpiło pogorszenie, brak zmian lub poprawa w każdej domenie, były podobne w obu grupach terapeutycznych.

Estymowany współczynnik przeżycia w 49. tyg. był wysoki i podobny w obu grupach terapeutycznych. Szacowany współczynnik OS wyniósł 98,85% w grupie REL i 97,40% w grupie LEU.

12.1.2. REL vs DEG

Badanie C27003 nie miało na celu dokonania formalnych statystycznych porównań między dwoma antagonistami LHRH: relugoliksem i degareliksem. Wyniki wskazują jednak, że oba leki szybko wywoływały i utrzymywały kastracyjny poziom testosteronu w okresie leczenia. W związku z tym wpływ na odpowiedź PSA i objętość gruczołu krokowego był spójny między REL a DEG, a także zgodny z danymi wcześniej zgłaszanymi dla innych analogów GnRH. Zarówno REL, jak i DEG powodowały szybkie zmniejszenie stężenia testosteronu, którego nie obserwowano w przypadku agonistów receptora GnRH, co jest związane z występującym w przypadku tej grupy zaostrzeniem choroby (tzw. *flare*) na początkowym etapie leczenia.

Podsumowanie wyników dla pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42.
Podsumowanie kluczowych wyników z badania C27003

Punkt końcowy	REL (N=65)	DEG (N=38)
Wskaźnik kastracji (<50 ng/dl) – pierwszorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Częstość osiągnięcia supresji testosteronu do poziomu <50 ng/dl w 24. tygodniu	
n (%)	62 (95,4%)	34 (89,5%)
RD (95% CI)	0,06 (-0,05; 0,17) IS: Nie testowano	
Wskaźnik kastracji (<20 ng/dl) – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Częstość osiągnięcia supresji testosteronu do poziomu <20 ng/dl w 24. tygodniu	
n (%)	53 (81,5%)	26 (68,4%)

Punkt końcowy	REL (N=65)	DEG (N=38)
RD (95% CI)	0,13 (-0,04; 0,31) IS: Nie testowano	
Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu	
Mediana [dni]	4	3
Regeneracja testosteronu – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Częstość osiągnięcia powrotu stężenia testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl w 36. tygodniu	
n (%)	34 (52,3%)	6 (15,8%)
RD (95% CI)	0,37 (0,20; 0,53) IS: Nie testowano	
Odpowiedź PSA (redukcja o ≥50%) – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Częstość osiągnięcia odpowiedzi PSA – redukcja PSA o ≥50% w 12. tygodniu	
n (%)	64 (98,5%)	37 (97,4%)
RD (95% CI)	0,01 (-0,05; 0,07) IS: Nie testowano	
Odpowiedź PSA (redukcja o ≥90%) – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Częstość osiągnięcia odpowiedzi PSA – redukcja PSA o ≥90% w 12. tygodniu	
n (%)	36 (55,4%)	18 (47,4%)
RD (95% CI)	0,08 (-0,12; 0,28) IS: Nie testowano	
Nadir PSA – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Najniższe stężenie PSA podczas stosowania ADT w 24. tygodniu	
Mediana (IQR) [µg/l]	0,1 (0,1; 0,2)	0,1 (0,1; 0,2)
Objętość prostaty – kluczowy drugorzędowy punkt końcowy		
Definicja	Zmiana objętości prostaty w 8.-12. tygodniu po zakończeniu leczenia względem wartości początkowej	
Mediana (IQR) [%]	-26,3 (-32,9; -15,7)	-29,1 (-40,6; -16,7)

W grupie REL średnia zmiana wskaźników dotyczących oceny ogólnego stanu zdrowia i aktywności seksualnej była wyższa w porównaniu z DEG (wzrost w skali oznacza poprawę). Również redukcja wyników w skalach oceniających objawy związane z terapią hormonalną i ze starzeniem się mężczyzn (oznaczająca poprawę) była znacznie wyższa w grupie REL w porównaniu z DEG. Analiza zmian w poszczególnych wynikach dotyczących jakości życia podczas 24-tygodniowego okresu leczenia i 12-tygodniowej obserwacji po odstawieniu badanego leku przedstawiona w oparciu o skale EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-PR25 i skalę oceniającą starzenie się mężczyzn wykazała, że stosowanie REL wiązało się z lepszą i szybszą poprawą wyników dotyczących jakości życia w porównaniu z grupą DEG.

12.2. Ocena bezpieczeństwa REL vs ADT

12.2.1. REL vs LEU

W badaniu *HERO* wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń. Wyniki podsumowano poniżej:

- częstość występowania **zgonu** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a LEU (1,6% vs. 3,6%);
- częstość występowania **SAE o dowolnym stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a LEU (12,2% vs. 15,3%);
- częstość występowania **SAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a LEU (9,8% vs. 11,4%);
- częstość występowania **SAE związanych z badanym lekiem** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a LEU (1,0% vs. 1,0%);
- częstość występowania **TEAE o dowolnym stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a LEU (92,9% vs. 93,5%);
- częstość występowania **TEAE o 3. lub 4. stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a LEU (18,0% vs. 20,5%);
- częstość występowania **TEAE związanych z badanym lekiem o dowolnym stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a LEU (73,6% vs. 68,8%);
- częstość występowania **TEAE związanych z badanym lekiem o 3. lub 4. stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a LEU (3,4% vs. 2,6%).

Poszczególne zdarzenia SAE raportowano z częstością nie wyższą niż 1%. Wśród zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia najczęściej zgłaszano: uderzenia gorąca (ok. 54% w grupie REL vs ok. 52% w grupie LEU) oraz zmęczenie (ok. 22% w grupie REL vs ok. 19% w grupie LEU). Inne często raportowane AE o dowolnym stopniu nasilenia obejmowały: zaparcia, ból stawów, nadciśnienie i biegunkę.

W badaniu *HERO* analizowano ponadto prawdopodobieństwo skumulowanej częstości występowania zdarzeń MACE w grupie leczonej REL i LEU przez 48 tygodni. Ryzyko wystąpienia zdarzeń MACE było 54% niższe w grupie REL w porównaniu z grupą LEU (HR=0,46; 95% CI: 0,24; 0,88). Różnica była istotna statystycznie.

12.2.2. REL vs DEG

W badaniu C27003 wyniki porównania wskazują na porównywalny profil bezpieczeństwa obu leków w zakresie częstości występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń. Wyniki podsumowano poniżej:

- częstość występowania **zgonu** – w żadnej z grup nie zgłoszono zgonu;
- częstość występowania **SAE o dowolnym stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a DEG (1,5% vs. 7,9%);
- częstość występowania **SAE związanych z badanym lekiem** – w żadnej z grup nie zgłoszono SAE związanego z badanym lekiem;
- częstość występowania **TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia** była niższa w grupie REL w porównaniu do DEG (86,2% vs. 97,4%) – różnica była istotna statystycznie;
- częstość występowania **TEAE o ≥3. stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a DEG (1,5% vs. 10,5%);
- częstość występowania **TEAE związanych z badanym lekiem o dowolnym stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a DEG (76,9% vs. 73,7%);
- częstość występowania **TEAE związanych z badanym lekiem o ≥3. stopniu nasilenia** nie różniła się istotnie statystycznie między REL a DEG (0,0% vs. 2,6%).

Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi zaistniałymi w czasie leczenia o stopniu nasilenia 1.-2. były: uderzenia gorąca (ok. 57% w grupie REL vs ok. 61% w grupie DEG) i zmęczenie (ok. 26% w grupie REL vs ok. 16% w grupie DEG). Inne często raportowane TEAE o 1.-2. stopniu nasilenia obejmowały: biegunkę, zaćmę i zbyt częste oddawanie moczu w nocy. Poszczególne TEAE o stopniu nasilenia ≥3. raportowano nie częściej niż u 2,6% chorych.

12.2.3. Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa

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

Zgodnie z ChPL działania niepożądane leku występujące u chorych, którzy otrzymali produkt leczniczy Orgovyx® w badaniach klinicznych zgłaszane bardzo często (u ≥1/10 chorych) obejmowały uderzenia gorąca, bóle mięśniowo-szkieletowe, zmęczenie, biegunkę i zaparcia.

W dokumencie FDA profil bezpieczeństwa przedstawiony w rozdziale ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności związane ze stosowaniem produktu leczniczego Orgovyx® jest zgodny z opisanym szczegółowo w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Kategorie zdarzeń raportowane w bazach ADRReports i WHO UMC, są spójne z przedstawionymi w analizie na podstawie badań włączonych i wskazują, iż terapia REL może prowadzić do wystąpienia zaburzeń z kategorii zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (zgłaszane najczęściej), zaburzeń naczyniowych, zaburzeń żołądka i jelit, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń w wynikach badań diagnostycznych, a także zaburzeń z kategorii urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz procedury medyczne i chirurgiczne.

Stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Orgovyx® oceniono jako pozytywny.

12.3. Wnioski

Wyniki przedstawione w niniejszym raporcie potwierdzają korzyści wynikające ze stosowania relugoliksu u dorosłych mężczyzn z zaawansowaną postacią HSPC. Produkt leczniczy Orgovyx® stanowi odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu analizowanej populacji chorych.

Analiza skuteczności REL wykazała znamienne przewagę interwencji badanej względem LEU i porównywalną skuteczność względem DEG dla kluczowych efektów zdrowotnych takich jak osiągnięcie poziomu kastracyjnego poziomu testosteronu (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz większości kluczowych drugorzędowych punktów końcowych m.in. odpowiedzi PSA i regeneracji testosteronu.

Analiza profilu bezpieczeństwa REL wykazała, że częstość występowania poszczególnych kategorii raportowanych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z komparatorami jest porównywalna lub niższa. Równocześnie wyniki analizy wskazują, że ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych, w tym MACE, jest znacząco niższe u chorych leczonych REL w porównaniu z agonistami LHRH i DEG. Nie zaobserwowano występowania nowych, wcześniej nieraportowanych zaburzeń. Relugoliks jest dobrze tolerowany, ponieważ większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego, a liczba przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest niewielka.

Mając na uwadze korzyści wynikające z zastosowania REL i jednocześnie uwzględniając obszary ryzyka związane z jego zastosowaniem, można wnioskować, że profil bezpieczeństwa jest akceptowalny, a stosunek korzyści do ryzyka – pozytywny.

Biorąc pod uwagę ograniczenia obecnie dostępnych ADT, istnieje niezaspokojona potrzeba opcji terapeutycznych, które:

- obniżają związane z leczeniem ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych u mężczyzn z zaawansowanym rakiem prostaty;
- nie wiążą się ze wzrostem poziomu testosteronu, co eliminuje klinicznie istotne zaostrzenia choroby i potrzebę dodatkowego leczenia, aby zapobiec zaostrzeniom;
- pozwalają na szybszą regenerację testosteronu po zaprzestaniu leczenia, umożliwiając choremu szybszą poprawę jakości życia poprzez przywrócenie funkcji hormonalnych i seksualnych;
- zapewniają alternatywną (doustną) opcję drogi podania, która nie powoduje reakcji w miejscu wstrzyknięcia, takich jak ból w miejscu wstrzyknięcia i reakcje nadwrażliwości, a także zmniejsza zużycie zasobów związanych z administracją i zapewnia większą wygodę chorym i klinicystom.

Odpowiedź na tę niezaspokojoną potrzebę stanowi doustny antagonist receptoru GnRH, relugoliks, który został zatwierdzony przez EMA na początku 2022 r. i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej w lipcu 2022 r. do leczenia dorosłych chorych z zaawansowanym hormonowrażliwym rakiem gruczołu krokowego. REL oferuje wiele korzyści w porównaniu ze standardową opieką, w tym:

- ze względu na swój mechanizm działania, REL nie powoduje gwałtownego wzrostu poziomu testosteronu i zaostrzenia objawów obserwowanych w przypadku agonistów LHRH;
- stosowanie REL wiąże się ze znacznie niższym ryzykiem MACE (o 54%) w porównaniu z LEU. Jest to ważne, ponieważ choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów u mężczyzn z rakiem prostaty, a agoniści LHRH są powiązani ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [FDA 2017, Sturgeon 2019];
- stosowanie REL prowadzi do szybkiego osiągnięcia i utrzymania supresji testosteronu do poziomu kastracyjnego (<50 ng/dl) i wiąże się z szybszą regeneracją testosteronu po zakończeniu leczenia w porównaniu z LEU;
- REL jest doustną opcją ADT, podczas gdy obecnie finansowane leki z grupy agonistów/antagonistów LHRH są dostępne tylko w postaci preparatów do wstrzykiwań lub implantów. Doustne podawanie REL nie powoduje reakcji w miejscu wstrzyknięcia i może obniżyć koszty opieki związane z wizytami w klinice. Ponadto REL może zapewnić chorym i opiekunom większą wygodę, umożliwiając przyjmowanie leków w warunkach domowych.

Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, iż zasadnym jest stosowanie produktu leczniczego Orgovyx[®] w praktyce klinicznej i objęcie go refundacją w ramach wykazu A 1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem.*

13. Dyskusja

Rak gruczołu krokowego stanowi główny problem zdrowia publicznego na całym świecie i jest najczęściej występującym nowotworem w populacji mężczyzn oraz najczęstszym spośród nowotworów męskich narządów moczowo-płciowych. W Polsce w populacji mężczyzn rak gruczołu krokowego stanowi ponad 19% wszystkich zachorowań i ponad 9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych [AOTMiT 2019, Carlsson 2020].

Rak gruczołu krokowego w istotny sposób przyczynia się do obniżenia jakości życia osoby chorej, powodując obciążenia fizyczne i psychiczne zarówno u samego chorego, jak i najbliższych mu osób, a także może ponadto wpłynąć na relacje z ludźmi czy pracę. Przyczynia się on do zaburzenia funkcji układu moczowo-płciowego, wpływając m.in. na częstość oddawania moczu i zaburzenia erekcji. Ze względu na intymny i krępujący charakter, problemy te mają istotny wpływ na pogorszenie stanu psychicznego chorego, co może doprowadzić nawet do rozwoju zaburzeń depresyjnych [PTU 2019, Zaręba 2016, Downing 2019]. Ekonomiczne obciążenie chorobą jest potęgowane przez nadmierne leczenie wynikające z wcześniejszej identyfikacji choroby (np. za dużo testów PSA). Inne istotne elementy związane z obciążeniem ekonomicznym obejmują koszty pośrednie związane ze zmniejszoną produktywnością i straconym czasem pracy zarówno chorych jak ich opiekunów [Smith-Palmer 2019, Skiba 2015].

Obecnie rak prostaty może być leczony z zamiarem wyleczenia. Rokowanie i możliwości leczenia zależą od wielu czynników, m.in.: stopnia zaawansowania raka, występowania chorób współistniejących, wieku i preferencji chorego [Slabbaert 2012, NIH_NCI]. Większość chorych z zaawansowanym rakiem prostaty doświadcza dobrej odpowiedzi na terapię ADT, jednakże odpowiedź ta nie jest trwała (zależy to od kilku czynników, głównie od agresywności raka prostaty). W pewnym momencie rak prostaty przestaje reagować na leczenie hormonalne i ulega progresji do raka prostaty opornego na kastrację (CRPC). Dlatego też **lepszy wybór leków stosowanych do momentu zabiegu kastracji oraz ulepszenie sekwencji farmakologicznych w fazie wrażliwości na hormony mogą pomóc w opóźnieniu rozwoju CRPC** [Slabbaert 2012, Sciarra 2016].

Obecną drogę podania dostępnych agonistów LHRH oraz antagonistów GnRH stanowią iniekcje o powolnym uwalnianiu, możliwe do wykonania tylko przez pracownika ochrony zdrowia w klinice lub w trybie ambulatoryjnym. Wiąże się to z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia, zwiększonym obciążeniem klinicznym i związanymi z tym kosztami opieki. ADT

stosowana za pomocą iniekcji, w tym agoniści LHRH, mogą ponadto opóźnić powrót testosteronu do normalnego zakresu przez miesiące lub lata po zaprzestaniu leczenia. U części chorych kastracja utrzymuje się przez dłuższy okres czasu, co powoduje przedłużony wpływ na jakość życia, nawet gdy terapia nie jest już wymagana [Nascimento 2019]. Istnieje niezaspokojona potrzeba terapii o zwiększonym bezpieczeństwie, zwłaszcza u chorych w podeszłym wieku i/lub z licznymi chorobami współistniejącymi. Chorzy leczeni agonistami LHRH lub antagonistami GnRH są narażeni na zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę zdrowotną stanowią leki z grupy antagonistów GnRH, stosowane doustnie. Terapia doustna zapewnia chorym większą wygodę podania leku. Leki doustne mogą pomóc w ograniczeniu wizyt chorych w placówkach opieki zdrowotnej, a tym samym zmniejszyć obciążenie opieki zdrowotnej i powiązanych z tym problemem kosztów. Doustna droga podania leku może być również preferowana ze względu na szybki powrót testosteronu do stężenia w zakresie normy, a także u chorych w podeszłym wieku (szczególnie z chorobami współistniejącymi i z występującym zanikiem mięśni). Leki te zapewniają ponadto lepszą kontrolę PSA, a także korzystniejszy profil bezpieczeństwa m.in. nie powodują reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Wyniki badań wskazują ponadto, że mogą wiązać się z mniejszym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych [Dearnaley 2020, Crawford 2019, Shore 2020].

Relugoliks jest niepeptydowym antagonistą receptora GnRH, który kompetywnie wiąże się z receptorami GnRH w przednim płacie przysadki mózgowej. Taki mechanizm działania zapobiega wiązaniu LH oraz FSH przez natywne GnRH i prowadzi do szybkiego zahamowania uwalniania tych hormonów. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia produkcji testosteronu w jądrach. U ludzi stężenia FSH i LH gwałtownie spadają po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Orgovyx®, a stężenia testosteronu ulegają supresji do poziomów niższych niż fizjologiczne. Leczenie nie jest powiązane z początkowymi wzrostami stężeń FSH i LH i następnie testosteronu (zjawisko *flare-up*), obserwowanymi po rozpoczęciu leczenia analogiem GnRH (LEU, GOS i TRP). Po odstawieniu leczenia stężenia hormonów przysadkowych i gonadalnych wracają do poziomów fizjologicznych. Powrót stężenia testosteronu do normalnego poziomu jest jednym z głównych wyznaczników tego, jak długo utrzymują się działania niepożądane supresji androgenów (tj. uderzenia gorąca, choroby układu krążenia, zespół metaboliczny, zmęczenie, anemia, depresja, utrata libido, dysfunkcja seksualna i osteoporoza). Uważa się, że szybsza regeneracja testosteronu skraca czas trwania tych objawów, co jest istotne z punktu widzenia chorego.

Relugoliks stanowi skuteczną opcję terapeutyczną u chorych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego. W dokumencie *Assessment report* opublikowanym przez EMA w 2022 r. zaznaczono, iż korzyści przewyższają ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Orgovyx®. W dokumencie EMA również zwrócono uwagę na szereg korzyści związanych z doustną drogą podania. W opinii EMA, dane z badania *HERO* dostarczyły wystarczających dowód na korzystne działanie REL u chorych na hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego. Co więcej wskazano, że REL jest dobrze tolerowany, ponieważ większość działań niepożądanych ma nasilenie łagodne do umiarkowanego, a liczba przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych jest niewielka [EMA EPAR 2022].

Niniejsza analiza została przeprowadzona w populacji dorosłych chorych z zaawansowaną postacią HSPC. O zaawansowanym raku gruczołu krokowego mówimy wówczas, gdy rak prostaty rozprzestrzenił się poza narząd lub gdy stwierdza się nawrót po zastosowanym leczeniu. W przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego wyszczególnia się trzy główne grupy:

- miejscowo zaawansowany rak, który rozprzestrzenił się na pobliskie węzły chłonne poza prostatą, ale nie na odległe części ciała (choroba N1);
- rak z przerzutami, który rozprzestrzenił się na bardziej odległe części ciała, takie jak kości lub płuca (choroba M1);
- nawracający nowotwór, w przypadku nawrotu po początkowym leczeniu, takim jak operacja lub radioterapia, co potwierdzono w badaniach krwi, badaniach obrazowych lub analizie próbek tkanek [Shore 2022].

Wnioskowane wskazanie nie jest zatem ograniczone do specyficznej podgrupy chorych, a może obejmować kilka stanów klinicznych w tym chorobę miejscową (ograniczoną do narządu), chorobę zaawansowaną miejscowo oraz chorobę z przerzutami, co jest zgodne z zapisami ChPL Orgovyx®.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano wysokiej jakości badanie randomizowane *HERO*, dla którego ogólne ryzyko błędu analizowane zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w *Cochrane Handbook* oceniono jako niskie. Na podstawie badania *HERO* dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa bezpośredniego porównania REL z LEU. W analizie przedstawiono również dane z badania *C27002*, jednak, ponieważ nie zostało ono opublikowane w pełnym tekście, pełna ocena ryzyka błędu systematycznego nie była możliwa do wykonania. W związku z tym ocena

skuteczności i bezpieczeństwa bezpośredniego porównania REL z LEU w oparciu o badanie C27002 stanowi jedynie uzupełnienie względem badania HERO. Z kolei oceny skuteczności i bezpieczeństwa bezpośredniego porównania REL z DEG dokonano na podstawie badania C27003. Było to wysokiej jakości badanie randomizowane, dla którego ogólne ryzyko błędu oceniono jako niskie. Wszystkie badania włączone do analizy miały charakter otwarty, należy jednak podkreślić, że brak zastosowania zaślepienia jest typowym podejściem stosowanym w badaniach klinicznych przeprowadzanych wśród chorych z nowotworami i jest uzasadnione ze względów etycznych [FDA 2018]. Ponadto, w przypadku oceny większości punktów końcowych, m.in. osiągnięcie kastracyjnego poziomu testosteronu, odpowiedź PSA czy stężenie FSH, zastosowanie metody podwójnie ślepej próby nie jest konieczne do uzyskania wiarygodnych wyników, gdyż nie zależą one od subiektywnej oceny chorego.

Populacje włączone do badań HERO i C27002 obejmują chorych na zaawansowanego raka gruczołu krokowego, należących do jednej z trzech głównych grup. Natomiast badanie C27003 obejmuje jedynie chorych z chorobą ograniczoną do narządu, którzy kwalifikowali się do terapii ADT w skojarzeniu z radioterapią (szczegółowy opis zawarto w rozdziale 3.6.2).

Kluczowe pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe skuteczności oceniane we włączonych badaniach miały charakter farmakodynamiczny lub dotyczyły biomarkerów. Są to jednak punkty istotne klinicznie dla analizowanego problemu zdrowotnego. Należy zauważyć, że takie punkty końcowe pozwalają prowadzić badania kliniczne na mniejszej populacji oraz w krótszym okresie obserwacji, co więcej zaletami badań klinicznych z wykorzystaniem surogatów są również powtarzalność oraz możliwość częstszych i tańszych pomiarów efektu interwencji. W przypadku produktów leczniczych mających na celu osiągnięcie kastracji medycznej istotne jest wykazanie osiągnięcia i utrzymania kastracyjnego poziomu testosteronu. Istnieje bowiem coraz więcej dowodów, iż trwała supresja testosteronu (stężenie testosteronu <50 ng/dl, choć coraz częściej <20 ng/dl) jest korzystna u chorych na raka gruczołu krokowego i wiąże się z wydłużeniem czasu do wystąpienia oporności na kastrację i zgonu.



Warto zwrócić uwagę, że we wszystkich wytycznych klinicznych zaleca się agonistów LHRH (jako jedną z form ADT) natomiast nie wskazuje by którakolwiek z substancji aktywnych (LEU, GOS, TRP) była opcją preferowaną [EAU 2022, NCCN 2023, Sosnowski 2019, Gołąbek 2016]. W niniejszej analizie omówiono wyniki porównania antagonisty LHRH (REL) z przedstawicielem agonistów LHRH (LEU).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono ponadto 1 przegląd systematyczny *Motlagh 2022*, w których analizowano skuteczność i bezpieczeństwo REL w porównaniu z DEG. Należy jednak zwrócić uwagę, na znaczne ograniczenia przeglądu, w tym niewielką liczbę badań oraz znaczną heterogeniczność pod względem populacji, komparatora (wykorzystano zbiorczy komparator, który obejmował różne substancje aktywne podawane w różnych dawkach) i definicji punktów końcowych.

Wiarygodność wewnętrzną analizy, oznaczającą stopień w jakim wyniki badania są wolne od błędu systematycznego, oceniono na podstawie jakości badań jako względnie wysoką. Wyniki niniejszej analizy zostały oparte na 3 randomizowanych badaniach otwartych: *HERO*, *C27002* i *C27003*. W badaniach *HERO* i *C27003* ryzyko dla większości domen oceniono jako niskie, natomiast w badaniu *C27002* ryzyko występowania błędów systematycznych wynikających z utajnienia kodu randomizacji oraz związanych z raportowaniem było niejasne (nie można było ocenić ze względu na brak publikacji), ryzyko w pozostałych domenach określono jako niskie. Ponieważ wszystkie badania prowadzono w sposób otwarty, oceniono je na 3 z 5 możliwych do uzyskania punktów w skali Jadad.

Z kolei wiarygodność zewnętrzną analizy oceniona została jako względnie wysoka. W raporcie uwzględniono dane pochodzące z 3 randomizowanych badań klinicznych i uzupełniono je dodatkowo o dane z NMA *Motlagh 2022* oraz . Ze względu na fakt, iż REL otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej stosunkowo niedawno (8 lipca 2022 roku), nie są jeszcze dostępne

doniesienia na temat skuteczności praktycznej dla tej interwencji. Biorąc jednak pod uwagę bardzo liczną i tym samym zróżnicowaną pod względem demograficznym i klinicznym grupę chorych stanowiących uczestników badań włączonych do analizy można uznać, że przedstawione wyniki są reprezentatywne, a wyniki końcowe mogą mieć odniesienie w polskiej praktyce klinicznej.

Wyniki porównań przeprowadzonych w ramach niniejszej analizy wskazują na przewagę skuteczności REL względem LEU. Pierwszorzędowym punktem końcowym skuteczności było szacowane skumulowane prawdopodobieństwo kastracji medycznej zdefiniowane jako osiągnięcie i utrzymanie supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym tj. <50 ng/dl, w okresie od 1. dnia 5. tygodnia (od 29. dnia) do 1. dnia 49. tygodnia (do 337. dnia). Aby wesprzeć różne wymagania regulacyjne dotyczące oceny korzyści, w badaniu konieczna była ocena w oparciu o 2 kryteria – kryterium 1, będące wymogiem regulacyjnym FDA, stanowiące kryterium sukcesu badania klinicznego, miało na celu określenie czy wskaźnik trwałej kastracji dla REL wynosi $\geq 90\%$, natomiast kryterium 2, wymagane przez EMA, miało na celu określenie czy REL jest nie gorszy niż LEU. Szacowany odsetek trwałej supresji testosteronu (<50 ng/dl) wyniósł 96,7% (95% CI: **94,9**; 97,9) w grupie REL oraz 88,8% (95% CI: 84,6; 91,8) w grupie LEU. Różnica między grupami wyniosła 7,9%. Zatem oba kryteria wynikające z wymogów FDA i EMA zostały spełnione, gdyż dolna granica 95% CI dla trwałej supresji testosteronu dla REL była $\geq 90\%$, a dolna granica 95% CI dla różnicy między grupami wyniosła 4,1 %, co oznacza, że była większa niż margines *non-inferiority* (NIM) wynoszący -10%. Wykazano zatem, że REL nie jest gorszy niż LEU.

Jak wspomniano powyżej, testowanie hipotezy *non-inferiority* wynikało z zapisów regulacyjnych. W przypadku gdy hipoteza *non-inferiority* zostanie potwierdzona, dozwolone jest przeprowadzenie testowania dla hipotezy *superiority*. W dokumencie wydanym przez EMA dotyczącym kwestii, które należy rozważyć w zmianie między testowaniem *superiority* i *non-inferiority*, wskazano, że jeśli przedział ufności dla efektu leczenia leży nie tylko całkowicie powyżej wartości NIM, ale również powyżej zera, to istnieje dowód na wyższość pod względem istotności statystycznej na poziomie 5% ($p < 0,05$). W tym przypadku dopuszczalne jest obliczenie wartości p dla hipotezy *superiority* i ocenienie, czy jest ona wystarczająco niska, aby w przekonujący sposób odrzucić hipotezę o braku różnic. Co więcej w dokumencie EMA wskazano, że nie stwierdza się w tym przypadku błędów wprowadzania bądź symbolizacji danych, prowadzących do powielania się (multiplikowania) błędów, które miałyby wpływ na interpretację, ponieważ pod względem statystycznym, testowanie hipotezy *superiority* jest prostą zamkniętą procedurą testową. Zwykle samo wykazanie korzyści jest wystarczające,

pod warunkiem, że profile bezpieczeństwa nowego leku i leku porównawczego są podobne [EMA 2000]. Jak wskazano w planie analizy statystycznej badania *HERO* testowanie hipotezy *superiority* przeprowadzono użyciu tego samego 95% CI bez korekt krotności. Ta metodologia interpretacji badania *non-inferiority* jako badania *superiority* została uznana za dopuszczalną przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Mając na uwadze powyższe należy podkreślić, że różnica między grupami nie tylko potwierdziła, że REL nie jest gorszy od LEU, ale także wykazała statystyczną wyższość REL nad LEU, ponieważ dolna granica 95% przedziału ufności wynosiła 0, przy wartości $p < 0,001$). Wykazano ponadto, że REL zmniejszył ryzyko utraty poziomu kastracyjnego (zwiększenia stężenia testosteronu ≥ 50 ng/dl) o ok. 74% w porównaniu z LEU (HR=0,2621; 95% CI: 0,1489; 0,4613). Co więcej istotną statystycznie przewagę REL nad LEU stwierdzono w przypadku większości kluczowych drugorzędowych punktów końcowych. Należy również podkreślić, że po przerwaniu leczenia odnotowano, że w grupie REL powrót testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl był szybszy, a wartości stężenia były wyższe w porównaniu z LEU.

W badaniu *C27003* odsetek chorych, którzy osiągnęli kastracyjny poziom testosteronu był wyższy w grupie REL niż w grupie DEG. Należy podkreślić, że po przerwaniu leczenia, określoną w protokole definicję regeneracji testosteronu spełniło więcej chorych w grupie REL w porównaniu z DEG (52,3% vs 15,8%). Również szybkość powrotu gonadotropin i testosteronu po przerwaniu leczenia była większa w grupie leczonej REL w porównaniu do DEG. W związku z tym, że badanie *C27003* nie zostało zaprojektowane i nie miało mocy statystycznej w celu dokonania formalnego porównania statystycznego REL vs DEG, analizę uzupełniono o wyniki przeglądu *Motlagh 2022*. Analiza bayesowska i analiza rankingu SUCRA wskazała, że było wysoce prawdopodobne, że REL był najlepszą opcją terapeutyczną pod względem indukcji trwałej kastracji. Wyniki metaanalizy wskazują na co najmniej porównywalną skuteczność REL i DEG.

Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu analizowanych interwencji pozwala ponadto wnioskować, iż bezpieczeństwo REL jest porównywalne z bezpieczeństwem LEU i DEG. Nie zidentyfikowano nowych, nieznanych do tej pory sygnałów związanych z bezpieczeństwem relugoliku. Co więcej, wnioski uzyskane w ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań eksperymentalnych również są spójne z tymi, które opracowano na podstawie źródeł uwzględnionych w ramach uzupełniającej analizy bezpieczeństwa.

Warto podkreślić, że u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego istnieje podwyższone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Ryzyko to wzrasta w przypadku stosowania agonistów receptora GnRH. Ponadto, wykazano, że u chorych z rakiem gruczołu krokowego leczonych agonistami receptora GnRH ryzyko wystąpienia MACE jest większe w porównaniu z terapią antagonistami receptora GnRH, szczególnie u mężczyzn z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie. Z kolei zastosowanie antagonistów LHRH prowadzi do obniżenia stymulacji receptorów FSH, a to z kolei może zmniejszać negatywny wpływ stosowania terapii hormonalnej na ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych. Mniejsza liczba powikłań sercowo-naczyniowych jest jedną z dodatkowych korzyści związanych ze stosowaniem antagonistów GnRH na jakie zwracają uwagę klinicyści przy wyborze ADT. Według prof. Bertrand Tombala ryzyko nowego epizodu sercowo-naczyniowego u chorych ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową jest >50% niższe w pierwszym roku leczenia w przypadku leczenia antagonistami GnRH w porównaniu z analogami LHRH. Wyniki analizy potwierdziły, że **u chorych leczonych REL ryzyko wystąpienia MACE po 48 tygodniach terapii było zmniejszono się o 54% w porównaniu z LEU**. Co więcej wyniki metaanalizy sieciowej opublikowanej przez Motlagh'a i wsp. potwierdziły, że zgodnie z rankingiem SUCRA, **jest wysoce prawdopodobne, że REL jest lepszy niż DEG i agoniści LHRH pod względem mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo naczyniowych** [Shore 2020, Motlagh 2022, EMA EPAR 2022, Borkowski 2019].

Wyniki dotyczące skuteczności w populacji dorosłych chorych z zaawansowaną postacią hormonozależnego raka gruczołu krokowego wskazują na przewagę REL w stosunku do agonistów LHRH oraz na porównywalną skuteczność z antagonistą LHRH (DEG). Biorąc pod uwagę wagę problemu zdrowotnego oraz udowodnioną skuteczność terapii i korzystny profil bezpieczeństwa, objęcie refundacją produktu leczniczego Orgovyx® należy uznać za zasadne.

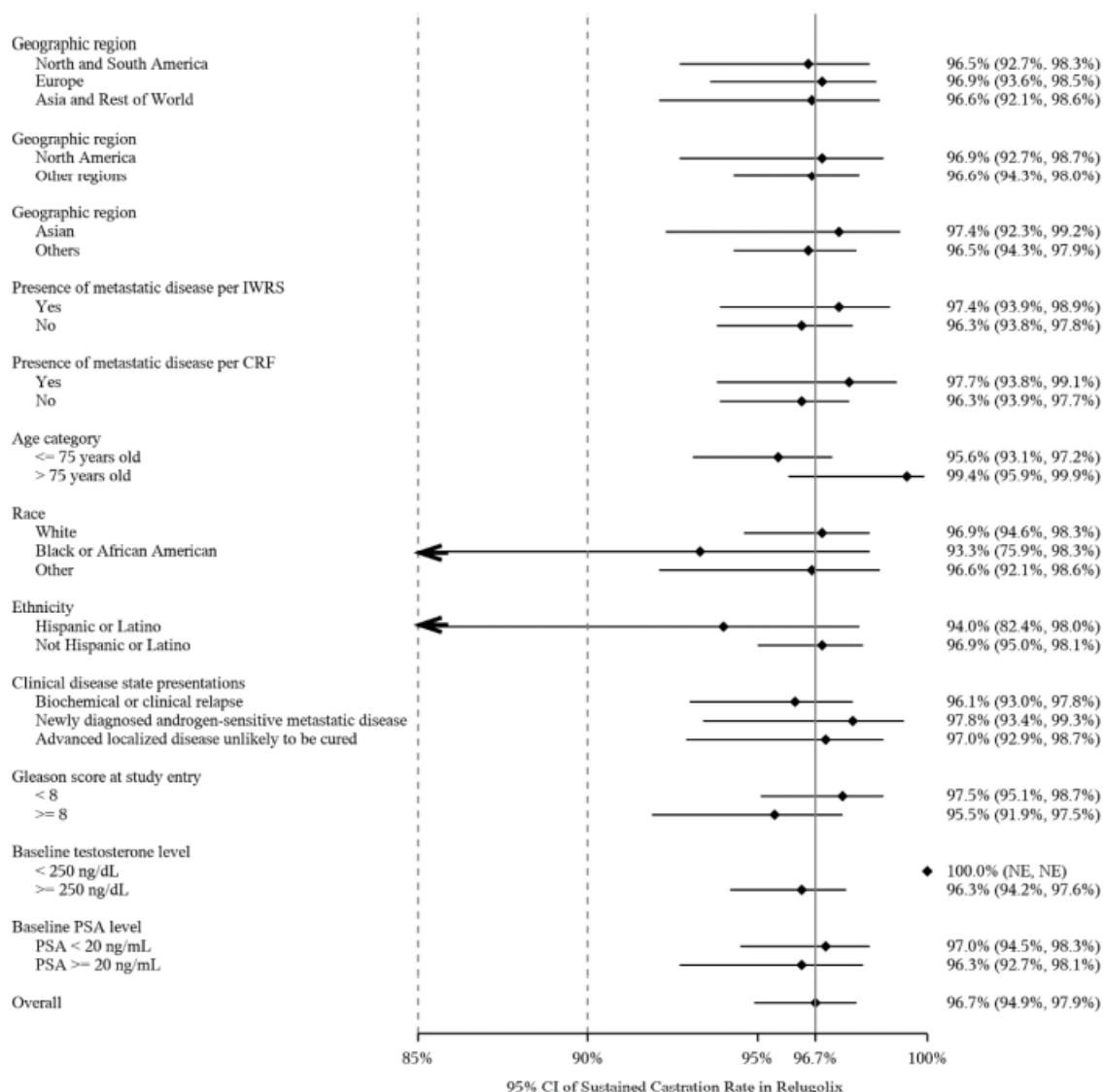
14. Załączniki

14.1. Badanie HERO

14.1.1. Trwała supresja testosteronu – analiza podgrup

Rysunek 11.

Trwała supresja testosteronu wg kryterium 1 – analiza wg podgrup



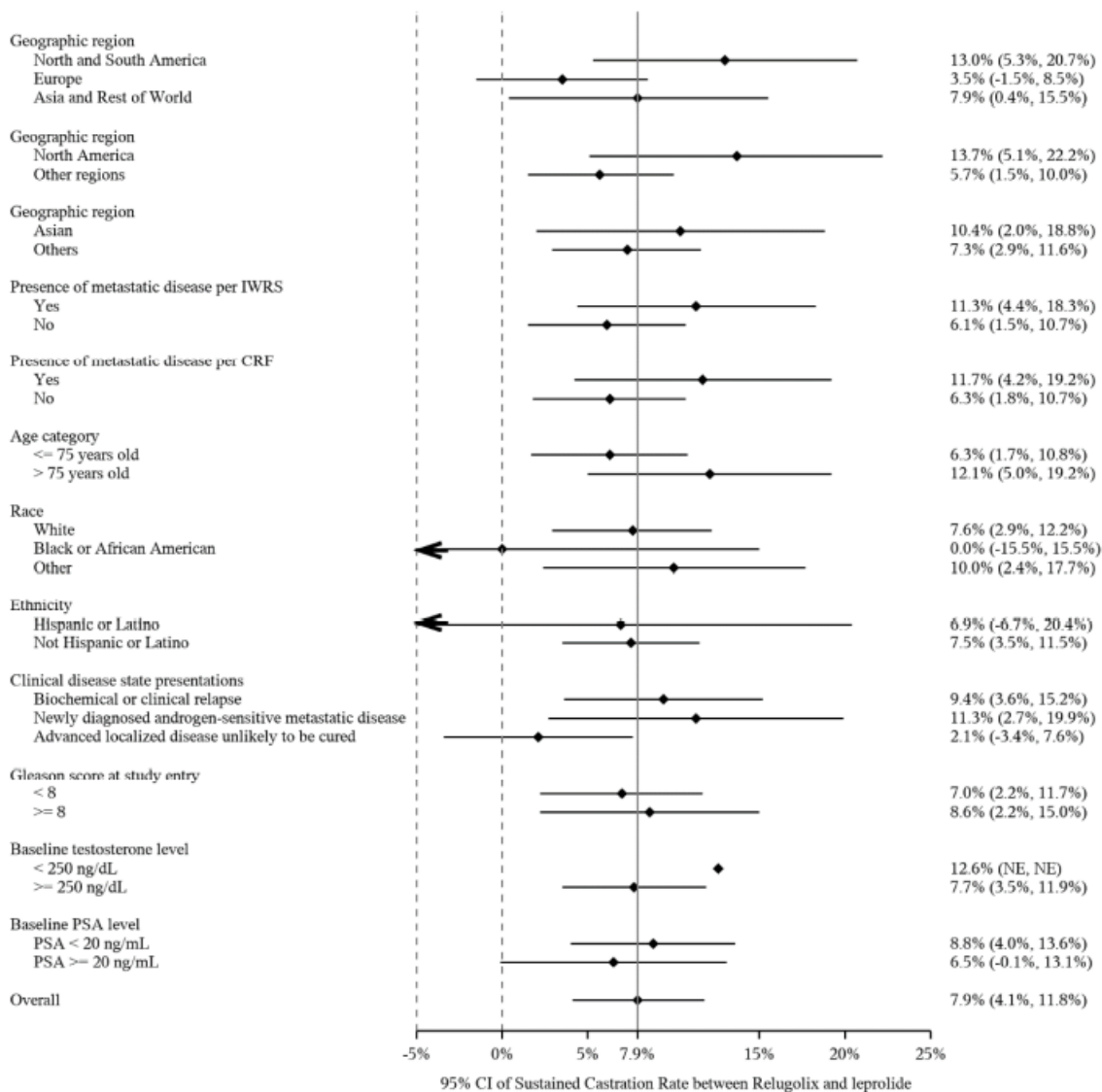
Źródło: EMA EPAR 2022

95% CI wynosi 75,9% u osób rasy czarnej lub Afroamerykanów oraz 82,4% u Hiszpanów lub Latynosów Kryterium 1 – ustalenie, czy częstość kastracji medycznej (zdefiniowana jako osiągnięcie i utrzymanie supresji testosteronu w surowicy na poziomie kastracyjnym tj. <50 ng/dl, w okresie od 1. dnia 5. tygodnia (od 29. dnia) do 1. dnia 49. tygodnia) dla REL wynosi ≥ 90%. Dolna granica 95% CI dla skumulowanego

prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu w grupie leczonej REL została obliczona i musiała wynosić co najmniej 90%, aby to kryterium zostało spełnione.

Rysunek 12.

Trwała supresja testosteronu wg kryterium 2 – analiza wg podgrup



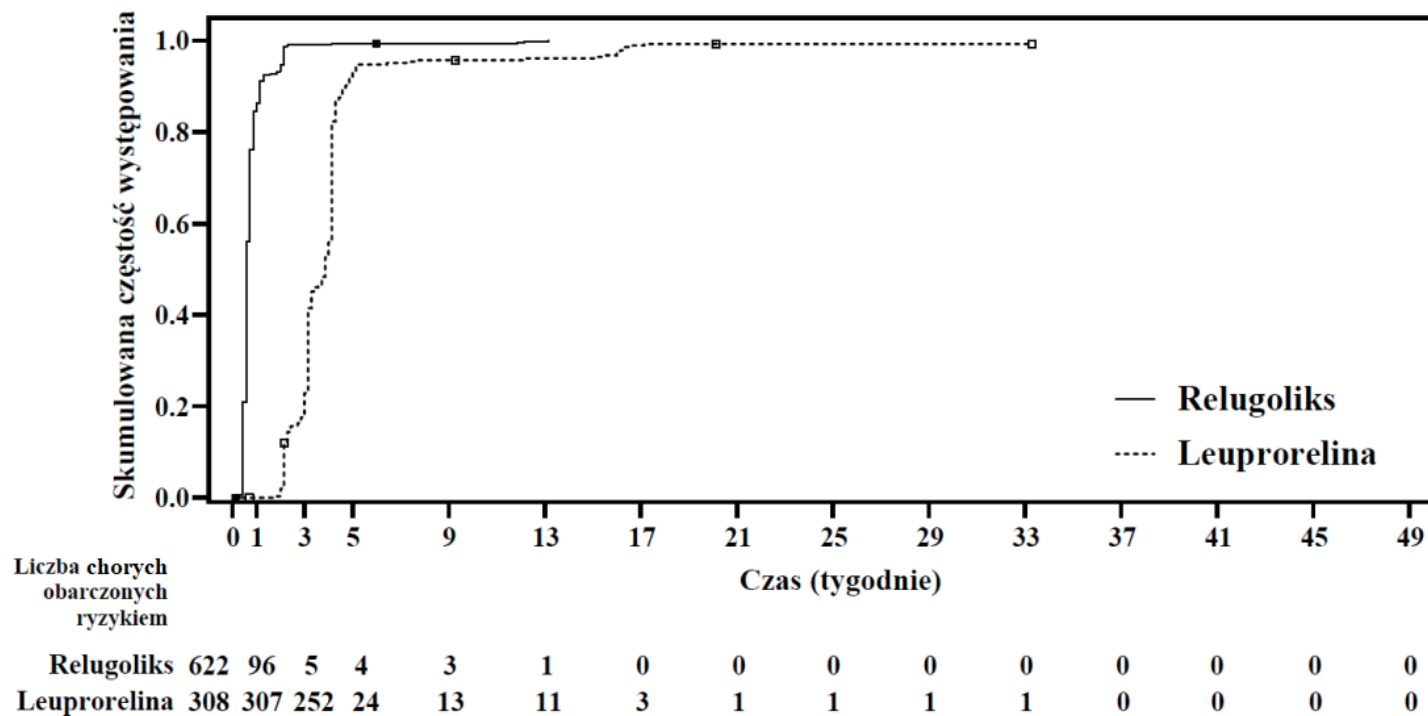
Źródło: EMA EPAR 2022

95% CI wynosi -15,5% u osób rasy czarnej lub Afroamerykanów oraz -6,7% u Hiszpanów lub Latynosów.

Kryterium 2 – ustalenie czy REL jest nie gorszy niż LEU, oceniane na podstawie skumulowanego prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu. Dolna granica 95% przedziału ufności dla różnicy między dwiema leczonymi grupami musi być większa lub równa NIM wynoszącemu -10%, aby to kryterium było spełnione.

14.1.2. Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu <50 ng/dl

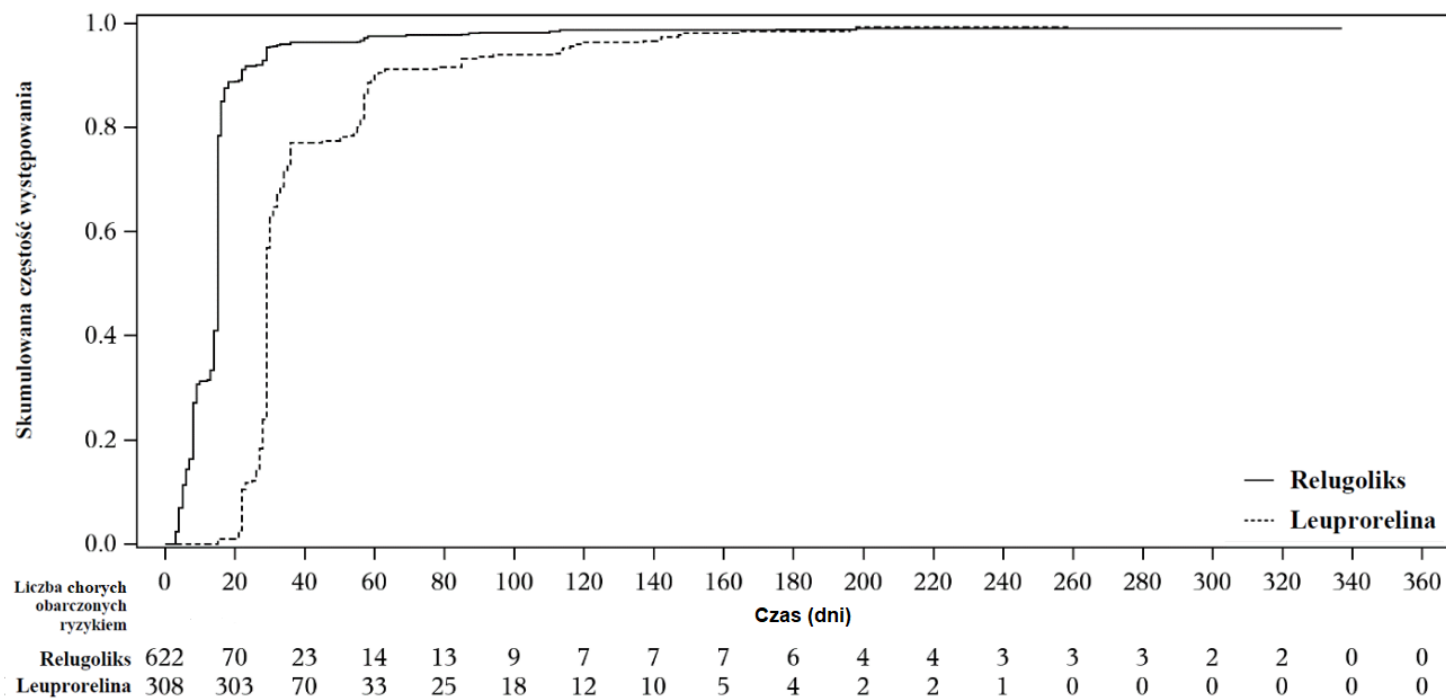
Rysunek 13.
Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu <50 ng/dl



Źródło: ChPL Orgovyx®

14.1.3. Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu <20 ng/dl

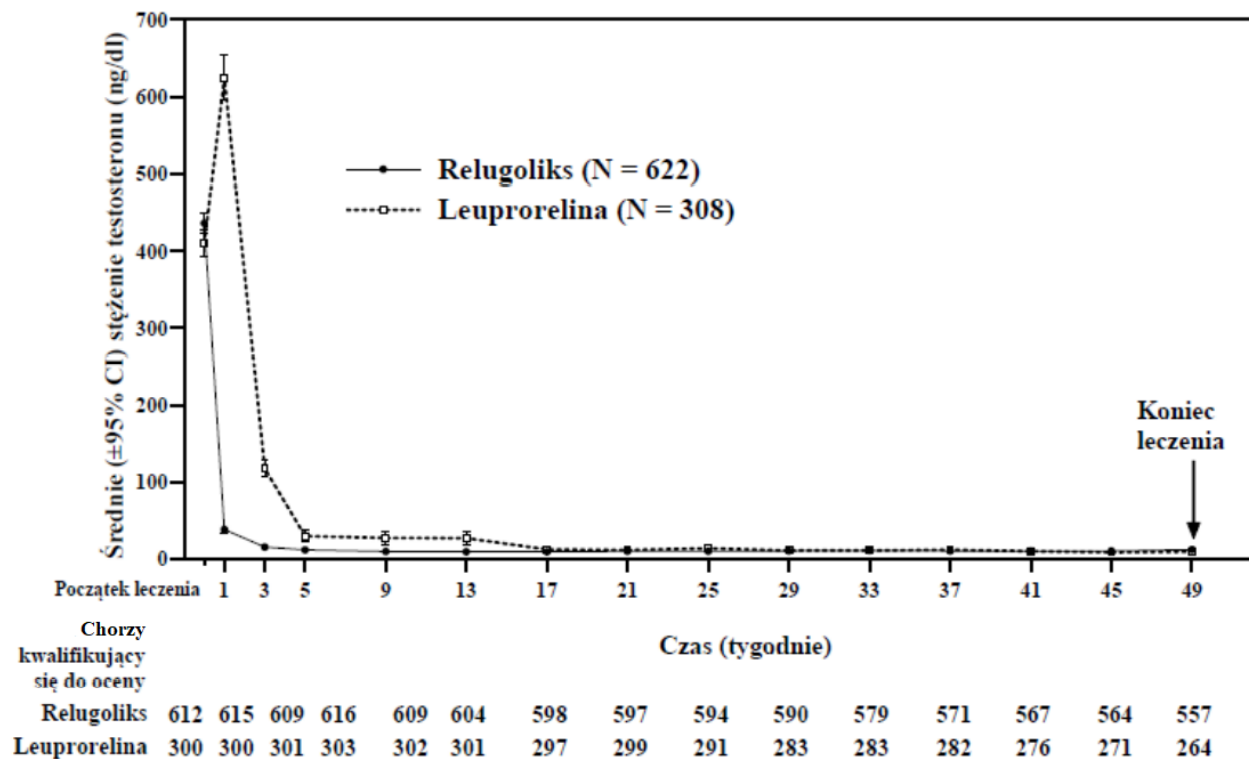
Rysunek 14.
Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu <20 ng/dl



Źródło: EMA EPAR 2022

14.1.4. Średnie stężenie testosteronu w czasie leczenia

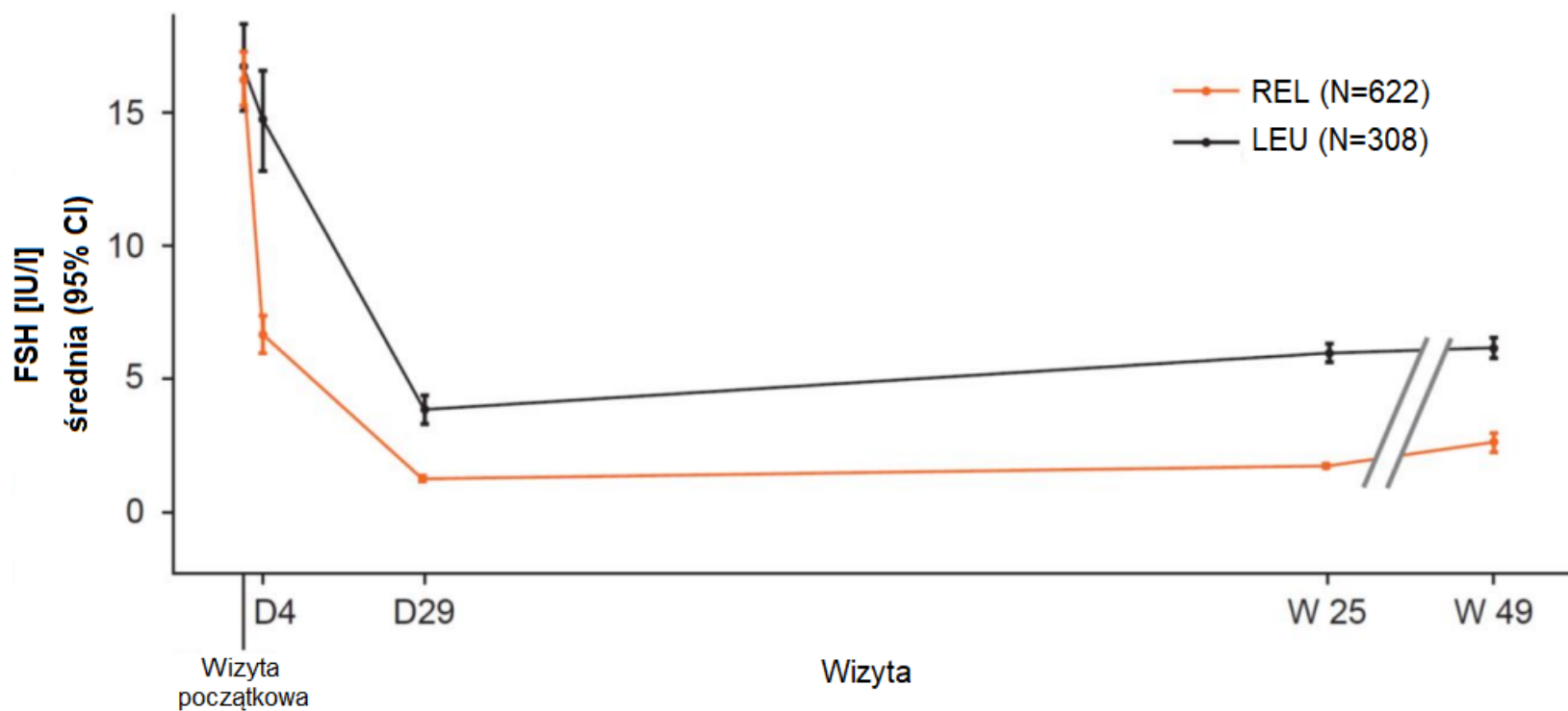
Rysunek 15.
Stężenia testosteronu od początku badania do 49. tygodnia



Źródło: ChPL Orgovyx®

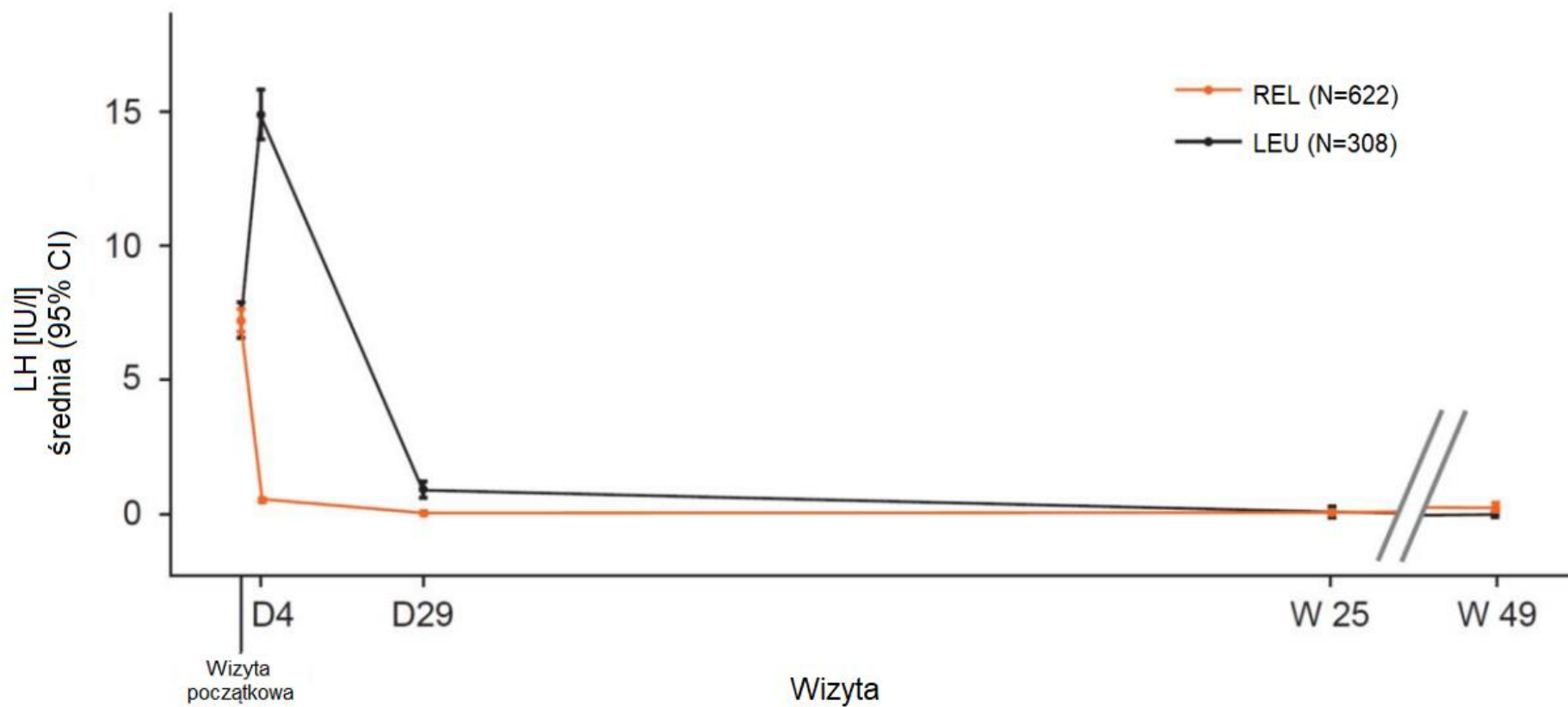
14.1.5. Średnie stężenie FSH w czasie badania

Rysunek 16.
Stężenie FSH



Źródło: Shore 2020

14.1.6. Średnie stężenie LH w czasie badania

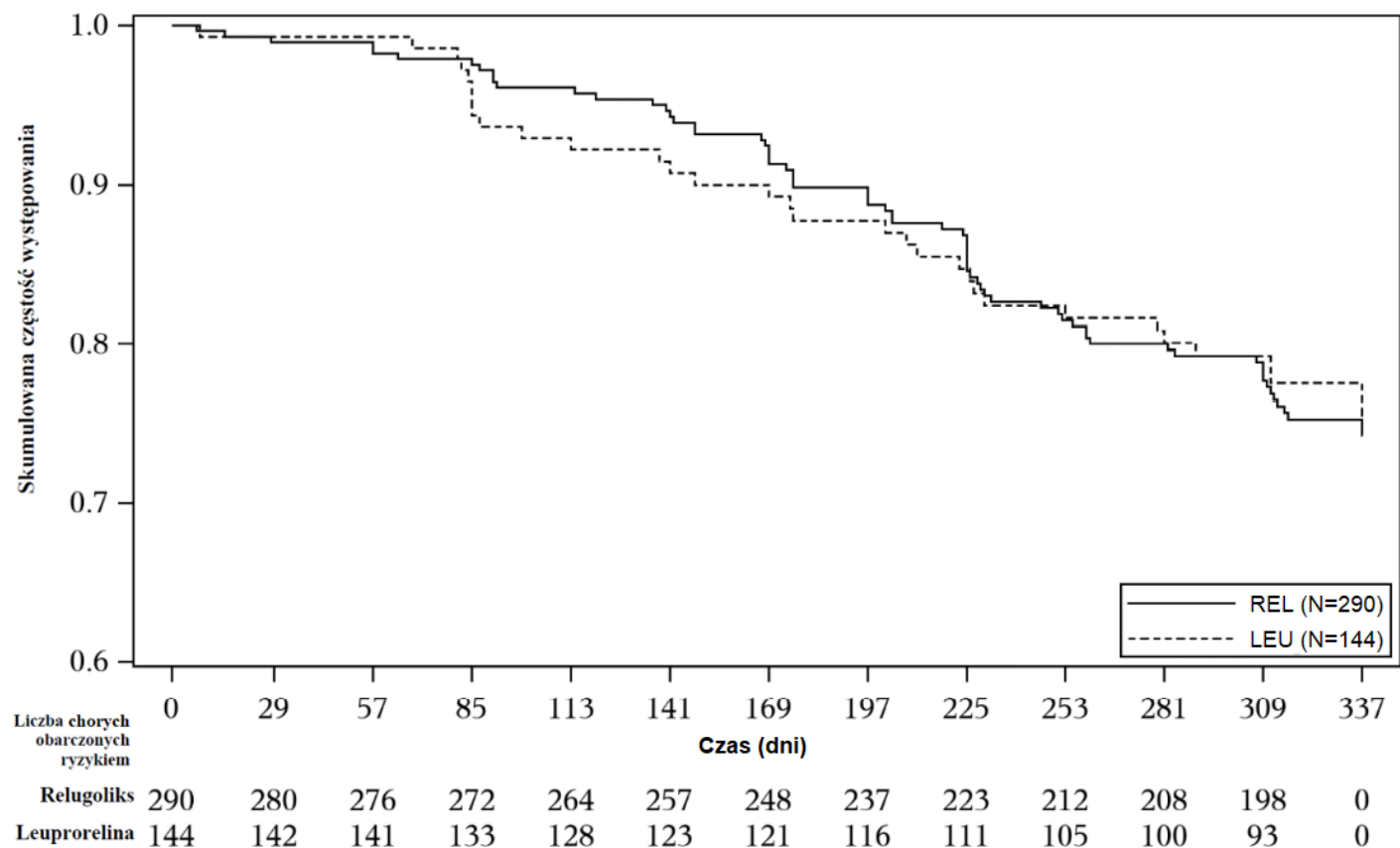


Źródło: Shore 2020

14.1.7. Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację – populacja mITT MPP

Rysunek 17.

Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację w populacji mITT MPP

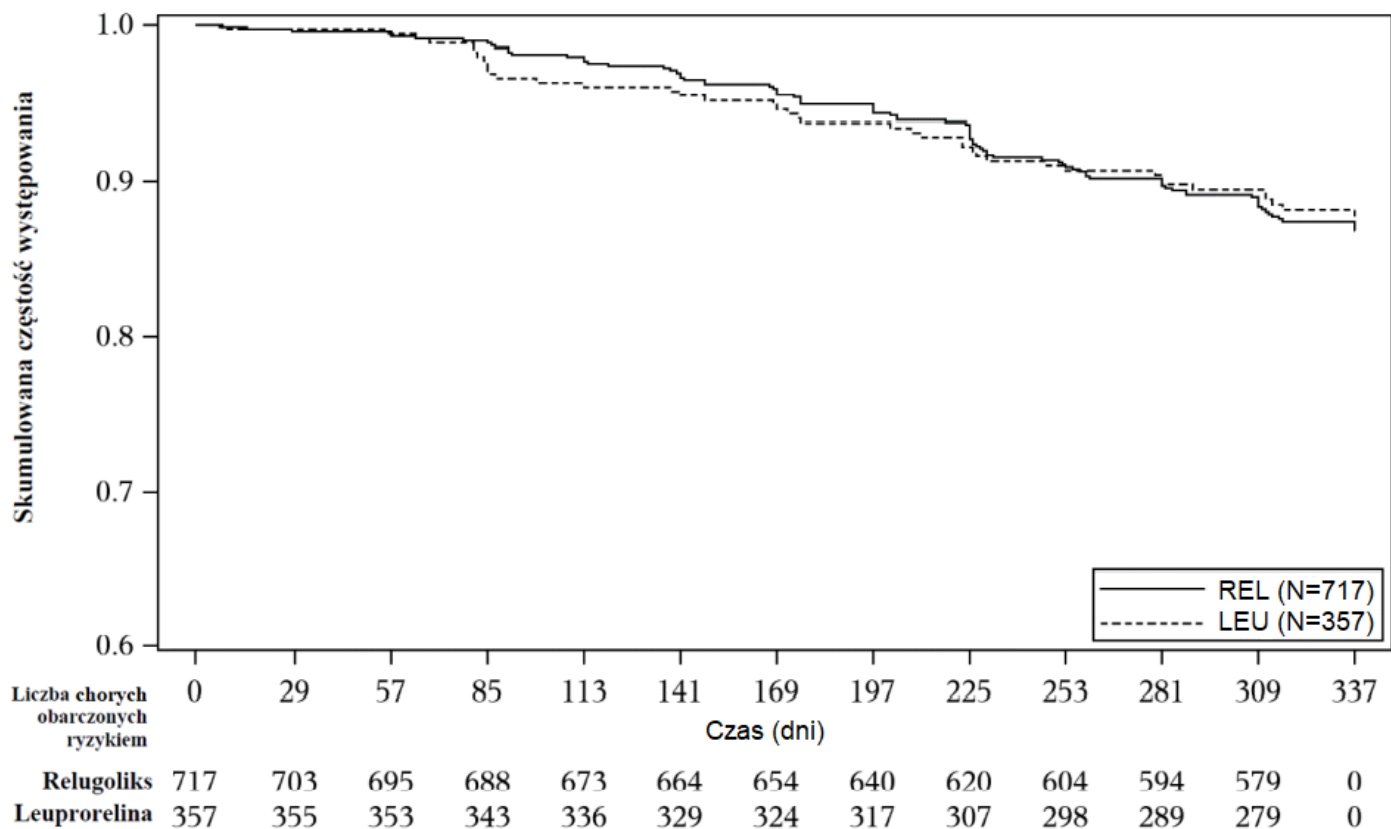


Źródło: EMA EPAR 2022

14.1.8. Przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację – populacja mITT FAP

Rysunek 18.

Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację w populacji mITT FAP

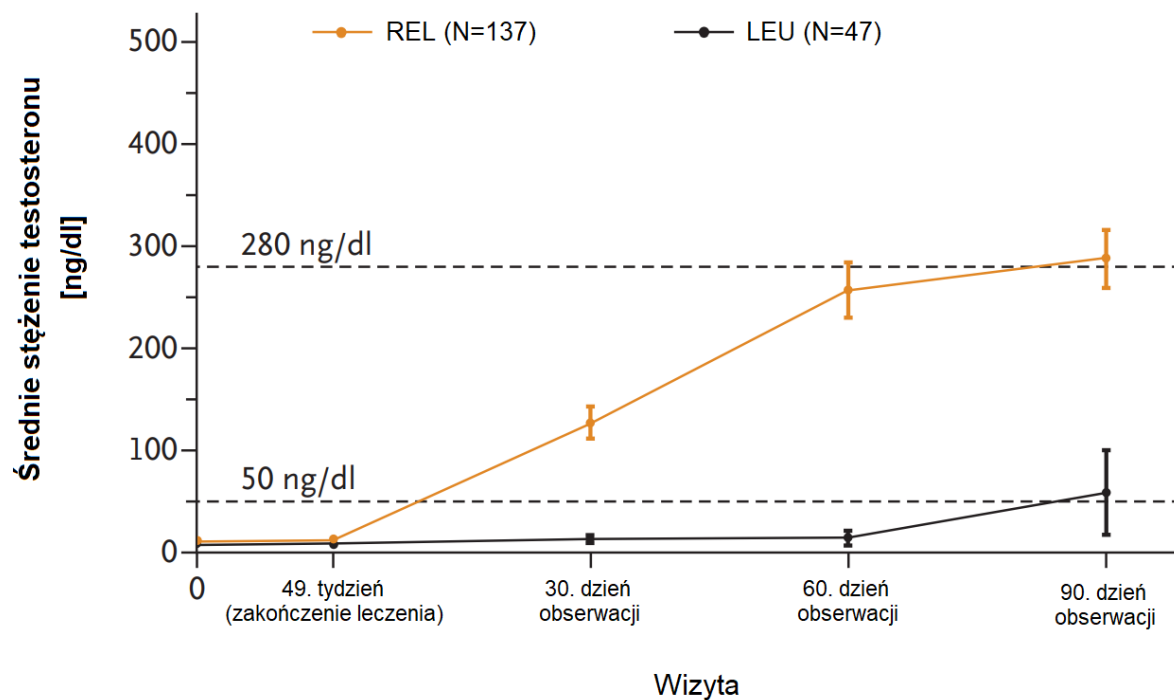


Źródło: EMA EPAR 2022

14.1.9. Powrót stężenia testosteronu

Rysunek 19.

Średnie stężenie testosteronu w podgrupie chorych włączonych do obserwacji w celu oceny powrotu stężenia testosteronu do ≥ 50 ng/dl lub powrotu do wartości wyjściowych lub poziomu ≥ 280 ng/dl



Źródło: Shore 2020

14.2. Badanie C27002

14.2.1. Skuteczność

Tabela 43.
Ocena skuteczności w badaniu C27002

Badanie (publikacja)	OBS	REL 120 mg		LEU		Różnica między interwencjami (95% CI) [%]
		Odsetek (95% CI) [%]	N	Odsetek (95% CI) [%]	N	
Wskaźnik kastracji <50 ng/dl [^]						
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	90,7 (79,7; 96,9)	54	95,8 (78,9; 99,9)	24	-5,1 (b/d)*

*w badaniu nie osiągnięto pierwszorzędowego punktu końcowego, ponieważ dolne granice 95% przedziału ufności dla REL nie przekraczały 90%. Ten wynik jest prawdopodobnie spowodowany małą liczebnością próby wpływającą na moc statystyczną.

W dokumencie *EMA EPAR 2022* opisano wyłącznie wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego, wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych nie zostały opisane

[^]w badaniu C27002 wskaźnik kastracji <50 ng/dl osiągnięto i utrzymano między wizytą w 5. tygodniu w dniu 1. (dzień 29.) a wizytą w 25. dniu w dniu 1. (dzień 169.)

14.2.2. Bezpieczeństwo

14.2.2.1. Profil bezpieczeństwa ogółem

Tabela 44.
Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie C27002

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zgon											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zgon ogółem ⁴³	Dowolny	4 (7,4)	54	1 (4,2)	24	1,84 (0,19; 17,39)	0,03 (-0,07; 0,14)	n/d	NIE
		Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	Dowolny	0 (0,0)		1 (4,2)		0,04 (0,0006; 2,71)	-0,04 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE
Ciężkie zdarzenia niepożądane											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	SAE ogółem	Dowolny	2 (3,7)	54	2 (8,3)	24	0,42 (0,06; 3,20)	-0,05 (-0,17; 0,08)	n/d	NIE
		SAE związane z badanym lekiem	Dowolny	1 (1,9) ⁴⁴		0 (0,0)		4,24 (0,06; 296,20)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
		SAE prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zdarzenia niepożądane											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	AE ogółem	Dowolny	50 (92,6)	54	23 (95,8)	24	0,54 (0,06; 5,14)	-0,03 (-0,14; 0,07)	n/d	NIE

⁴³ Żaden zgon, który zgłoszono w badaniu C27002 nie był związany z badanym lekiem

⁴⁴ udar zatorowy

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
			≥3.	4 (7,4)		2 (8,3)		0,88 (0,15; 5,17)	-0,01 (-0,14; 0,12)	n/d	NIE
		AE prowadzące do przerwania leczenia	Dowolny	2 (3,5)		0 (0,0)		4,32 (0,21; 88,76)	0,04 (-0,04; 0,11)	n/d	NIE
		AE prowadzące do modyfikacji dawki leku	Dowolny	8 (14,8)		0 (0,0)		4,90 (1,01; 23,65)	0,15 (0,04; 0,26)	6 (3; 25)	TAK
		AE związane z badanym lekiem	Dowolny	45* (83,3)		18 (75,0)		1,67 (0,52; 5,36)	0,08 (-0,12; 0,28)	n/d	NIE
			≥3.	1 (1,9)		1 (4,2)		0,43 (0,03; 7,24)	-0,02 (-0,11; 0,06)	n/d	NIE

*w innej części dokumentu wskazano, że ≥1AE związane z badanym lekiem wystąpiło u 46 (85,2%) chorych w grupie REL, przyczyna rozbieżności nie jest znana

14.2.2.2. AESI

Tabela 45.
Częstość występowania AESI

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
AESI⁴⁵											
<i>C27002 (EMA EPAR 2022)</i>	48 tyg.	Zmiany stężenia glukozy od wyjściowego stopnia nasilenia 0. do stopnia 2. ⁴⁶	2.	12 (22,2)	54	2 (8,3)	24	3,14 (0,65; 15,31)	0,14 (-0,02; 0,30)	n/d	NIE
<i>C27002 (EMA EPAR 2022)</i>	48 tyg.	Zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych	Dowolny	4 (7,4)	54	4 (16,7)	24	0,40 (0,09; 1,76)	-0,09 (-0,26; 0,07)	n/d	NIE

14.2.2.3. AE związane z badanym lekiem

Tabela 46.
Częstość występowania AE związanych z badanym lekiem

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
Zaburzenia naczyniowe										
<i>C27002 (EMA EPAR 2022)</i>	48 tyg.	Uderzenia gorąca	Dowolny	33 (61,1)	54	13 (54,2)	24	1,33 (0,50; 3,51)	0,07 (-0,17; 0,31)	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
<i>C27002 (EMA EPAR 2022)</i>	48 tyg.	Zmęczenie	Dowolny	16 (29,6)	54	6 (25,0)	24	1,26 (0,42; 3,77)	0,05 (-0,17; 0,26)	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych										

Badanie (publikacja)	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N			
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zwiększenie stężenia ALT	Dowolny	3 (5,6)	54	3 (12,5)	24	0,41 (0,08; 2,21)	-0,07 (-0,22; 0,08)	NIE
C27002 (EMA EPAR 2022)		Zwiększenie stężenia AST	Dowolny	1 (1,9)		2 (8,3)		0,21 (0,02; 2,41)	-0,06 (-0,18; 0,05)	NIE

14.2.2.4. Zdarzenia niepożądane

Tabela 47.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badanie C27002

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Rak pęcherza moczowego	≥3.	0 (0,0)	54	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Cukrzyca	≥3.	0 (0,0)	54	1 (4,2)	24	0,04 (0,0006; 2,71)	-0,04 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE

⁴⁵ Zdarzenia związane ze zdrowiem kości przedstawiono łącznie dla obu grup REL (80 mg i 120 mg), ogółem zgłoszono je u 7,3% chorych leczonych REL (obie dawki) i u żadnego chorego w grupie LEU; zgłoszone zdarzenia obejmowały osteopenię (3 chorych), złamanie ręki (2 chorych) oraz osteoporozę, zmniejszenie mineralnej gęstości kości i złamanie kręgow szyjnych (po 1 chorym)

⁴⁶ n obliczone na podstawie % podanych w dokumencie EMA EPAR 2022

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia układu nerwowego											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Omdlenie	≥3.	1 (1,9)	54	0 (0,0)	24	4,24 (0,06; 296,2)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia w obrębie oka											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zaćma	Dowolny	11 (20,4)	54	0 (0,0)	24	5,26 (1,33; 20,75)	0,20 (0,08; 0,32)	NNH=5 (3; 12)	TAK
Zaburzenia serca											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zawał mięśnia sercowego	≥3.	0 (0,0)	54	1 (4,2)	24	0,04 (0,0006; 2,71)	-0,04 (-0,14; 0,05)	n/d	NIE
Zaburzenia naczyniowe											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Uderzenie gorąca	Dowolny	35 (64,8)	54	15 (65,2)	24	1,11 (0,41; 3,00)	0,02 (-0,21; 0,25)	n/d	NIE
C27002 (EMA EPAR 2022)		Nadciśnienie	≥3.	1 (1,9)		0 (0,0)		4,24 (0,06; 296,2)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
C27002 (EMA EPAR 2022)		Niedociśnienie	≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Krwotok mózgowy	≥3.	0 (0,0)	54	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Nadmierna potliwość	Dowolny	0 (0,0)	54	3 (12,5)	24	0,04 (0,0030; 0,43)	-0,13 (-0,26; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Ból stawów	≥3.	1 (1,9)	54	0 (0,0)	24	4,24 (0,06; 296,2)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
		Ból mięśniowo-szkieletowy	≥3.	1 (1,9)		0 (0,0)		4,24 (0,06; 296,2)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych											

Badanie	OBS	Punkt końcowy	Stopień nasilenia	REL		LEU		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Częstomocz	Dowolny	0 (0,0)	54	3 (12,5)	24	0,04 (0,0030; 0,43)	-0,13 (-0,26; 0,01)	n/d	NIE
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zmęczenie	Dowolny	17 (31,5)	54	7 (29,2)	24	1,12 (0,39; 3,19)	0,02 (-0,20; 0,24)	n/d	NIE
		Ból w miejscu nacięcia	≥3.	1 (1,9)		0 (0,0)		4,24 (0,06; 296,2)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
Zaburzenia w wynikach badań diagnostycznych											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Zwiększona aktywność ALT	Dowolny	3 (5,6)	54	4 (16,7)	24	0,29 (0,06; 1,43)	-0,11 (-0,27; 0,05)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia (-0,06; 0,06)	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność AST	Dowolny	1 (1,9)		3 (12,5)		0,13 (0,01; 1,34)	-0,11 (-0,24; 0,03)	n/d	NIE
			≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia (-0,06; 0,06)	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	≥3.	0 (0,0)		0 (0,0)		Nieemożliwe do obliczenia (-0,06; 0,06)	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Hiperkacemia	≥3.	1 (1,9)		0 (0,0)		4,24 (0,06; 296,2)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach											
C27002 (EMA EPAR 2022)	48 tyg.	Złamanie kręgów szyjnych	≥3.	0 (0,0)	54	0 (0,0)	24	Nieemożliwe do obliczenia (-0,06; 0,06)	0,0000 (-0,06; 0,06)	n/d	NIE
		Przepuklina pachwinowa	≥3.	1 (1,9)		0 (0,0)		4,24 (0,06; 296,2)	0,02 (-0,05; 0,09)	n/d	NIE

14.3. Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne

Tabela 48
Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla relugoliksu w populacji docelowej

Tytuł	Numer identyfikacyjny	Status	Sponsor	Metodyka	Cel	Data rozpoczęcia	Data zakończenia
<i>National Institutes of Health</i>							
A Phase 2, Randomized, Open-label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral GnRH Antagonist TAK-385, Together With a Leuprorelin Observational Cohort, in Patients With Prostate Cancer	NCT02083185	Zakończone ⁴⁷	Millennium Pharmaceuticals, Inc.	Eksperymentalne, randomizowane, otwarte, fazy II	Celem badania była ocena skuteczności REL w osiągnięciu i utrzymaniu supresji testosteronu (<50 ng/dl).	26 marca 2014 r.	23 lutego 2017 r.

Data ostatniego wyszukiwania: 5.12.2022 r.

⁴⁷ Badanie C27002 nie zostało opublikowane w formie pełnego tekstu, dane i wyniki badania zostały jednak opublikowane w dokumencie *EMA EPAR 2022*. W związku z tym, w niniejszej analizie przedstawiono dane dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa REL vs LEU w oparciu o ten dokument.

14.4. Strategia wyszukiwania w bazach głównych

Tabela 49.

Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla relugolixu

Nr	Zapytanie	Wyniki w bazie Medline [All Fields]	Wynik w bazie Embase [ab, ti, kw]	Wyniki w bazie The Cochrane Library [All text]
#1	("prostatic" OR "prostate")	258 310	344 685	26 002
#2	("cancer" OR "cancers" OR "carcinoma" OR "carcinomas" OR "tumor" OR "tumors" OR "tumour" OR "tumours" OR "tumoral" OR "neoplasm" OR "neoplasms" OR "neoplasia" OR "neoplasias" OR "neoplastic" OR "malignancy" OR "malignancies" OR "malignant")	5 075 400	5 266 769	266 131
#3	#1 AND #2	209 550	275 504	18 745
#4	("advanced" OR "hormone-sensitive" OR "hormone sensitive" OR "hormone-dependent" OR "hormone dependent" OR "androgen-dependent" OR "androgen dependent" OR "androgen-sensitive" OR "androgen sensitive" OR "castration-naive" OR "castration naive" OR "castration-sensitive" OR "castration sensitive" OR "castrate naive" OR "non-castrate" OR "non castrate" OR "hormone-naive" OR "hormone naive")	835 484	806 344	91 881
#5	#3 AND #4	24 225	32 651	3 218
#6	("HSPC" OR "ADPC" OR "CSPC")	2 389	4 581	345
#7	#5 OR #6	26 430	36 864	3 300
#8	("relugolix" OR "Orgovyx" OR "rvt 601" OR "rvt-601" OR rvt601 OR "t 1331285" OR t1331285 OR "tak 385" OR tak385 OR "tak-385")	91	223 [^]	121
#9	#7 AND #8	23	55	28 [^]
#10	#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	n/d	33	n/d

[^]publikacje odnalezione w bazie CENTRAL: 28

[^]dodatkowo zastosowano deskryptor tn

Data wyszukiwania: 05.12.2022 r.

14.5. Strategia wyszukiwania w bazach dodatkowych

Tabela 50.

Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych

Baza	Strategia	Wynik
EMA (European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu	Relugolix OR Orgovyx	79
ADRReports (Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków) http://www.adrreports.eu/pl/	Orgovyx	1
	Relugolix	1
WHO UMC (Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków) http://www.vigiaccess.org/	Orgovyx	1
	Relugolix	1
FDA (Food and Drug Administration) http://www.fda.gov/default.htm	Relugolix OR Orgovyx	8
The U.S. National Institutes of Health https://clinicaltrials.gov/	(Relugolix OR Orgovyx) AND (Prostate Cancer)	16
EU Clinical Trials Register www.clinicaltrialsregister.eu	((Relugolix OR Orgovyx) AND (Prostate Cancer))	1
URPLWMIPIB* (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) http://www.urpl.gov.pl/	Orgovyx	0
	Relugoliks	0

*zastosowano zapytania w języku polskim, ponieważ jest to polska strona internetowa
 Data wyszukiwania: 05.12.2022 r.

14.6. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Tabela 51.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
<i>Motlagh 2022</i>	Cook: 5/5; Klasyfikacja AOTMIT: IA; Skala AMSTAR 2: bardzo niska	Baza PubMed; Baza Embase; Web of Science; Scopus; Cochrane Library's CENTRAL. Przeprowadzono również ręczne wyszukiwanie odpowiednich publikacji w celu zidentyfikowania dodatkowych badań. Data przeszukiwania baz: 30.01.2021 r.(dokonano ponadto aktualizacji w czerwcu 2021 r.)	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa REL z DEG u chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego.	Do przeglądu systematycznego z metaanalizą włączono łącznie 4 badania RCT obejmujące 2 059 chorych. Wyniki NMA wskazują, że relugoliks, doustny antagonistą GnRH, ma porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo z degareliksem, pozajelitowym antagonistą GnRH, w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Na podstawie analizy bayesowskiej i analizy rankingu leczenia według SUCRA z dużym prawdopodobieństwem można stwierdzić, że REL był najlepszym sposobem indukcji trwałej kastracji. Analiza rankingu SUCRA opublikowana w NMA <i>Motlagh 2022</i> wykazała, wysokie prawdopodobieństwo, że REL jest lepszy niż DEG i agoniści LHRH pod względem mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie 12 miesięcy. Co więcej wskazano, na wysokie prawdopodobieństwo, że zarówno REL jak i agoniści LHRH były najlepszymi opcjami leczenia pod względem mniejszego prawdopodobieństwa wystąpienia AE ogółem (DEG wiązało się z gorszymi wynikami dotyczącymi częstości występowania AE ogółem). Autorzy publikacji zaznaczają, że wyniki tej metaanalizy należy traktować z ostrożnością dopóki nie będą dostępne bezpośrednie badania porównujące terapie

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
				<p>ADT w większej populacji i z dłuższym okresem obserwacji.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że przegląd systematyczny ma kilka istotnych ograniczeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • włączono jedynie 4 badania RCT, w tym tylko 1 badanie dla REL i 3 dla DEG; • dawki DEG w poszczególnych badaniach były różne (80 mg, 160 mg, 480 mg); • jako wspólne ramię referencyjne wykorzystano zbiorczy komparator – agonistę LHRH. W badaniach stosowano różnych agonistów LHRH, w różnych dawkach, z lub bez antyandrogenów; • badania były heterogeniczne pod względem populacji i definicji punktów końcowych (w części badań przedstawiono wskaźnik trwałej kastracji a w części skumulowane prawdopodobieństwo trwałej kastracji).

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMIT / skala AMSTAR 2	Przeszukane bazy (data ich przeszukania)	Cel przeglądu	Wnioski
[Redacted content]				

14.7. Ocena jakości przeglądów systematycznych (AMSTAR 2)

Tabela 52.

Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Motlagh 2022	
1.	Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia zostały opracowane zgodnie ze schematem PICO?	TAK	
2.	<u>Czy wyraźnie zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?</u>	TAK	
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadniają wybór metodyki badań uwzględnianych podczas selekcji publikacji?	TAK	
4.	<u>Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?</u>	TAK	
5.	Czy selekcja publikacji była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	
6.	Czy ekstrakcja danych była przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków?	TAK	
7.	<u>Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z powodami ich wykluczenia?</u>	NIE	
8.	Czy przedstawiono szczegółową (zgodną ze schematem PICO) charakterystykę badań włączonych?	TAK	
9.	<u>Czy ryzyko związane z błędem systematycznym (ang. <i>risk of bias</i>) oceniono za pomocą właściwej metody indywidualnie dla każdego włączonego badania?</u>	TAK	
10.	Czy przedstawiono dane na temat źródła finansowania każdego z włączonych badań?	NIE	
11.	<u>Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)</u>	TAK	
12.	Czy oceniono potencjalny wpływ ryzyka związanego z błędem systematycznym poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innego rodzaju syntezy danych? (dotyczy przeglądów systematycznych z metaanalizą)	TAK	

Domena* (Możliwe odpowiedzi: TAK, NIE, Nie można odpowiedzieć, Nie ma zastosowania)		Publikacja	
		Motlagh 2022	
13.	<u>Czy na etapie formułowania wniosków / dyskusji uwzględniono potencjalne ryzyko związane z błędem systematycznym w odniesieniu do włączonych badań?</u>	TAK	
14.	Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?	NIE	
15.	<u>Czy poddano ocenie błąd publikacji (ang. <i>publication bias</i>) oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki? (dotyczy przeglądów systematycznych z ilościową syntezą danych)</u>	NIE	
16.	Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów, włącznie ze źródłem finansowania przeglądu?	TAK	
Jakość przeglądu systematycznego		Bardzo niska	

*domeny krytyczne wg publikacji *Shea 2017* zaznaczono podkreśleniem

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

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

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

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

14.8. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy

14.8.1. HERO

HERO 2020 [Shore 2020, EMA EPAR 2022]

METODYKA

Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy III

Opis metody randomizacji: chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej REL w dawce 120 mg raz na dobę po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 360 mg REL oraz do grupy chorych otrzymujących LEU w dawce 22,5 mg (lub 11,25 mg w Japonii, Tajwanie oraz Chinach) w postaci wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych raz na 3 miesiące) przez okres 48 tygodni. Chorych przydzielono losowo stosując interaktywny system odpowiedzi sieciowych (IWRS). Randomizację stratyfikowano według regionu geograficznego (Ameryka Północna i Południowa vs Europa vs region Azji i reszta świata), obecności choroby przerzutowej (obecna vs nieobecna) oraz wieku (≤ 75 r.ż. vs > 75 r.ż.);

Zaślepienie: brak;

Opis metody zaślepienia: n/d; mimo, że w badaniu HERO nie zastosowano zaślepienia na przydział badania (badanie otwarte), to należy podkreślić, że wprowadzono ograniczenia dostępu do danych dotyczących przydziału leczenia, mające na celu zminimalizowanie stronniczości. Wartości testosteronu dla analizy pierwszorzędnego punktu końcowego zostały oznaczone w zaślepionym centralnym laboratorium. Ponadto w skład zaślepionego zespołu wchodził statystyk odpowiedzialny za napisanie planu analizy statystycznej (SAP) oraz programista. Reszta zespołu badawczego, w tym pozostali personel zaangażowany w rozwój SAP nie byli zaślepieni na przydział leczenia;

Opis utraty chorych z badania: łącznie spośród 934 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 95 (10,2%), w tym:

- w grupie REL spośród 624 chorych łącznie utracono 61 (9,8%) chorych, w tym:
 - 59 (9,5%) z powodu wycofania chorego z badania, w tym: 23 (3,7%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 17 (2,7%) z powodu rezygnacji chorego z udziału w badaniu, 9 (1,4%) z powodu decyzji lekarza, 8 (1,3%) z innych powodów niż wskazane oraz 2 (0,3%) z powodu utraty chorego z okresu obserwacji;
 - 2 (0,3%) z powodu nieotrzymania przydzielonego leczenia;
- w grupie LEU spośród 310 chorych w postaci wstrzyknięć łącznie utracono 34 (11,0%) chorych, w tym:
 - 32 (10,3%) z powodu wycofania chorego z badania, w tym: 13 (4,2%) z innych powodów niż wskazane, 8 (2,6%) z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, 6 (1,9%) z powodu rezygnacji chorego z udziału w badaniu, 3 (1,0%) z powodu decyzji lekarza, 1 (0,3%) z powodu utraty chorego z okresu obserwacji oraz 1 (0,3%) z powodu naruszenia protokołu badania;
 - 2 (0,3%) z powodu nieotrzymania przydzielonego leczenia;

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: nie, analizę pierwotną przeprowadzono na podstawie zmodyfikowanej analizy dla populacji zgodnej z zamiarem leczenia (mITT). Populację mITT stanowili wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Jeśli nie zostało wskazane inaczej, wszystkie analizy przeprowadzono dla populacji mITT według grupy leczzonej, zgodnie z przydziałem randomizacji (nie według faktycznie otrzymanego leczenia). Populacja mITT jest podstawową populacją wykorzystywaną w ocenie skuteczności.

W końcowej analizie danych dotyczących skuteczności wykorzystano następujące populacje:

- mITT-FAP – zdefiniowana jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy do czasu końcowej analizy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku. W tej populacji analizowano tylko punkt końcowy CRFS;
- mITT-MPP – zdefiniowana jako podgrupa chorych mITT-FAP, u których stwierdzono raka gruczołu krokowego z przerzutami. W tej populacji analizowano tylko punkt końcowy CRFS.

Pozostałe populacje analizowane w badaniu obejmowały:

- populację zgodną z protokołem (PP), zdefiniowaną jako chorzy z populacji mITT, dla których nie odnotowano istotnego naruszenia protokołu badania. Tę populację wykorzystano do analizy wrażliwości populacji mITT dla pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności;

HERO 2020 [Shore 2020, EMA EPAR 2022]

- populację uwzględnioną w analizie bezpieczeństwa, zdefiniowaną jako wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. O ile nie określono inaczej, dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano według grup terapeutycznych zgodnie z faktycznie otrzymanym leczeniem (nie według randomizacji). Populacja bezpieczeństwa była podstawową populacją użytą do analiz bezpieczeństwa.

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Myovant Sciences;

Liczba ośrodków: 155 ośrodków badawczych w Ameryce Północnej i Południowej, Europie oraz rejonie Azji i Pacyfiku;

Okres obserwacji: mediana czasu obserwacji w obu grupach, włączając 30-dniowy okres obserwacji w ramach analizy bezpieczeństwa (występowanie zdarzeń niepożądanych), wyniosła 52 tygodnie. Okres obserwacji w badaniu wynosił łącznie 90 dni;

Analiza statystyczna: poziom błędu dwustronnego typu I wyniósł 0,05. Istotność statystyczna wyniosła $p < 0,001$. Wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu programu SAS® w wersji 9.2 lub nowszej;

Podejście do testowania hipotezy: *non-inferiority*, margines porównywalności (próg istotności klinicznej), czyli maksymalna różnica między grupami, powyżej której należy uznać badaną terapię za gorszą od interwencji kontrolnej została określona na poziomie $-10\%^{48}$ z dwustronnym poziomem błędu typu I wynoszącym 0,05.

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- pleć: mężczyźni;
- wiek ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzone histologicznie lub cytologicznie rozpoznanie gruczolakoraka prostaty;
- spełnienie warunków według opinii badacza do co najmniej rocznego leczenia ADT z powodu zaawansowanego HSPC i obecnością jednego z następujących stanów klinicznych:
 - biochemiczny lub kliniczny nawrót, po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia, takiej jak operacja, radioterapia, krioterapia lub ultrasonografia o wysokiej częstotliwości i niekwalifikowanie się do ratunkowego leczenia chirurgicznego (radioterapia, krioterapia lub ultrasonografia o wysokiej częstotliwości są dozwolone po 2 miesiącach stosowania ADT);
 - nowo rozpoznana choroba androgenozależna z przerzutami;
 - zaawansowana choroba zlokalizowana z małą szansą wyleczenia poprzez pierwotną interwencję chirurgiczną lub radiacyjną (radioterapia, krioterapia lub ultrasonografia o wysokiej częstotliwości są dozwolone po 2 miesiącach terapii deprywacji androgenów);
- poziom testosteronu w surowicy krwi w czasie badania przesiewowego ≥ 150 ng/dl (5,2 nmol/l);
- stężenie PSA w surowicy krwi w czasie badania przesiewowego $> 2,0$ ng/ml (2,0 $\mu\text{g/l}$) lub w stosownych przypadkach, po radykalnej prostatektomii $> 0,2$ ng/ml (0,2 $\mu\text{g/l}$) lub po radioterapii, krioterapii lub ultrasonografii wysokiej częstotliwości $> 2,0$ ng/ml (2,0 $\mu\text{g/l}$) powyżej najniższego (nadir) stężenia uzyskanego po zastosowaniu wskazanego zabiegu;
- stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1 podczas wstępnego badania przesiewowego i na początku badania;
- wyrażenie zgody na stosowanie antykoncepcji mechanicznej (prezerwatywy) w przypadku odbywania stosunków płciowych z kobietą w wieku rozrodczym lub kobietą w ciąży przez cały okres leczenia w ramach badania i przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku mimo sterylizacji chirurgicznej lub wyrażenie zgody na praktykowanie prawdziwej abstynencji, gdy jest to zgodne z preferowanym i zwyczajowym trybem życia chorego. Okresowe powstrzymanie się od współżycia nie jest akceptowalną metodą antykoncepcji;
- wyrażenie zgody na rezygnację z oddawania nasienia począwszy od pierwszej dawki badanego leku przez 4 miesiące po ostatniej dawce badanego leku;

Kryteria wykluczenia:

- według opinii badacza możliwa konieczność zastosowania chemioterapii lub zabiegu chirurgicznego według opinii badacza w celu leczenia objawowego choroby w czasie 2 miesięcy od rozpoczęcia ADT;

⁴⁸ Badanie *non-inferiority* ma na celu wykazanie, że badana interwencja nie jest gorsza od interwencji kontrolnej o z góry określoną wartość, która nazywana jest marginesem *non-inferiority* (NIM)

HERO 2020 [Shore 2020, EMA EPAR 2022]

- stosowanie analogu GnRH lub innej ADT (estrogen lub antyandrogen) w wywiadzie przez łączny czas >12 miesięcy; jeśli ADT stosowano przez całkowity czas trwania ≤12 miesięcy, wówczas terapia ta musiała zostać zakończona co najmniej 12 miesięcy przed wizytą początkową;
- wcześniejsze leczenie raka prostaty stosując schemat oparty na taksanie;
- przerzuty do mózgu stwierdzone na podstawie wcześniejszej oceny klinicznej;
- oczekiwana długość życia z powodu innych schorzeń <5 lat;
- zaplanowany poważny zabieg chirurgiczny po rozpoczęciu badania;
- kastracja chirurgiczna w wywiadzie;
- rozpoznanie lub leczenie innego nowotworu złośliwego w czasie 2 lat przed wizytą początkową lub obecność innego nowotworu złośliwego z objawami choroby resztkowej. Z badania nie wykluczano chorych z rozpoznaniem nieczerniakowego raka skóry lub raka *in situ* dowolnego typu, jeśli przeszli całkowitą resekcję. Z badania nie wykluczano chorych z czerniakiem w stadium 0 lub 1 lub chorych z powierzchowną postacią raka pęcherza moczowego w stadium 0 lub 1, jeśli leczenie rozpoczęto przed badaniem przesiewowym
- nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych w czasie badania przesiewowego, które wskazują na niestabilną klinicznie chorobę podstawową, lub następujące wartości parametrów laboratoryjnych:
 - gamma-glutamylotransferaza w surowicy >2,0×GGN;
 - ALT i/lub AST w surowicy >1,0×GGN;
 - bilirubina całkowita >1,0 ×GGN (z wyłączeniem przypadku, gdy podwyższenie bilirubiny jest wtórne do zespołu Gilberta lub wzorzec jest zgodny z rozpoznaniem zespołu Gilberta);
 - kreatynina w surowicy >2,0 mg/dl;
- niekontrolowana cukrzyca z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) >10% lub wcześniej nierozpoznaną cukrzycą z wynikiem HbA1c w badaniu przesiewowym >8% (powyższa grupa wykluczonych chorych może być ponownie poddana badaniu przesiewowemu po skierowaniu i potwierdzeniu poprawy);
- żółtaczką lub znaną, obecnie aktywną chorobą wątroby z dowolnej przyczyny, w tym z powodu wirusowego zapalenia wątroby typu A, typu B lub typu C;
- znane zakażenie HIV;
- przebyty zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, niestabilna objawowa choroba niedokrwienna serca lub zastoinowa niewydolność serca w wywiadzie lub jakiegokolwiek klinicznie istotne komorowe zaburzenia rytmu serca w wywiadzie, takie jak częstoskurcz komorowy, migotanie komór lub *torsades de pointes* lub blok serca typu Mobitz II drugiego lub trzeciego stopnia w wywiadzie bez wszczepionego na stałe rozrusznika serca lub nieleczzonego częstoskurczu nadkomorowego (częstość akcji serca ≥120 uderzeń na minutę), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub objawowe zdarzenia naczyniowo-mózgowe) lub jakiegokolwiek inny istotny stan serca (np. wysięk osierdziowy, kardiomiopatia restrykcyjna) w czasie 6 miesięcy przed wizytą początkową. Z badania nie wykluczano chorych z przewlekłym stabilnym migotaniem przedsionków w czasie stabilnego leczenia przeciwzakrzepowego lub chorych ze stabilnym rytmem serca kontrolowanym przez rozrusznik serca;
- nieprawidłowości w badaniu EKG:
 - zawał serca z załamkiem Q, chyba że został wykryty na 6 lub więcej miesięcy przed wizytą przesiewową;
 - odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca (QTc) >470 ms. W sytuacji odstępu QTc jest wydłużony u chorego z rozrusznikiem serca, chorego można włączyć do badania po konsultacji z doradcą medycznym;
 - wrodzony zespół długiego QT;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo zastosowania odpowiedniej terapii (skurczowe ciśnienie krwi >160 mm Hg i/lub rozkurczowe ciśnienie krwi >100 mm Hg w pozycji siedzącej w 2 oddzielnych pomiarach w odstępie nie dłuższym niż 45 minut podczas badania przesiewowego); chorzy mogą zostać ponownie poddani badaniu przesiewowemu po skierowaniu i dalszym leczeniu nadciśnienia tętniczego;
- niedociśnienie, na co wskazuje skurczowe ciśnienie krwi <84 mm Hg w 2 powtórzonych pomiarach w odstępie co najmniej 15 minut lub utrzymujące się, leczone objawowe niedociśnienie tętnicze ortostatyczne ze spadkiem skurczowego ciśnienia krwi o >20 mm Hg w czasie jednej minuty lub dłużej po przyjęciu pozycji pionowej;
- bradykardia stwierdzona na podstawie pomiaru częstości akcji serca wynoszącego <45 uderzeń na minutę w zapisie EKG podczas badania przesiewowego lub w dniu 1. podczas wizyty początkowej;
- stosowanie dowolnego produktu leczniczego będącego przedmiotem badania w leczeniu raka gruczołu krokowego w czasie 12 miesięcy przed podaniem pierwszej dawki badanego leku (dozwolone było stosowanie będących przedmiotem badań zatwierdzonych produktów leczniczych w przypadku innej choroby, niezwiązanej bezpośrednio z terapią raka prostaty);
- leczenie badanych produktem we wskazaniu innym niż rak prostaty w czasie 3 miesięcy;
- wcześniejsze leczenie REL w badaniu klinicznym;

HERO 2020 [Shore 2020, EMA EPAR 2022]			
<ul style="list-style-type: none"> • chory będący pracownikiem ośrodka badawczego lub członek rodziny (małżonkiem, rodzicem, dzieckiem lub rodzeństwem) pracownika ośrodka zaangażowanego w prowadzenie badania; • znana choroba układu pokarmowego lub zabieg, który może zakłócać wchłanianie lub tolerancję relugoliku po podaniu doustnym, w tym niezdolność do polykania całych tabletek; • stosowanie jakichkolwiek leków wskazanych w protokole badania jak zabronione bez odpowiedniego okresu wymywania; • przeciwwskazania do stosowania lub nadwrażliwość na którykolwiek z badanych leków lub ich substancji pomocniczych lub alergja na lek lub inna alergja w wywiadzie, która w opinii badacza lub doradcy medycznego stanowi przeciwwskazanie do udziału w badaniu; • zaburzenia związane z nadużywaniem narkotyków lub alkoholu w przeszłości (w czasie 1 roku od wizyty przesiewowej) lub obecnie; • każdy poważny stan chorobowy, który skraca oczekiwaną długość życia do <5 lat lub jakikolwiek inny stan medyczny lub psychiatryczny, który w opinii badacza mógłby przeszkodzić w ukończeniu leczenia zgodnie protokołem badania. 			
Dane demograficzne			
Parametr		Grupa badana (REL)	Grupa kontrolna (LEU)
Liczba chorych		622	308
Wiek, mediana (zakres) [lata]		72 (48; 91)	71 (47; 97)
Kategoria wiekowa, n (%)	≤75 lat	444 (71,4)	220 (71,4)
	>75 lat	178 (28,6)	88 (28,6)
Rasa, n (%)	Azjatycka	127 (20,4)	71 (23,1)
	Czarna lub Afroamerykanie	30 (4,8)	16 (5,2)
	Biała	434 (69,8)	202 (65,6)
	Inna	8 (1,3)	7 (2,3)
	Mieszana	11 (1,8)	4 (1,3)
	Nieokreślona	12 (1,9)	8 (2,6)
Rejon geograficzny, n (%)	Ameryka Północna i Południowa	216 (34,7)	106 (34,4)
	Ameryka Północna	182 (29,3)	87 (28,2)
	Europa	247 (39,7)	122 (39,6)
	Region Azji i Pacyfiku	159 (25,6)	80 (26,0)
Obecność choroby przerzutowej, n (%)		198 (31,8)	97 (31,5)
Obraz kliniczny choroby, n (%)	Nawrót biochemiczny lub kliniczny*	309 (49,7)	158 (51,3)
	Nowo rozpoznana choroba androgenozależna z przerzutami	141 (22,7)	70 (22,7)
	Zaawansowana choroba zlokalizowana z małą szansą wyleczenia poprzez pierwotną interwencję chirurgiczną lub radiacyjną	172 (27,7)	80 (26,0)
Stadium choroby⁴⁹ na	Choroba przerzutowa	198 (31,8)	97 (31,5)
	Choroba miejscowo zaawansowana	189 (30,4)	95 (30,8)

⁴⁹ stadium choroby na początku badania zdefiniowano na podstawie klasyfikacji TNM w następujący sposób: M1 jako choroba z przerzutami, T3/4 NX M0 lub T3/4 N1 M0 lub T (dowolny) N1 M0 jako

HERO 2020 [Shore 2020, EMA EPAR 2022]			
początku badania, n (%)	Choroba miejscowa	178 (28,6)	82 (26,6)
	Niesklasyfikowano	57 (9,2)	34 (11,0)
Wynik w skali Gleasona, n (%)	2–4	0 (0,0)	1 (0,3)
	5–6	98 (15,8)	46 (14,9)
	7	237 (38,1)	122 (39,6)
	8–10	267 (42,9)	134 (43,5)
	Brak danych	20 (3,2)	5 (1,6)
Wynik w skali ECOG, n (%)	0	548 (88,1)	271 (88,0)
	1	74 (11,9)	36 (11,7)
	3**	0 (0,0)	1 (0,3)
Stosowanie ADT w wywiadzie, n (%)	Tak	81 (13,0)	30 (9,7)
	Nie	541 (87,0)	278 (90,3)
Radioterapia w wywiadzie, n (%)	Tak	190 (30,5)	92 (29,9)
	Nie	432 (69,5)	216 (70,1)
Prostatektomia w wywiadzie, n (%)	Tak	241 (38,7)	125 (40,6)
	Nie	381 (61,3)	183 (59,4)
Poziom PSA, średnia (SD) [ng/ml]		104,2 (416,0)	68,6 (244,0)
Poziom testosteronu, średnia (SD) [ng/dl]		436,1 (159,0)	410,0 (149,1)
Poziom FSH, średnia (SD) [IU/litr] ^{\$}		16,3 (12,8)	16,7 (14,5)
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego***, n (%)	Ogółem	570 (91,6)	290 (94,2)
	Czynniki ryzyka związane ze stylem życia	422 (67,8)	202 (65,6)
	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowe lub naczyniowo-mózgowe	488 (78,5)	254 (82,5)
	MACE w wywiadzie	84 (13,5)	45 (14,6)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: relugoliks (REL):			
Podczas 1 wizyty w ośrodku REL w dawce nasycającej wynoszącej 360 mg (3 tabletki). Następnie przez okres 48 tygodni REL doustnie w dawce 120 mg (1 tabletki).			
Sposób przyjmowania: 1 tabletki na czczo najlepiej przed śniadaniem, 1 raz dziennie.			
Jeśli z jakiegokolwiek powodu pominięto dawkę rano, badany lek można przyjąć później w ciągu dnia, na czczo, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Badany lek należy przyjmować każdego dnia o podobnej porze. Chorzy mogą spożywać wodę bez ograniczeń. Lek należy połykać w całości. Nie należy go żuć ani w żaden sposób nim manipulować przed połyknięciem.			
W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z badanym lekiem redukcja dawki jest niedozwolona. U chorych, u których wystąpią objawy toksyczności o ≥ 3 . stopniu nasilenia związane z badanym lekiem, w przypadku, gdy nie można ich złagodzić poprzez zastosowanie odpowiedniej interwencji medycznej, należy przerwać leczenie, jeśli badacz uzna, że najlepsze dla chorego będzie przerwanie podawania REL do czasu zmniejszenia stopnia nasilenia toksyczności do stopnia 2. lub niższego. Stosowanie badanego leku można wstrzymać na okres do 10 kolejnych dni w celu oceny i leczenia zdarzenia niepożądanego. Chorzy mogą			

choroba zaawansowana miejscowo oraz T1 N0 M0 lub T2 N0 M0 jako choroba miejscowa. W związku z tym, że informacje o stadium choroby zostały zebrane za pomocą elektronicznego formularza raportującego (eCRF), dane nie zostały obciążone błędem wynikającym z IWRS

HERO 2020 [Shore 2020, EMA EPAR 2022]

następnie ponownie rozpocząć przyjmowanie badanego leku, za pisemną zgodą sponsora (lub wyznaczonej osoby).

W badaniu zwiększanie lub zmniejszanie dawki leku nie było dozwolone. Należy dołożyć wszelkich starań, aby kontynuować podawanie REL w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia, chyba że są one stopnia 3. lub 4. i są związane z badanym lekiem lub badacz uważa, że przerwanie podawania REL leży w najlepszym interesie chorego. Jeśli stopień nasilenia zdarzenia niepożądanego zmniejszy się ze stopnia 3. lub 4. do stopnia 0., 1. lub 2. po wstrzymaniu przyjmowania dawki leku lub jeśli uznano, że zdarzenie niepożądane nie jest związane z badanym lekiem, choremu można ponownie podać tę samą dawkę według uznania badacza i doradcy medycznego. W sytuacji, gdy stopień nasilenia zdarzenia niepożądanego nadal wynosi 3. lub 4. pomimo przerwania leczenia, a badacz nadal uważa, że zdarzenie niepożądane jest związane z badanym lekiem, to terapię należy trwale przerwać.

Interwencja kontrolna: leuprorelina (LEU)

Podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych w dawce 22,5 mg (11,25 mg w Japonii, Tajwanie i Chinach) co 12 tygodni przez okres 48 tygodni (pierwsza dawka podana w klinice w dniu 1.).

Badacze powinni postępować zgodnie z instrukcjami dotyczącymi produktu leczniczego dostarczonymi przez producenta.

W przypadku wystąpienia TEAE u chorych otrzymujących LEU, terapię agonistą GnRH należy kontynuować – przerwanie leczenia nie jest wskazane.

Leczenie wspomagające: można podawać antyandrogen przez pierwsze 4 tygodnie lub dłużej, jeśli jest to wskazane w opinii badacza i/lub zgodnie ze wskazaniami stanu chorobowego (np. u chorych z rozległą zlokalizowaną chorobą dającą objawy lub z chorobą przerzutową). Androgeny, które można zastosować to bikalutamid, flutamid, nilutamid. Wszystkie leki zastosowane jako leczenie wspomagające podczas badania powinny zostać odnotowane. W dokumentach źródłowych oraz eCRF jako minimum powinna zostać odnotowana nazwa rodzajowa leku, wielkość dawki, droga podania, data rozpoczęcia i data zakończenia stosowania leku.

W przypadku, gdy alternatywna terapia ADT zostanie rozpoczęta przed upływem 30 dni od ostatniej dawki REL, należy ją opisać jako lek towarzyszący.

Chorych, u których w okresie leczenia wystąpiła progresja choroby, przy stężeniu testosteronu do poziomu kastracyjnego tj. ≤ 50 ng/dl (1,7 nmol/l), należy zachęcać do kontynuowania udziału w badaniu. Jeśli jest to wskazane, chorzy mogą otrzymać systemową terapię przeciwnowotworową i/lub radioterapię zgodnie z zaleceniami lekarza.

W przypadku podwyższonego poziomu PSA chorzy mogą również otrzymywać enzalutamid po potwierdzeniu progresji PSA. W przypadku chorych wymagających innego systemowego leczenia przeciwnowotworowego w czasie trwania badania badacz powinien skonsultować się z doradcą medycznym (w razie wzrostu stężeń PSA chorzy mogli otrzymać docetaksel w trakcie trwania badania).

Leki, których stosowanie jest zabronione:

- analogi GnRH (m.in.: leuprorelina w postaci wstrzyknięć[^], goserelina w postaci wstrzyknięć);
- antagoniści GnRH (m.in.: degarelik);
- antyandrogeny[^] (m.in.: bikalutamid, flutamid, nilutamid, enzalutamid^{^^});
- inhibitory CYP17 (m.in.: octan abirateronu + prednizon);
- inne środki hamujące androgeny (m.in.: estrogeny, ketokonazol, megestrol);
- leki przeciwartymiczne klasy IA i III (m.in.: amiodaron, prokainamid, chinidyna, sotalol);
- umiarkowane i silne induktory CYP3A oraz P-glikoproteiny (między innymi: bozentan, karbamazepina, efawirenz, etrawiryna, mitotan, modafinil, nafcylina, fenobarbital, fenytoina, ryfampicyna, dziurawiec, prymidon, ryfabutyna, ryfapentyna);
- umiarkowane/silne inhibitory P-glikoproteiny (m.in.: amiodaron, azytromycyna, karwedylol, klarytromycyna, koniwaptan, cyklosporyna, diltiazem, dronedaron, eliglustat, erytromycyna, felodypina, itrakonazol, ketokonazol, lapatynib, lopinawir/rytonawir, kwercetyna, chinidyna, ranolazyna, tikagrelor, werapamil);
- terapie ziołowe (m.in.: chińskie zioła, miłorząb dwuklapowy, żeń-szeń, kawa kawa, melatonina).

PUNKTY KOŃCOWE
Punkty końcowe uwzględnione w analizie:

- trwała supresja testosteronu;
- supresja testosteronu;
- odpowiedź PSA;
- poziom FSH;
- przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację;
- regeneracja testosteronu;

HERO 2020 [Shore 2020, EMA EPAR 2022]

- jakość życia;
- OS;
- profil bezpieczeństwa.

Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:

- analiza wrażliwości z wynikami w poszczególnych tygodniach badania – analiza wrażliwości nie wykazała różnic, w związku z tym zrezygnowano z opisu.

*biochemiczny lub kliniczny nawrót, po zastosowaniu pierwotnej miejscowej terapii zastosowanej z intencją wyleczenia. Nawrót biochemiczny zdefiniowano jako wzrost stężenia PSA;

**w czasie badań przesiewowych jeden chory w grupie LEU uzyskał wynik 3 w skali ECOG, ponieważ poruszał się z pomocą kul ortopedycznych (w związku z zabiegiem w zakresie chirurgii naczyniowej dotyczącym nogi). W 1. dniu wizyty początkowej chory poruszał się bez pomocy kul ortopedycznych, a jego wynik w skali ECOG wyniósł 0;

***w przypadku wystąpienia więcej niż jednego czynnika ryzyka u danego chorego, był on uwzględniony tylko raz:

- czynniki ryzyka związane ze stylem życia obejmują palenie tytoniu (obecnie lub w wywiadzie), intensywne spożywanie alkoholu oraz BMI >30;
- sercowo-naczyniowe lub naczyniowo-mózgowe czynniki ryzyka obejmowały terminy odnoszące się do poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, wskazano poniżej) oraz pozostałych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie, dyslipidemia, cukrzyca, zawał mięśnia sercowego lub choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie; udar w wywiadzie, przemijający atak niedokrwienny lub krwotok mózgowy; miażdżyca tętnic obwodowych, migotanie przedsionków i inne arytmie, choroba zastawki serca; przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła choroba nerek, przewlekła choroba wątroby, zwężenie lub niedrożność tętnicy szyjnej, żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i niewydolność serca;
- MACE w wywiadzie – obejmowały „zawał mięśnia sercowego” oraz „krwotoki ośrodkowego układu nerwowego i choroby naczyniowo-mózgowe” (szerokie standardowe zapytanie wg MedDRA).

^nie dotyczy chorych, którzy zostali zrandomizowani do grupy kontrolnej otrzymującej LEU; terapia antyandrogenowa jest dozwolona przez pierwsze 4 tygodnie lub dłużej leczenia LEU;

^enzalutamid jest dopuszczony do leczenia choroby odpornej na kastrację, która pojawia się w trakcie badania (wzrost stężenia PSA przy supresji testosteronu do poziomu kastracyjnego tj. ≤50 ng/dl (1,7 nmol/l))

14.8.2. Badanie C27002

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r., dane demograficzne uzupełniono o informacje zawarte na stronie clinicaltrials.gov.

C27002 [EMA EPAR 2022]
METODYKA
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II;</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:2:1 do jednej z 3 grup: otrzymującej 80 mg REL doustnie raz na dobę przez 48 tygodni po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg (N=56), otrzymującej 120 mg REL doustnie raz na dobę przez 48 tygodni po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg (N=54) oraz do grupy otrzymującej 22,5 mg LEU SC Q12W (N=24);</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d; badanie otwarte;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: spośród 134 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 57 (42,5%) chorych (nie wskazano powodów), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w grupie REL 80 mg spośród 56 chorych utracono 25 chorych (44,6%); • w grupie REL 120 mg spośród 54 chorych utracono 28 chorych (51,9%); • w grupie LEU 22,5 mg spośród 24 chorych utracono 4 chorych (16,7%); <p>Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);</p> <p>Wyniki dla populacji ITT: tak; analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich losowo przydzielonych chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku;</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA;</p> <p>Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc.;</p> <p>Liczba ośrodków: 23 (Kanada, Stany Zjednoczone);</p> <p>Okres obserwacji: 48 tygodni;</p> <p>Analiza statystyczna: nie przeprowadzono formalnych testów statystycznych;</p> <p>Podejście do testowania hipotezy: n/d;</p>
POPULACJA
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • mężczyźni ≥ 18 r.ż.; • potwierdzone histologicznie lub cytologicznie rozpoznanie gruczolakoraka prostaty; • spełnienie warunków do leczenia ADT w terapii hormonowrażliwego raka gruczołu krokowego z 1 z następujących klinicznych stanów chorobowych: <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowana choroba zlokalizowana nienadająca się do leczenia podstawowego; • biochemiczny lub kliniczny nawrót, w tym obecność antygenu swoistego dla gruczołu krokowego (PSA), po pierwotnym zabiegu chirurgicznym lub radioterapii zastosowanych z intencją wyleczenia; • nowo rozpoznana choroba z przerzutami bezobjawowa lub niezagrażająca życiowo ważnym narządom; • odpowiedni poziom testosteronu i PSA w surowicy w czasie wstępnego badania przesiewowego zgodnie z protokołem; • BMI $\geq 18,0$ podczas wstępnego badania przesiewowego i/lub na początku badania; • stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1 podczas wstępnego badania przesiewowego i/lub na początku badania; • wyrażenie zgody na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji mechanicznej mimo sterylizacji chirurgicznej lub wyrażenie zgody na abstynencję; • wyrażenie dobrowolnej, pisemnej zgody przed wykonaniem jakiegokolwiek procedury związanej z badaniem, która nie jest częścią standardowej opieki medycznej, z zastrzeżeniem, że zgoda może zostać wycofana przez chorego w dowolnym momencie bez uszczerbku dla przyszłej opieki medycznej; • odpowiedni dostęp żylny do pobierania próbek krwi wymaganych do badania. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • obecność klinicznie istotnych objawów lub zagrożenia ważnych dla życia narządów wymagających natychmiastowego podania hormonu uwalniającego gonadotropiny (GnRH)/terapii skojarzonej lub

C27002 [EMA EPAR 2022]

całkowitej blokady androgenowej (CAB), chemioterapii lub radioterapii w przypadku chorych z zaawansowaną, zlokalizowaną chorobą M0N1 lub M1;

- terapia ADT w wywiadzie trwająca >8 miesięcy (w przypadku stosowania ADT przez ≤8 miesięcy, terapia musiała zostać zakończona co najmniej 2 lata przed wstępnym badaniem przesiewowym);
- obecność przerzutów trzewnych (do płuc lub wątroby);
- cechy stanu zdrowia, mogące sprawić, iż ADT będzie niepotrzebna lub niewskazana;
- zaplanowana dodatkowa radioterapia chirurgiczna lub ratunkowa w czasie 6 miesięcy od oceny wyjściowej;
- rozpoznany lub leczony inny nowotwór złośliwy w czasie 2 lat przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub inny nowotwór z objawami choroby resztkowej w wywiadzie (chorzy z nieczerniakowym rakiem skóry lub rakiem in situ dowolnego typu nie są wykluczeni, jeśli przeszli całkowitą resekcję);
- nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych w czasie badania przesiewowego, określone w protokole;
- kastracja chirurgiczna w wywiadzie;
- jakiegokolwiek istotna choroba serca w wywiadzie w czasie 6 miesięcy przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;
- nieprawidłowości w badaniu EKG określone w protokole;
- wrodzony zespół długiego odcinka QT;
- obecne stosowanie leków przeciwwarymtycznych klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol);
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze pomimo zastosowania odpowiedniej terapii (uczestnicy mogą zostać ponownie poddani badaniu przesiewowemu po skierowaniu i dalszym leczeniu nadciśnienia);
- zakażenie wirusem HIV w wywiadzie, aktywne przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, zagrażająca życiu choroba niezwiązana z rakiem prostaty lub jakiegokolwiek poważna choroba medyczna lub psychiatryczna, która w opinii badacza mogłaby potencjalnie zakłócić udział w badaniu;
- przyjmowanie jakiegokolwiek produktu leczniczego w fazie badań w czasie 3 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku;
- członek rodziny (małżonek, rodzic, dziecko lub rodzeństwo) osoby zaangażowanej w prowadzenie badania lub pracownik ośrodka badawczego;
- choroba przewodu pokarmowego, stan lub zabieg w wywiadzie, które mogą zakłócać wchłanianie doustne lub tolerancję TAK-385, w tym trudności w połknięciu tabletek;
- przyjmowanie jakiegokolwiek leków lub produktów spożywczych wymienionych w tabeli wykluczonych leków i produktów dietetycznych w czasie 2 tygodni przed pierwszą dawką badanego leku (chorzy nie mogą stosować amiodaronu w czasie 6 miesięcy przed pierwszą dawką TAK-385 w wywiadzie);
- oświadczenie lub dowody na nadużywanie alkoholu lub narkotyków.

Dane demograficzne

Parametr	Grupa badana (REL 120 mg)	REL 80 mg	Grupa kontrolna (LEU)
Liczba chorych	54	56	24
Wiek, średnia (SD) [lata]	72,2 (8,64)/N=110		68,3 (6,77)
Wiek, średnia (zakres) [lata]	72,1 (49; 87)	72,3 (50; 91)	68,3 (56; 82)
Rasa biała, n (%)	88 (80,0)/ N=110		24 (100,0)
Rasa, n (%)	Biała	43 (79,6)	45 (80,4)
	Czarna lub Afroamerykanie	10 (18,5)	9 (16,1)
	Azjatycka	1 (1,9)	2 (3,6)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	4 (7,4)	4 (7,1)
	Inne niż Hiszpanie lub Latynosi	50 (92,6)	51 (91,1)
	Nieznane lub niezgłoszone	0 (0,0)	1 (1,8)
Masa ciała, średnia (zakres) [kg]	92,16 (57,3; 149,5)	90,49 (56,4; 193,2)	96,10 (68,2; 145,9)

C27002 [EMA EPAR 2022]				
Wskaźnik BMI, średnia (zakres) [kg/m ²]		29,077 (18,13; 39,36)	28,815 (19,51; 54,66)	30,452 (23,03; 41,28)
Wzrost, średnia (zakres) [cm]		177,83 (157,5; 198,1)	176,92 (149,9; 198,1)	177,63 (162,6; 188,0)
Kraj, n (%)	Stany Zjednoczone	48 (88,9)	51 (91,1)	23 (95,8)
	Kanada	6 (11,1)	5 (8,9)	1 (4,2)
Choroba M1		W chwili włączenia do badania u ≤ 15% chorych we wszystkich badanych grupach wykazano obecność przerzutów odległych (choroba M1), chociaż informacje na temat stanu przerzutów nie były dostępne dla ponad 50% pacjentów z grup otrzymujących REL.		
INTERWENCJA				
<p>Interwencja badana: 120 mg REL (ramię 1.) – doustnie raz na dobę przez 48 tygodni po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg;</p> <p>W analizie nie uwzględniono wyników dla 80 mg REL (ramię 2.) – doustnie raz na dobę przez 48 tygodni po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg. Dawkowanie nie było zgodne z zapisami ChPL.</p> <p>Interwencja kontrolna: 22,5 mg LEU SC Q12W (ramię 3.)</p> <p>Leczenie wspomagające: b/d.</p>				
PUNKTY KOŃCOWE				
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik kastracji – pierwszorzędowy punkt końcowy; • profil bezpieczeństwa – drugorzędowy punkt końcowy. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak; publikacja nie została opublikowana w pełnym tekście, a jedynie opisana w dokumencie EMA EPAR 2022 – w analizie uwzględniono wszystkie punkty końcowe opisane w <i>Assessment report</i>. W dokumencie <i>EMA EPAR 2022</i> wskazano, że wyniki pozostałych drugorzędowych punktów końcowych dotyczyły kinetyki testosteronu i PSA i zostały przedstawione w sposób opisowy – zgodnie z kryteriami PICOS punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki nie były uwzględniane w analizie. 				

14.8.3. Badanie C27003

W odpowiedzi na prośbę zawartą w piśmie OT.423.0.12.2023.12.MR z dnia 06 lipca 2023 r., dane demograficzne uzupełniono o informacje zawarte na stronie clinicaltrials.gov.

C27003 [Dearnaley 2020]	
METODYKA	
<p>Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, fazy II;</p> <p>Opis metody randomizacji: chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 3:2 do grupy otrzymującej 120 mg REL raz na dobę po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg REL (N=65) oraz do grupy otrzymującej 80 mg DEG SC Q4W przez 24 tygodnie po pojedynczej dawce nasycającej 240 mg (N=38). Chorzy byli losowo wybierani sekwencyjnie przez ośrodek badawczy. W generowanym komputerowo harmonogramie randomizacji nie zastosowano stratyfikacji. Unikalne numery randomizacyjne zostały przydzielone chorym za pomocą scentralizowanego interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/sieciowej;</p> <p>Zaślepienie: brak;</p> <p>Opis metody zaślepienia: n/d; badanie otwarte;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Spośród 103 chorych zrandomizowanych do badania łącznie utracono 2 chorych (1,9%), w tym:</p>	

C27003 [Dearnaley 2020]

- w grupie REL spośród 65 chorych utracono 2 chorych (3,1%): po 1 (1,5%) z powodu utraty z okresu obserwacji i wycofania zgody na udział w badaniu;
- w grupie DEG spośród 38 chorych nie utracono żadnego chorego;

Skala Jadad: 3/5 (brak zaślepienia);

Wyniki dla populacji ITT: tak; analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono u wszystkich losowo przydzielonych chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku;

Klasyfikacja AOTMiT: IIA;

Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc.;

Liczba ośrodków: 23 (Wielka Brytania, Stany Zjednoczone);

Okres obserwacji: 24 tygodnie leczenia i 12 tygodni okresu obserwacji po zakończeniu leczenia⁵⁰;

Analiza statystyczna: nie przeprowadzono formalnych testów statystycznych;

Podejście do testowania hipotezy: n/d;

POPULACJA

Kryteria włączenia:

- mężczyźni ≥ 18 r.ż.;
- potwierdzone histologicznie rozpoznanie miejscowego gruczolakoraka gruczołu krokowego o średnim ryzyku (T2b-T2c lub wynik Gleasona 7 lub PSA 10-20 ng/ml), dla którego wskazana jest 6-miesięczna neoadiuwantowa lub adjuwantowa ADT w skojarzeniu z EBRT;
- rozpoczęcie EBRT ≥ 12 tygodni po wizycie początkowej;
- stężenie testosteronu > 150 ng/dl (5,2 nmol/l) podczas wstępnego badania przesiewowego;
- stężenie PSA w surowicy > 2 ng/ml podczas wstępnego badania przesiewowego;
- BMI $\geq 18,0$ podczas wstępnego badania przesiewowego lub na początku badania;
- stan sprawności wg ECOG wynoszący 0 lub 1 podczas wstępnego badania przesiewowego lub na początku badania;
- wyrażenie zgody na stosowanie skutecznej metody antykoncepcji mechanicznej przez cały okres trwania leczenia oraz przez 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku mimo sterylizacji chirurgicznej lub wyrażenie zgody abstynencję, gdy jest to zgodne z preferowanym i zwyczajowym trybem życia chorego. Okresowe powstrzymanie się od współżycia nie jest akceptowalną metodą antykoncepcji;
- wyrażenie dobrowolnej, pisemnej zgody na przed wykonaniem jakiegokolwiek procedury związanej z badaniem, która nie jest częścią standardowej opieki medycznej, z zastrzeżeniem, że zgoda może zostać wycofana przez uczestnika w dowolnym momencie bez uszczerbku dla przyszłej opieki medycznej;
- odpowiedni dostęp żylny do pobierania krwi wymaganego do badania;
- chorych z grupy wysokiego ryzyka włączano do badania, jeśli na podstawie oceny lekarza uznano, że prawdopodobnie odniosą korzyść z 6-miesięcznej ADT.

Kryteria wykluczenia:

- wcześniejsze lub obecne stosowanie GnRH lub antagonisty receptora androgenowego jako terapii pierwszego rzutu, chyba że stosowanie trwało < 6 miesięcy i nie później niż 1 rok przed planowaną wizytą wyjściową;
- rozpoznany lub leczony inny nowotwór złośliwy w czasie 2 lat przed podaniem pierwszej dawki badanego leku lub inny nowotwór z objawami choroby resztkowej w wywiadzie;
- nieprawidłowe wartości parametrów laboratoryjnych w czasie badania przesiewowego, które wskazują na niestabilną klinicznie chorobę podstawową, lub następujące wartości parametrów laboratoryjnych:
 - aminotransferaza alaninowa (ALT) i/lub aminotransferaza asparaginianowa (AST) w surowicy $> 1,5 \times \text{GGN}$;
 - kreatynina w surowicy $> 2,0$ mg/dl;
 - bilirubina całkowita $> 2,0 \times \text{GGN}$ (z wyłączeniem przypadku, gdy podwyższenie bilirubiny jest wtórne do zespołu Gilberta);
- niekontrolowana cukrzyca z poziomem hemoglobiny glikowanej (HbA1c) $> 10\%$ lub wcześniej nierozpoznaną cukrzycą z poziomem HbA1c $> 8\%$;
- zawał mięśnia sercowego w wywiadzie, niestabilna objawowa choroba niedokrwienna serca, jakiegokolwiek trwające zaburzenia rytmu serca stopnia > 2 (przewlekłe stabilne migotanie przedsionków podczas stabilnej

⁵⁰ Chorych oceniano w dniach 1., 2. i 4. w 1. tygodniu, raz w każdym z tygodni 2., 3. i 5.; następnie co 4 tygodnie podczas 24-tygodniowego okresu leczenia i przez 12 tyg. po zakończeniu leczenia

C27003 [Dearnaley 2020]

terapii przeciwzakrzepowej jest dozwolone), zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna lub objawowe zdarzenia naczyniowo-mózgowe) lub jakikolwiek inny istotny stan serca (np. wysięk osierdziowy, kardiomiopatia restrykcyjna) w czasie 6 miesięcy przed otrzymaniem pierwszej dawki badanego leku;

- nieprawidłowości w badaniu EKG:
 - zawał serca z załamkiem Q (chyba że został rozpoznany \geq 6 miesięcy przed wizytą przesiewową);
 - odstęp QT skorygowany o częstość akcji serca (QTc) $>$ 480 ms. W sytuacji odstęp QTc jest wydłużony u chorego z rozrusznikiem serca, chorego można włączyć do badania po konsultacji z doradcą medycznym;
 - wrodzony zespół długiego odcinka QT;
- obecne stosowanie leków przeciwyrtmicznych klasy IA (np. chinidyna, prokainamid) lub klasy III (np. amiodaron, sotalol);
- zakażenie wirusem HIV w wywiadzie, aktywne przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C, zagrażająca życiu choroba niezwiązana z rakiem prostaty lub jakakolwiek poważna choroba medyczna lub psychiatryczna, która w opinii badacza mogłaby potencjalnie zakłócić udział w badaniu;
- przyjmowanie jakiegokolwiek produktu leczniczego w fazie badań w czasie 3 miesięcy przed pierwszą dawką badanego leku;
- choroba przewodu pokarmowego, stan lub zabieg w wywiadzie, które mogą zakłócać wchłanianie doustne lub tolerancję TAK-385, w tym trudności w polykaniu tabletek;
- oświadczenie lub dowody na nadużywanie alkoholu lub narkotyków;
- przyjmowanie:
 - amiodaronu 6 mies. przed jednym dniem do zakończenia wszystkich czynności związanych z badaniem;
 - nutraceutyków (np. ziele dziurawca, żeń-szeń, kawa, miłorząb japoński, zioła chińskie i melatonina) od początku okresu przesiewowego do zakończenia wszystkich czynności związanych z badaniem;
 - dostępnych bez recepty umiarkowanych i silnych inhibitorów/induktorów enzymów cytochromu P450 3A4/5 (w tym inhibitora amiodaronu) lub inhibitorów glikoproteiny P (w tym diltiazemu) 14 dni przed jednym dniem do zakończenia wszystkich działań związanych z badaniem u chorych losowo przydzielonych do grupy otrzymującej REL

Dane demograficzne

Parametr		REL	DEG
Liczba chorych, n		65	38
Wiek, mediana (IQR) [lata]		71,0 (67; 73)	70,5 (67; 75)
Grupa wiekowa, n (%)	18-64 lat	9 (13,8)	7 (18,4)
	65-84 lat	55 (84,6)	31 (81,6)
	\geq 85 lat	1 (1,5)	0 (0,0)
Rasa, n (%)	Biała	58 (89,2)	31 (81,6)
	Czarna lub Afroamerykanie	7 (10,8)	7 (18,4)
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie lub Latynosi	2 (3,1)	3 (7,9)
	Inne niż Hiszpanie lub Latynosi	62 (95,4)	35 (92,1)
	Nieznane lub niezgłoszone	1 (1,5)	0 (0,0)
ECOG ⁵¹ , n (%)	0	60 (92,3)	33 (86,8)
	1	4 (6,2)	4 (10,5)
Czas od wstępnego rozpoznania, mediana (IQR) [lata]		0,2 (0,1; 0,3)	0,1 (0,1; 0,2)

⁵¹ brak danych dla 1 chorego z każdej z grup

C27003 [Dearnaley 2020]			
Wynik Gleasona ⁵² , n (%)	6	5 (7,7)	2 (5,3)
	7	40 (61,5)	26 (68,4)
	8	5 (7,7)	3 (7,9)
	9	2 (3,1)	2 (5,3)
	Brak	13 (20,0)	5 (13,2)
Pierwszy wynik w skali Gleasona, n (%)	3	28 (43,1)	18 (47,4)
	4	24 (36,9)	15 (39,5)
	Brak	13 (20,0)	5 (13,2)
Drugi wynik w skali Gleasona, n (%)	3	22 (33,8)	12 (31,6)
	4	28 (43,1)	19 (50,0)
	5	2 (3,1)	2 (5,3)
	Brak	13 (20,0)	5 (13,2)
Guz pierwotny (T) ⁵³ , n (%)	Brak danych	11 (16,9)	8 (21,1)
	T1	21 (32,3)	12 (31,6)
	T2	6 (9,2)	5 (13,2)
	T2a	12 (18,5)	3 (7,9)
	T2b	7 (10,8)	1 (2,6)
	T2c	7 (10,8)	7 (18,4)
	T3	1 (1,5)	1 (2,6)
	TX	0 (0,0)	1 (2,6)
Regionalne węzły chłonne (N), n (%)	N0	39 (60,0)	19 (50,0)
	NX ⁵⁴	26 (40,0)	19 (50,0)
Choroba przerzutowa (M), n (%)	M0	51 (78,5)	28 (73,7)
	Brak danych	14 (21,5)	10 (26,3)
PSA [µg/l]	Średnia (SD)	9,4 (6,0)	14,6 (21,0)
	Mediana (IQR)	7,3 (4,8; 12,9)	7,3 (5,5; 11,2)
Rodzaj nowotworu, n (%)	Gruczolakorak <i>in situ</i> NOS	5 (7,7)	1 (2,6)
	Gruczolakorak NOS	59 (90,8)	37 (97,4)
	Inny	1 (1,5)	0 (0,0)
INTERWENCJA			
Interwencja badana: 120 mg REL raz na dobę doustnie po otrzymaniu pojedynczej doustnej dawki nasycającej wynoszącej 320 mg REL;			

⁵² brak danych dla 1 chorego z każdej z grup

⁵³ W charakterystyce demograficznej chorych nie przedstawiono danych ze strony clinicaltrials.gov. dotyczących wstępnego rozpoznania guza pierwotnego, ponieważ informacje te opisano w oparciu o publikację *Dearnaley 2020*

⁵⁴ obejmuje nieznanne, niedostępne i brakujące dane regionalnych węzłów chłonnych.

C27003 [Dearnaley 2020]
<p>Interwencja kontrolna: 80 mg DEG SC Q4W przez 24 tygodnie po otrzymaniu pojedynczej dawki nasycającej 240 mg DEG</p> <p>Leczenie wspomagające: Protokół nie określał stosowania leków wspomagających, takich jak wapń i witamina D, ale mogły one zostać podane według uznania klinicysty.</p>
PUNKTY KOŃCOWE
<p>Punkty końcowe uwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskaźnik kastracji; • odpowiedź PSA; • objętość prostaty; • poziom FSH i LH; • regeneracja testosteronu; • jakość życia; • profil bezpieczeństwa. <p>Punkty końcowe nieuwzględnione w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stężenia PSA w 4., 12., i 24. tygodniu – w analizie uwzględniono średnią zmianę PSA; • stężenie testosteronu, – w analizie uwzględniono osiągnięcie poziomu kastracyjnego i regenerację testosteronu.

14.9. Badania wykluczone na podstawie pełnych tekstów

Tabela 53.

Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
<i>ab. konf. Bailen 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawiera wyniki dla podgrup nie będących przedmiotem zainteresowania	Bailen J., Saaad F., George D., i in. Oral relugolix for androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer. Pooled safety analyses from randomized controlled studies. <i>Journal of Urology</i> (2022) 207:SUPPL 5 (e630).
<i>ab. konf. Bossi 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawiera wyniki dla podgrup nie będących przedmiotem zainteresowania	Bossi R., Shore N., Tutrone R., i in. Geographical assessment of efficacy and safety of relugolix: A subgroup analysis from the randomized, phase III HERO study vs leuprolide (LEU) in men with advanced prostate cancer (APC). <i>Annals of Oncology</i> (2021) 32 Supplement 5 (S660)
<i>ab. konf. Cookson 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawiera wyniki dla podgrup nie będących przedmiotem zainteresowania	Cookson M., Shore N., George D., i in. Impact of age on efficacy and safety of relugolix: A subgroup analysis from the randomized, phase 3 hero study versus leuprolide in men with advanced prostate cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2021) 39:15 SUPPL
<i>ab. konf. George 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawiera wyniki dla podgrup nie będących przedmiotem zainteresowania	George D., Shore N., Saad F., i in. Impact of concomitant prostate cancer therapy on efficacy and safety of relugolix versus leuprolide in men with advanced prostate cancer: Subgroup analysis from the phase III HERO study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2021) 39:6 SUPPL.

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
ab. konf. Jena 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem głównych publikacji	Jena R., Relugolix - The novel oral androgen deprivation therapy for prostate cancer. Indian Journal of Urology (2020) 36:4 (327-328).
ab. konf. Mehlhaff 2022	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem głównych publikacji	Mehlhaff B., Shore N., George D., i in. Oral relugolix for androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer. Detailed safety analysis from the randomized phase 3 HERO study. Journal of Urology (2022) 207:SUPPL 5 (e456).
ab. konf. Saad 2016	Niewłaściwa metodyka	Brak danych dla dłuższego okresu obserwacji względem głównej publikacji. Brak wyników dla REL zależnie od dawki	Saad F., Bailen J., Pieczonka C., i in. Second interim analysis (IA2) results from a phase II trial of TAK-385, an oral GnRH antagonist, in prostate cancer patients (pts). Journal of Clinical Oncology (2016) 34:2 SUPPL. 1.
ab. konf. Saad 2021	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych danych względem głównych publikacji	Saad F., George D., Cookson M., i in. Relugolix vs leuprolide effects on castration resistance-free survival from the phase 3 hero study in men with advanced prostate cancer. Journal of Urology (2021) 206:SUPPL 3 (e414).
ab. konf. Saad 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawiera wyniki dla podgrup nie będących przedmiotem zainteresowania	Saad F., George D., Cookson M., i in. Efficacy and safety of relugolix in men with advanced prostate cancer based on baseline body mass index (BMI): A subgroup analysis from the randomized, phase 3 HERO study versus leuprolide (LEU). Journal of Clinical Oncology (2022) 40:16 Supplement 1
ab. konf. Saltzstein 2021	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawiera wyniki dla podgrup nie będących przedmiotem zainteresowania	Saltzstein D., Shore N., Saad F., i in. Efficacy and safety of relugolix vs leuprolide (LEU) in men with advanced prostate cancer (APC): Clinical subgroup analysis from the phase III HERO study. Annals of Oncology (2021) 32 Supplement 5 (S659).
ab. konf. Shore 2015	Niewłaściwa metodyka	Brak danych dla dłuższego okresu obserwacji względem głównych publikacji	Shore N., Bailen J., Pieczonka C., i in. TAK-385, an oral GnRH antagonist: Efficacy and safety results from a randomized phase 2 trial in prostate cancer patients (PTS). European Journal of Cancer (2015) 51 SUPPL. 3 (S474).
ab. konf. Shore 2016	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny przedstawia wyniki łącznie dla obu dawek (80 i 120 mg)	Shore N., Bailen J., Pieczonka C., i in. Testosterone lowering, PSA response and quality of life in patients with advanced hormone sensitive prostate cancer receiving tak-385, an oral GNRH antagonist: Phase 2 interim analysis. Journal of Urology (2016) 195:4 SUPPL. 1 (e654).
ab. konf. Shore 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem głównych publikacji	Shore N., La R., Pruett J., i in. Major adverse cardiovascular events: Number needed to treat analysis for the phase 3 randomized controlled trial (HERO) of relugolix versus current standard of care (leuprolide) in men with advanced prostate cancer. Journal of

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			Managed Care and Specialty Pharmacy (2020) 26 10-A SUPPL. (S28-S29).
ab. konf. Shore 2020a	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem głównych publikacji	Shore N., Saad F., Cookson M., i in. Hero phase 3 trial: Results comparing relugolix, an oral GnRH receptor antagonist, vs leuprolide acetate for advanced prostate cancer. <i>Journal of Urology</i> (2020) 203 Supplement 4 (e1117).
ab. konf. Shore 2020b	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem głównych publikacji	Shore N., George D., Saad F., i in. HERO phase III trial: Results comparing relugolix, an oral GnRH receptor antagonist, versus leuprolide acetate for advanced prostate cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2020) 38:15.
ab. konf. Shore 2022	Niewłaściwa metodyka	Abstrakt konferencyjny zawiera wyniki dla podgrup nie będących przedmiotem zainteresowania	Shore N., George D., Mehlhaff B., Impact of concomitant cardiovascular therapies on efficacy and safety of relugolix versus leuprolide in men with advanced prostate cancer: Subgroup analysis from the phase 3 HERO study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> (2022) 40:6 SUPPL
ab. konf. Slater 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem głównych publikacji	Slater H. Phase 3 HERO Trial Finds Relugolix to Be Superior to Leuprolide in Prostate Cancer. <i>Oncology</i> (Williston Park). 2020 Jul 15;34(7):252
ab. konf. Spratt 2020	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem głównych publikacji	Spratt D., Shore N., Bossi A., Relugolix, A Novel Oral GnRH Receptor Antagonist, versus Leuprolide Depot for Prostate Cancer: The HERO Phase 3 Trial. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> (2020) 108:3 Supplement (S18-S19).
ab. konf. Tombal 2022	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem głównych publikacji	Tombal B., Shore N., George D. i in. Sustained castration to < 20 ng/dl for relugolix vs. leuprolide in men with advanced prostate cancer: results from the phase 3 HERO study. <i>European urology</i> 2022; 81: S773-S774
Alsubait 2020	Niewłaściwa metodyka	Komentarz do publikacji głównej dla badania HERO	Alsubait S., Issac D. Oral Relugolix Yields Superior Testosterone Suppression and Decreased Cardiovascular Events Compared with GnRH Agonist. <i>Journal of Clinical Outcomes Management</i> 2020 27:4 (153-156).
Boland 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Boland J., Choi W., Lee M., Lin J. Cardiovascular Toxicity of Androgen Deprivation Therapy. <i>Current Cardiology Reports</i> (2021) 23: 109
Elancheran 2015	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Elancheran R., Maruthanila V., Ramanathan M., i in. Recent discoveries and developments of androgen receptor based therapy for prostate cancer. <i>MedChemComm</i> (2015) 6:5 (746-768).
Gourdin 2021	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Gourdin T. Highlighting recent treatment advances in metastatic prostate cancer:

Nazwa	Powód wykluczenia	Komentarz	Referencja
			expanding the treatment arsenal. <i>Curr Opin Oncol.</i> 2021 May 1;33(3):252-256
<i>Kessel 2021</i>	Niewłaściwa metodyka	Przegląd niesystematyczny	Kessel A., Kohli M., Swami U. Current management of metastatic castration-sensitive prostate cancer. <i>Cancer Treatment and Research Communications</i> 28 (2021) 100384
<i>Shore 2022</i>	Niewłaściwa metodyka	Brak dodatkowych wyników względem pełnotekstowej publikacji <i>Shore 2020</i>	Shore N., Sutton J. Plain language summary of the HERO study comparing relugolix with leuprolide for men with advanced prostate cancer. <i>Future Oncol.</i> 2022 Jul;18(21):2575-2584

14.10. Skale oceny jakości badań

Tabela 54.
Kryteria Cook

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

Tabela 55.
Skala AMSTAR 2

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

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

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

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

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

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

Tabela 56.
Ocena jakości danych wg skali Jadad

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

Tabela 57.
Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Opis metody generowania sekwencji alokacji przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby umożliwić ocenę, czy przydział do grup był właściwy (grupy były porównywalne)	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Opis metody zastosowanej do ukrycia kolejności przydziału chorych do grup przedstawiony w sposób wystarczająco szczegółowy, aby ustalić, czy przydział można było przewidzieć z wyprzedzeniem lub w trakcie przydzielania chorych.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań, jeżeli jakiegokolwiek podjęto, w celu zaślepienia uczestników badania oraz badaczy. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wszystkich działań zastosowanych w celu zaślepienia badaczy oceniających wyniki badania. Jakiegokolwiek informacja związana z tym, czy zamierzone działania związane z zaślepieniem były skuteczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko błędu • Niskie ryzyko błędu • Ryzyko niejasne

Domena	Zakres oceny (informacje, które powinny znaleźć się w analizowanym badaniu)	Ocena ryzyka
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Opis wyników dla każdego punktu końcowego, zawierający informację o utracie i wykluczeniu chorych z analizy. Stwierdzenie czy utrata i wykluczenie chorych było raportowane (liczba chorych w każdej z grup w porównaniu do całkowitej liczby chorych zrandomizowanych do grup)	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Stwierdzenie jak analizowana była możliwość wybiórczego przedstawiania punktów końcowych (wyników) przez autorów badania i ich wnioski.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Wskazanie innych ważnych kwestii związanych z błędem systematycznym, które nie zostały zawarte w ramach żadnej innej z domen. Jeżeli zostały one wskazane w protokole przeglądu, wyjaśnienia powinny zostać przedstawione dla każdego z nich.	<ul style="list-style-type: none"> Wysokie ryzyko błędu Niskie ryzyko błędu Ryzyko niejasne

Tabela 58.
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii¹

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ² , w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ³
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną

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

Tabela 61.
**Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych
wymagań**

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań		
Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
1.	Przegląd systematyczny badań pierwotnych wyselekcjonowanych w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • charakterystyki populacji, w której przeprowadzone były badania, zgodną z populacją docelową wskazaną we wniosku refundacyjnym; • charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach, m.in. wnioskowaną technologią; • parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań; • metodyki badań 	Tak, rozdział 3
2.	Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria odnośnie do charakterystyki populacji i technologii medycznej	Tak, rozdział 3.6.1
3.	Porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 7, 14.1, 14.2
4.	Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Tak, rozdział 3.6
5.	Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Tak, rozdziały 3.4, 14.4, 14.5
6.	Opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu	Tak, rozdziały 3, 14.9
7.	Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	
7.1	Opisu metodyki badania w tym wskazania czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wskazanie wyższości / równoważności / niemniejszej skuteczności technologii wnioskowanej od technologii opcjonalnej	Tak, rozdział 14.8
7.2	Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	Tak, rozdział 14.8
7.3	Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Tak, rozdział 14.8
7.4	Charakterystyki grupy osób badanych	Tak, rozdział 14.8
7.5	Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane	Tak, rozdział 14.8
7.6	Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu	Tak, rozdział 14.8

Check-lista zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań

Nr	Zadanie	Tak/Nie wraz z podaniem miejsca w dokumencie, gdzie dana informacja jest zamieszczona, np. nazwa rozdziału (w przypadku „Nie” konieczne uzasadnienie)
7.7	Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć przed jego zakończeniem	Tak, rozdział 14.8
7.8	Wskazania źródeł finansowania badania	Tak, rozdział 14.8
8.	Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań w zakresie zgodnym z kryteriami selekcji badań pierwotnych w odniesieniu do parametrów skuteczności i bezpieczeństwa w postaci tabelarycznej	Tak, rozdziały 4, 5, 6, 7, 8, 14.1, 14.2
9.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenie wniosku, pochodzące w szczególności ze źródeł stron internetowych URPLW MiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (ang. Europejska Agencja Leków), FDA (Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków)	Tak, rozdział 10

15. Spis tabel



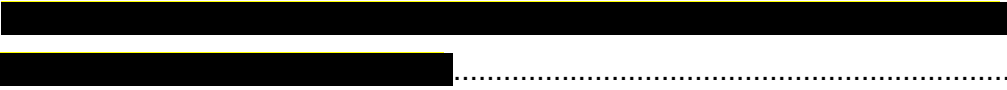
Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji	24
Tabela 2. ██████████	31
Tabela 3. ██████████	33
Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	39
Tabela 5. Definicje, interpretacja oraz określenie istotności klinicznej punktów końcowych włączonych do analizy.....	42
Tabela 6. Podsumowanie wskaźników oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz ich interpretacje	55
Tabela 7. Szacowane skumulowane prawdopodobieństwo trwałej supresji testosteronu	62
Tabela 8. Czas przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu	63
Tabela 9. Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu	65
Tabela 10. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu	66
Tabela 11. Częstość odpowiedzi PSA.....	67
Tabela 12. ██████████	68
Tabela 13. Średnia poziomu FSH.....	71
Tabela 14. Czas przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację.....	72
Tabela 15. Szacowane przeżycie wolne od wystąpienia oporności na kastrację	73
Tabela 16. Skumulowane prawdopodobieństwo powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl	74
Tabela 17. Czas do powrotu testosteronu do wartości ≥ 280 ng/dl	75
Tabela 18. Częstość powrotu stężenia testosteronu ≥ 280 ng/dl w 90-dniowym okresie obserwacji po zakończeniu leczenia.....	76

Tabela 19. Średnia zmiana wyników dotyczących jakości życia	77
Tabela 20. Estymowane prawdopodobieństwo przeżycia	78
Tabela 21. Wskaźnik kastracji	80
Tabela 22. Czas do osiągnięcia kastracyjnego poziomu testosteronu	80
Tabela 23. Częstość powrotu stężenia testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl	81
Tabela 24. Częstość odpowiedzi PSA	82
Tabela 25. Nadir PSA	83
Tabela 26. Średnia zmiana PSA	84
Tabela 27. Punkty końcowe dotyczące objętości prostaty	85
Tabela 28. Poziom FSH i LH	86
Tabela 29. Średnia zmiana wyników kwestionariuszy	87
Tabela 30. Profil bezpieczeństwa ogółem	91
Tabela 31. Częstość występowania SAE	94
Tabela 32. Częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem	96
Tabela 33. Częstość występowania AESI	98
Tabela 34. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia	103
Tabela 35. Profil bezpieczeństwa ogółem	109
Tabela 36. Częstość występowania AESI	111
Tabela 37. Częstość występowania TEAE związanych z badanym lekiem	113
Tabela 38. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie leczenia	115

Tabela 39. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych relugoliksem, zgłoszonych w badaniu <i>HERO</i>	129
Tabela 40. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych relugoliksem	131
Tabela 41. Podsumowanie kluczowych wyników z badania <i>HERO</i>	135
Tabela 42. Podsumowanie kluczowych wyników z badania <i>C27003</i>	137
Tabela 43. Ocena skuteczności w badaniu <i>C27002</i>	162
Tabela 44. Profil bezpieczeństwa ogółem – badanie <i>C27002</i>	163
Tabela 45. Częstość występowania AESI.....	165
Tabela 46. Częstość występowania AE związanych z badanym lekiem	165
Tabela 47. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych – badanie <i>C27002</i>	166
Tabela 48 Zakończone (nieopublikowane) badania kliniczne dla relugolixu w populacji docelowej.....	169
Tabela 49. Strategia wyszukiwania w bazach głównych wraz z liczbą publikacji odnalezionych dla poszczególnych zapytań dla relugolixu	170
Tabela 50. Liczba publikacji wyszukanych po wprowadzeniu poszczególnych zapytań w bazach dodatkowych	171
Tabela 51. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy	172
Tabela 52. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2	175
Tabela 53. Powody wykluczenia badań na podstawie ich pełnych tekstów.....	190
Tabela 54. Kryteria Cook.....	194
Tabela 55. Skala AMSTAR 2.....	194
Tabela 56. Ocena jakości danych wg skali Jadad.....	196
Tabela 57. Ocena ryzyka błędu systematycznego według zaleceń Cochrane	196

Tabela 58. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ¹	197
Tabela 59. Wzór tabeli do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	198
Tabela 60. Wzór tabeli do ekstrakcji danych ciągłych.....	198
Tabela 61. Sprawdzenie zgodności analizy klinicznej z <i>Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań</i>	199

16. Spis rysunków

Rysunek 1. Diagram PRISMA przedstawiający proces selekcji publikacji.....	28
Rysunek 2. Kolejność testowania pierwszorzędowego i kluczowych drugorzędnych punktów końcowych w badaniu <i>HERO</i>	57
Rysunek 3. Szacowane skumulowane prawdopodobieństwo trwałej supresji testosteronu ..	63
Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla prawdopodobieństwa przeżycia bez utraty trwałej supresji testosteronu ..	64
Rysunek 5. 	69
Rysunek 6. 	70
Rysunek 7. 	70
Rysunek 8. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do powrotu testosteronu do wartości początkowej lub >280 ng/dl ..	82
Rysunek 9. Indywidualne dane chorych dla zmiany PSA względem wartości początkowej w 12. i 24. tygodniu ..	84
Rysunek 10. Skumulowana częstość występowania zdarzeń MACE.....	101
Rysunek 11. Trwała supresja testosteronu wg kryterium 1 – analiza wg podgrup.....	152
Rysunek 12. Trwała supresja testosteronu wg kryterium 2 – analiza wg podgrup.....	153
Rysunek 13. Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu <50 ng/dl..	154
Rysunek 14. Skumulowane prawdopodobieństwa trwałej supresji testosteronu <20 ng/dl..	155
Rysunek 15. Stężenia testosteronu od początku badania do 49. tygodnia.....	156

Rysunek 16. Stężenie FSH.....	157
Rysunek 17. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację w populacji mITT MPP	159
Rysunek 18. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od wystąpienia oporności na kastrację w populacji mITT FAP	160
Rysunek 19. Średnie stężenie testosteronu w podgrupie chorych włączonych do obserwacji w celu oceny powrotu stężenia testosteronu do ≥ 50 ng/dl lub powrotu do wartości wyjściowych lub poziomemu ≥ 280 ng/dl	161

17. Bibliografia

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Analiza problemu decyzyjnego	Analiza problemu decyzyjnego, Orgovyx® (relugoliks) w leczeniu zaawansowanej postaci HSPC – analiza problemu decyzyjnego, MAHTA, Warszawa 2023
AOTMiT 2019	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia raka gruczołu krokowego</i> , Opracowanie analityczne AOTMiT nr WS.4320.1.2019, Warszawa 2019
Becker 2019	Becker D.J., Iyengar A.D., Puneekar S.R., i in., Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer With Abiraterone and Enzalutamide Despite PSA Progression, <i>ANTICANCER RESEARCH</i> 39: 2467-2473 (2019)
Borówka 2011	Borówka A., Dobruch J., Chłosta P. Leczenie hormonalne chorych na raka gruczołu krokowego. <i>Przegląd Urologiczny</i> 2011/1 (65): 23
Breul 2017	Breul J., Lundstrom E., Purcea D., i in. Efficacy of Testosterone Suppression with Sustained-Release Triptorelin in Advanced Prostate Cancer. <i>Adv Ther</i> (2017) 34:513–523
Carlsson 2020	Carlsson S., Vickers A. Screening for Prostate Cancer. <i>Med Clin N Am</i> -(2020)
ChPL Orgovyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orgovyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.01.2023 r.)
Cook 1997	Cook D. J., Mulrow C.D., Haynes R.B., Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions, <i>Ann Intern Med.</i> 1997 Mar 1;126(5):376-80
Crawford 2013	Crawford E., Bennett C., Andriole G i in The utility of prostate-specific antigen in the management of advanced prostate cancer. <i>BJU International</i> 2013; 112: 548–560
Crawford 2019	Crawford E., Heidenreich A., Lawrentschuk N., i in. Androgen-targeted therapy in men with prostate cancer: evolving practice and future considerations. <i>Prostate Cancer and Prostatic Diseases</i> 2019
CTCAE 2017	Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0 Published: November 27, 2017
Dearnaley 2020	Dearnaley D., Saltzstein D., Sylvester J., i in. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. <i>EUROPEAN UROLOGY</i> 78(2020)184–192
Downing 2019	Downing A., Wright P., Hounsome L. i in. Quality of life in men living with advanced and localised prostate cancer in the UK: a population-based study. <i>Lancet Oncology</i> , 20 (3). pp. 436-447
Drabczyk 2022	Drabczyk R. Łagodny przerost prostaty (stercza, gruczołu krokowego): przyczyny, objawy i leczenie, https://www.mp.pl/pacjent/urologia/168064,lagodny-przerost-stercza , <i>Medycyna Praktyczna</i> 2022 (data dostępu 30.01.2022 r.)
EAU 2022	Mottet N., Cornford P., van den Bergh R., i in. EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer. <i>European Association of Urology</i> 2022
EMA 2000	The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use, COMMITTEE FOR PROPRIETARY MEDICINAL PRODUCTS (CPMP), <i>POINTS TO CONSIDER ON SWITCHING BETWEEN SUPERIORITY AND NON-INFERIORITY</i> , https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-

Odwołanie	Opis bibliograficzny
	switching-between-superiority-non-inferiority_en.pdf, Londyn 2000 (data dostępu: 03.02.2023 r.)
EMA EPAR 2022	European Medicine Agency, Assessment Report. Orgovyx. International non-proprietary name: relugolix. Procedure No. EMEA/H/C/005353/00002022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 14.01.2023 r.)
FDA 2017	FDA drug safety communication: update to ongoing safety review of GnRH agonists and notification to manufacturers of GnRH agonists to add new safety information to labeling regarding increased risk of diabetes and certain cardiovascular diseases, US Food and Drug Administration.
FDA 2018	Food and Drug Administration, <i>Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry</i> , 2018, 1-19
Fujii 2008	Fujii Y., Yonese J., Kawakami S., i in., Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. <i>BJU Int.</i> 2008;101(9):1096-100
Gołąbek 2016	Gołąbek T., Chłosta P. Podsumowanie opartych na dowodach zaleceń panelu ekspertów dotyczących deprywacji androgenowej w leczeniu miejscowego i zaawansowanego raka gruczołukowego. <i>Przegląd Urologiczny</i> 2016/5 (99):30 (data dostępu: 02.01.2023 r.)
Grayling 2022	Grayling M., McMenamin M., Chandler R., i in. Improving power in PSA response analyses of metastatic castration-resistant prostate cancer trials. <i>BMC Cancer</i> (2022) 22:111
Hakozaki 2022	Hakozaki Y., Yamanda Y., Kawai T., i in. Time to castration resistance is a novel prognostic factor of cancer-specific survival in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Scientific Reports</i> (2022) 12:16202
Heinemann 2003	Heinemann L., Saad F., Zimmermann T., i in. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2003, 1:15
Higgins 2022	Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, i in. (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.3 (2022). Cochrane, 2022. www.training.cochrane.org/handbook . (data dostępu: 20.01.2023 r.)
Jadad 1996	Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. i in., Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?, <i>Control of Clinical Trials</i> 1996; 17: 1-12.
Jani 2004	Jani A.B., Kao J., Heimann R. i in. <i>Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: A utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis</i> . <i>Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> , 2005,61(3): 687-694
Jani 2005	Jani A.B., Myriantopoulos L. Vijayakumar S. <i>The application of number needed to treat (NNT) to clinical problems in radiotherapy</i> . <i>Cancer investigation</i> , 2004, 22 (2): 262-270.
Jurys 2022	Jurys T., Smółka M., Dzierżawa-Kłozka M., i in. EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-PR25 — tools for assessing the quality of life of men suffering from prostate cancer. <i>Oncol ClinPract</i> 2022; 18, 1: 61–67
Nascimento 2019	Nascimento B., Miranda E., Jenkins L., i in. TESTOSTERONE RECOVERY PROFILES AFTER CESSATION OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER. <i>J Sex Med.</i> 2019 June ; 16(6): 872–879
NCCN 2023	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer Version 1.2023 — September 16, 2022
NIH_NCI	National Institutes of Health, National Cancer Institute, https://www.cancer.gov/types/prostate/patient/prostate-treatment-pdq#_142 , (data dostępu: 20.07.2021 r.)

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Oduwole 2021	Oduwole O., Poliandri A., Okolo A., i in. Follicle- stimulating hormone promotes growth of human prostate cancer cell line- derived tumor xenografts. <i>The FASEB Journal</i> . 2021;35:e21464
Onkoopieka 2018	Onkoopieka, <i>Nieprzestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów</i> , https://onkoopieka.pl/nieprzestrzeganie-zalecen-terapeutycznych-przez-pacjentow/ (data dostępu 22.02.2023 r.)
Ozyigit 2019	Ozyigit G., Hurmuz P., Yuce D., Akyol F. Prognostic significance of castrate testosterone levels for patients with intermediate and high risk prostate cancer. <i>World J Clin Oncol</i> 2019 August 24; 10(8): 283-292
Padula 2002	Padula G., Zelefsky M., Venkatraman E., i in. NORMALIZATION OF SERUM TESTOSTERONE LEVELS IN PATIENTS TREATED WITH NEOADJUVANT HORMONAL THERAPY AND THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER. <i>nt. J. Radiation Oncology Biol. Phys.</i> , Vol. 52, No. 2, pp. 439 – 443, 2002
Poon 2022	Poon D.M.C., Chan K., Chan T., i in., Ethnic Pharmacogenomic Differences in the Management of Asian Patients with Metastatic Prostate Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> . 2022;14(2):407
PTU 2019	Polskie Towarzystwo Urologiczne. Zmiany systemowe w opiece nad pacjentem chorym na nowotwory układu moczowo-płciowego. Warszawa, 2019
PRISMA	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, i in.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>Ann Intern Med</i> . 2009;; 151: 264–269
Radecka 2012	Radecka B., Przestrzeganie zasad przyjmowania leków doustnych jako warunek powodzenia terapii doustnej, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2012, tom 8(2):52–56
Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Saad 2021	Saad F., Shore N., <i>Relugolix: a novel androgen deprivation therapy for management of patients with advanced prostate cancer</i> , <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2021; 13: 1-12
Sciarra 2016	Sciarra A., Fasulo A., Ciardi A., i in., <i>A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer</i> , <i>Medicine</i> , 95:27, 2016
Shea 2017	Shea B.J., Reeves B.C., Wells G.A., i in., AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both, <i>BMJ</i> 2017;358:j4008
Shore 2020	Shore N., Saad F., Cookson M., i in. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:2187-96
Shore 2022	Shore N., Sutton J. Plain language summary of the HERO study comparing relugolix with leuprolide for men with advanced prostate cancer. <i>Future Oncol.</i> (2022) 18(21), 2575–2584
Skiba 2015	Skiba R., Syryło T., Ząbkowski T. Diagnostyka i leczenie raka stercza u mężczyzn w podeszłym wieku. <i>Pediatr Med Rodz</i> 2015, 11 (1), p. 39–47
Slabbaert 2012	Slabbaert K., Poppel H.V., <i>Issues and unmet needs in advanced prostate cancer</i> , <i>Clin. Pract.</i> , 9(1), 57–65, 2012

Odwołanie	Opis bibliograficzny
Smith-Palmer 2019	Smith-Palmer J., Takizawa C., Valentine W. Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. <i>BMC Urology</i> (2019) 19:19
Sosnowski 2019	Sosnowski R., Kuczkiewicz O., Moskal K, Dobsz Ł. Analiza czynników wpływających na strategię postępowania u chorych z rozpoznaniem rakiem gruczołu krokowego w Polsce i porównanie z aktualnymi wytycznymi EAU. <i>Przegląd Urologiczny</i> 2019/1 (113)
Sturgeon 2019	Sturgeon, K. M., Deng L., Bluethmann S. M., i in., <i>A population-based study of cardiovascular disease mortality risk in US cancer patients</i> , <i>Eur Heart J</i> 2019; 40(48):3889-3897.
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz.U. 2011 Nr 122 Poz. 696
Wytyczne AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, <i>Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA)</i> , Warszawa 2016
You 2010	You D., Jeong I.G., Kim S.W., i in., Impacts of leuprolide acetate on quality of life in patients with prostate cancer: a prospective multicenter study. <i>Scand J Urol Nephrol.</i> 2010;44(6):399-405
Zaręba 2016	Zaręba I., Stelmaszewska J., Siemionow K., i in. Jakość życia pacjentów ze stwierdzonym rakiem prostaty. <i>Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu</i> 4 (49) 2016
Badania włączone do analizy	
HERO (publikacja ab. konf. Tutrone 2022)	Tutrone R., Saad F., George D., i in. Testosterone recovery for relugolix versus leuprolide in men with advanced prostate cancer: results from the phase 3 HERO study. <i>Journal of clinical oncology</i> , 2022, 40(6 SUPPL)
HERO (publikacja Shore 2020)	Shore N., Saad F., Cookson M., i in. Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2020;382:2187-96
C27003 (publikacja Dearnaley 2020)	Dearnaley D., Saltzstein D., Sylvester J., i in. The Oral Gonadotropin-releasing Hormone Receptor Antagonist Relugolix as Neoadjuvant/Adjuvant Androgen Deprivation Therapy to External Beam Radiotherapy in Patients with Localised Intermediate-risk Prostate Cancer: A Randomised, Open-label, Parallel-group Phase 2 Trial. <i>EUROPEAN UROLOGY</i> 78(2020)184–192
EMA EPAR 2022	European Medicine Agency, Assessment Report. Orgovyx. International non-proprietary name: relugolix. Procedure No. EMEA/H/C/005353/00002022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 14.01.2023 r.)
Motlagh 2022	Motlagh R., Abufaraj M., Mori K., i in. The Efficacy and Safety of Relugolix Compared with Degarelix in Advanced Prostate Cancer Patients: A Network Meta-analysis of Randomized Trials
Dodatkowa ocena bezpieczeństwa	
ADRReports 2023	Dane zgłoszone do Europejskiej bazy zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków, http://www.adrreports.eu/pl/ (data dostępu: 14.01.2023 r.)
ChPL Orgovyx®	Charakterystyka Produktu Leczniczego Orgovyx®, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orgovyx-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 17.01.2023 r.)
EMA EPAR 2022	European Medicine Agency, Assessment Report. Orgovyx. International non-proprietary name: relugolix. Procedure No. EMEA/H/C/005353/00002022, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf (data dostępu: 14.01.2023 r.)
FDA 2020	FDA, HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION, 2020

Odwołanie	Opis bibliograficzny
WHO UMC 2023	Centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków, http://www.vigiaccess.org/ (data dostępu: 14.01.2023 r.)
Materiały otrzymane od Wnioskodawcy	
