

Xofigo[®] (dichlorek radu-223)

*w leczeniu chorych z opornym na kastrację
rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych*

Analiza kliniczna

Wersja 1.0

Kraków 2014

Wykonawca:

[Redacted text]

Autorzy:

[Redacted text]

Konflikt interesów:

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bayer Polska Sp. z o.o.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia 19 września 2014 r.

Spis treści

Wykaz skrótów	6
Streszczenie	8
1. Analiza kliniczna	14
1.1. Cel opracowania	15
1.2. Metodyka.....	15
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych	15
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych	15
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	16
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	17
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych	19
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	19
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	19
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa.....	19
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników	20
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych	20
1.2.5. Analiza statystyczna	20
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	22
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	33
1.5. Ra-223 vs placebo – badania z randomizacją	35
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań	35
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji	37
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	37
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	38
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ..	39
1.5.4. Skuteczność kliniczna.....	40
1.5.4.1. Przeżycie całkowite	40
1.5.4.1. Czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym	44
1.5.4.1.1. Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości	46
1.5.4.2. Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym.....	47
1.5.4.3. Wystąpienie kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym....	47
1.5.4.4. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej	48

1.5.4.5.	Czas do progresji PSA	50
1.5.4.6.	Czas do pierwszego użycia opioidów	52
1.5.4.7.	Jakość życia	52
1.5.5.	Bezpieczeństwo	54
1.6.	Poszerzona ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa Ra-223 – próba <i>Nilsson 2007</i> 63	
1.6.1.	Opis metodyki włączonych badań	63
1.6.2.	Charakterystyka włączonej populacji	65
1.6.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	65
1.6.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	66
1.6.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji ..	66
1.6.4.	Skuteczność kliniczna.....	67
1.6.4.1.	Przeżycie całkowite	67
1.6.4.2.	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym.....	69
1.6.4.3.	Ocena markerów obrotu kostnego	69
1.6.4.4.	Ocena stężenia PSA.....	70
1.6.5.	Bezpieczeństwo	71
1.7.	Ra-223 vs abirateron – porównanie pośrednie	74
1.7.1.	Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim.....	75
1.7.2.	Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim	78
1.7.3.	Interwencje zastosowane w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim	82
1.7.4.	Zakres przeprowadzonych analiz	84
1.7.5.	Skuteczność kliniczna.....	85
1.7.5.1.	Przeżycie całkowite	85
1.7.5.2.	Czas do progresji PSA	87
1.7.5.3.	Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE)	88
1.7.5.4.	Jakość życia	89
1.7.6.	Ocena bezpieczeństwa.....	90
1.8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.....	96
1.9.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA	98
1.10.	Badania w toku	99
1.11.	Wyniki.....	101
1.12.	Dyskusja.....	111

1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy	114
1.14. Wnioski końcowe.....	115
2. Piśmiennictwo	116
3. Załączniki	121
3.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych – wyszukiwanie do porównania pośredniego	122
3.2. Opis skal wykorzystanych w raporcie	124
3.2.1. Kwestionariusz FACT-P.....	124
3.2.2. Skala Jadad.....	124
3.3. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	125
3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń 127	
3.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – wyszukiwanie dla porównania pośredniego	127
3.6. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów	127
3.7. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend	129
3.8. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – strategia dla wyszukiwania do porównania pośredniego.....	130
3.9. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu	132
3.10. Wkład autorów w opracowanie raportu	144
3.11. Spis tabel.....	145
3.12. Spis wykresów	149

Wykaz skrótów

AEs	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna (z ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>alanine transaminase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa (z ang. <i>aspartate transaminase</i>)
bd.	brak danych
BSC	najlepsza opieka medyczna (z ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CRPC	rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (z ang. <i>castration-resistant prostate cancer</i>)
CTX-I	C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (marker obrotu kostnego)
DOX	docetaksel
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBRT	radioterapia wiązką zewnętrzną, zewnętrzna radioterapia (z ang. <i>External Beam Radiotherapy</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food And Drug Administration</i>
GGN	górną granicę normy
Hb	hemoglobina
HR	hazard względny (z ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICTP	karboksyterminalny telopeptyd kolagenu typu I zawierający wiązanie sieciujące (marker obrotu kostnego)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>intention-to-treat</i>)
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
NS	nieistotne statystycznie
OR	iloraz szans (z ang. <i>odds ratio</i>)
OS	całkowite przeżycie (z ang. <i>overall survival</i>)
PBO	placebo
PICO	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>
PICOS	<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>
PINP	propeptydu prokolagenu I z końca aminiowego (marker obrotu kostnego)
PSA	antygen specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. <i>prostate-specific antigen</i>)
Ra-223	dichlorek radu 223

RB	korzyść względna (z ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (z ang. <i>relative risk</i>)
SAEs	ciężkie działania niepożądane (z ang. <i>serious adverse events</i>)
SFS	przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (z ang. <i>symptomatic skeletal event-free survival</i>)
SRE	zdarzenia związane z układem kostnym (z ang. <i>skeletal-related event</i>)
TPF	czas do wystąpienia paliacji wpływu bólu na codzienną aktywność (z ang. <i>time to palliation of pain interference</i>)
TPPF	czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność (z ang. <i>time to progression of pain interference</i>)
TPPI	czas do progresji nasilenia bólu (z ang. <i>time to progression of pain intensity</i>)
TPR	czas do wystąpienia paliacji objawów bólowych (z ang. <i>time to palliation of pain intensity</i>)
TSRE	czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (z ang. <i>time to first skeletal-related event</i>)
TTPP	czas do progresji PSA (z ang. <i>time to prostate-specific antigen progression</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnica (z ang. <i>weighted mean difference</i>)

Streszczenie

Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej Xofigo w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetaksem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu.

Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakresu komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

Analizę rozpoczęto od wyszukiwania badań wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących oceny zastosowania izotopu radu 223 w docelowej populacji.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na

obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, post-marketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących izotop Ra-223 z abirateronem w populacji chorych z progresją choroby po leczeniu docetaksem, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne celem odnalezienia badań z randomizacją dotyczących abirateronu, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo).

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz post-marketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

Wyniki

W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono 10 przeglądów systematycznych: *Agarwal 2012, Hafeez 2013, Harrison 2013, Heidenreich 2014, Mackiewicz-Wysocka 2012, Mukherji 2014, Nachtnebel 2014, Shirley 2014, Seal 2013 i Tuncer 2014*. Odnalezione opracowania potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania. Autorzy przeglądów systematycznych przedstawili wyniki zarówno badania *ALSYMPCA*, jak również próby *Nilsson 2007* włączonej celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej Ra-223. W ramach tych przeglądów stwierdzono istotnie dłuższe przeżycie całkowite i dłuższy czas do manifestacji pierwszego

zdarzenia związanego z układem kostnym u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do placebo, a powyższe efekty kliniczne uzyskano przy akceptowalnym bezpieczeństwie i stosunkowo dobrej tolerancji Ra-223 w porównaniu z placebo.

Ra-223 vs placebo – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *ALSYMPCA* (Parker 2013), w którym dichlorek radu-223 porównywano z placebo wśród 921 chorych z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby, u których występowały objawowe przerzuty do kości (dwa lub więcej), a nie stwierdzono przerzutów do narządów trzewnych. Włączeni pacjenci powinni wcześniej przejść terapię docetakselem (57%) albo spełnić warunki braku takiego leczenia (43%): stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem, odmowa takiego leczenia lub brak dostępności docetakselu. Ponadto chorzy powinni otrzymywać najlepszą standardową opiekę/leczenie objawowe (BSC), obejmujące kontynuację hormonalnej terapii ablacynnej, bisfosfoniany, leczenie przeciwbólowe, miejscową radioterapię paliatywną wiązkami zewnętrznymi, kortykosteroidy, estrogeny, estramustynę, ketokonazol, antyandrogeny. U 85% włączonych chorych występowało co najmniej 6 przerzutów kostnych.

Dodatkowo odnaleziono 9 doniesień konferencyjnych, prezentujących uaktualnione bądź dodatkowe dane do badania *ALSYMPCA*: Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Nilsson 2014, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Ra-223 znamienne wydłużał przeżycie całkowite w porównaniu do placebo. W analizie *interim* mediany OS wyniosły odpowiednio 14,0 vs 11,2 miesiąca; HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,88), $p = 0,002$. Wynik był istotny także zgodnie z kryteriami O'Briana-Fleminga, po czym umożliwiono podawanie Ra-223 chorym z grupy placebo (*cross-over*). W uaktualnionej analizie (przed *cross-over*) potwierdzono wstępne wyniki:

mediany czasu przeżycia wyniosły odpowiednio 14,9 i 11,3 miesiąca; HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83), $p < 0,001$.

W podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu (uaktualniona analiza) mediany przeżycia wyniosły 16,1 vs 11,5 miesięcy, HR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,99), a u pacjentów z progresją po docetakselu – 14,4 vs 11,3 miesiąca, HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89). W obu grupach obserwowano znamienne wydłużenie przeżycia przy zastosowaniu izotopu radu 223 w porównaniu do placebo.

Skuteczność Ra-223 była bardziej wyrażona w grupie chorych z co najmniej 6 przerzutami do kości (uaktualniona analiza): HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,83), $p < 0,0001$.

Czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. Stosowanie Ra-223 wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (zastosowanie zewnętrznej radioterapii, wystąpienie nowych objawowych złamań kości lub kręgow, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność wykonania procedury chirurgicznej) w porównaniu z placebo: mediana 15,6 vs 9,8 miesięcy, HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,83), $p = 0,00037$, wyniki te zostały potwierdzone w dodatkowej analizie wrażliwości: HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,79), $p = 0,00005$. W podgrupie po docetakselu mediany wyniosły 13,5 vs 7,8 miesiąca, HR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82), przy czym efekt był mniej wyrażony wśród chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu: 17,0 vs 19,5 miesiąca, HR = 0,74 (95% CI: 0,50; 1,00).

Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. Mediana tego punktu końcowego była istotnie statystycznie większa w grupie Ra-223 w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 9,0 vs 6,4, $p < 0,0001$. Ryzyko wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w określonym czasie było znamienne mniejsze w grupie radiofarmaceutyku wobec grupy kontrolnej, HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82).

Wystąpienie kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. Spośród chorych, u których wyjściowo stwierdzono objawowe zda-

zenia związane z układem kostnym, co najmniej 1 kolejne takie zdarzenie w trakcie leczenia wystąpiło 41% i 46% chorych, odpowiednio w grupach Ra-223 i kontrolnej, różnica między grupami nie była znamienna, RR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,17). Natomiast autorzy badania *ALSYMPCA* wykazali, że terapia radiofarmaceutykiem w porównaniu do placebo wydłużała czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, odpowiednio mediana 16,5 i 10,1 miesięcy, $p = 0,00039$, a wystąpienie kolejnego zdarzenia tego typu w danej jednostce czasu było znamienne mniejsze w przypadku terapii tym lekiem, HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83).

Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy zaszadowej (ALP, marker metabolizmu kostnego). Ra-223 w porównaniu z placebo znamienne wydłużał czas do zwiększenia aktywności ALP: mediany wyniosły odpowiednio 7,4 miesiąca vs 3,8 miesiąca, HR = 0,17 (95% CI: 0,13; 0,22) i wynik był znamienne statystycznie ($p < 0,001$). Obserwacje te potwierdzono w dodatkowej analizie wrażliwości: mediany 7,4 vs 2,6 miesięcy, HR = 0,15 (95% CI: 0,12; 0,19), $p < 0,00001$.

Zmniejszenie aktywności ALP. Zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej $\geq 30\%$ wystąpiło u 47% pacjentów w grupie Ra-223 i 3% w placebo: RB = 14,13 (95% CI: 6,97; 29,17), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), $p < 0,001$. Normalizację aktywności ALP uzyskano u odpowiednio u 34% oraz 1% chorych: RB = 23,77 (95% CI: 6,66; 87,08), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$. W 12. tygodniu leczenia 87% i 23% chorych, odpowiednio w grupach Ra-223 i kontrolnej, uzyskało zmniejszenie aktywności ALP: RB = 3,75 (95% CI: 2,96; 4,84), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,001$.

Czas do progresji PSA. W głównej analizie (zgodnej z protokołem badania) wykazano znamienne wydłużenie czasu do zwiększenia stężenia PSA u chorych otrzymujących Ra-223, w porównaniu z placebo: mediana 3,6 vs 3,4 miesiąca, HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77), $p < 0,001$. Wyniki analizy *post-hoc* dały podobne wyniki: HR = 0,64 (95% CI: 0,55; 0,75), $p < 0,00001$.

Zmniejszenie stężenia PSA. Chorzy z grupy otrzymującej Ra-223 istotnie częściej uzyskiwali $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia

w porównaniu z placebo: 16% vs 6%, RB = 2,72 (95% CI: 1,70; 4,41), NNT = 10 (95% CI: 8; 17), $p < 0,001$. Zmniejszenie stężenia PSA utrzymywało się do 4 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki leku u 14% chorych z grupy Ra-223 oraz u 4% chorych z grupy placebo: RB = 3,58 (95% CI: 2,02; 6,43), NNT = 10 (95% CI: 8; 16), $p < 0,001$,

Czas do pierwszego użycia opioidów. Wykazano, że stosowanie opioidów w celu zmniejszenia bólu nowotworowego było istotnie rzadziej wymagane u chorych otrzymujących Ra-223, niż u chorych otrzymujących placebo: 36% vs 50%, RR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,90), NNT = 7 (95% CI: 5; 24). Stosowanie Ra-223 wiązało się również z istotnym wydłużeniem czasu do pierwszego użycia opioidów w porównaniu z placebo: HR = 0,621 (95% CI: 0,456; 0,846).

Jakość życia. Znamienne klinicznie poprawę jakości życia w okresie podawania leku uzyskało 25% chorych z grupy otrzymującej Ra-223, w porównaniu z 16% chorych z grupy placebo, różnice były istotne statystycznie: RB = 1,57 (95% CI: 1,18; 2,11), $p = 0,02$, NNT = 11 (95% CI: 7; 28).

Średnia zmiana ogólnego wyniku FACT-P od wartości wyjściowej do wartości w 16. tygodniu leczenia różniła się znamienne pomiędzy analizowanymi grupami: -2,7 vs -6,8, $p = 0,006$, wskazując na korzyść w grupie Ra-223. Dla okresu obserwacji do 44 tygodni, zmiana całkowitego wyniku FACT-P od wartości wyjściowej wciąż wskazywała na istotną korzyść interwencji i wyniosła -4,8 vs -8,7, $p = 0,004$ odpowiednio dla grup Ra-223 oraz placebo. Ponadto wynik podskali oceniającej elementy związane z bólem uległ poprawie w grupie Ra-223, a pogorszeniu w grupie placebo: 0,6 vs -0,2, $p < 0,001$.

Wykazano, że stosowanie Ra-223 wiąże się ze znamienym statystycznie wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu do placebo: mediany wyniosły 6,3 vs 5,6 miesiąca odpowiednio w grupie interwencji oraz kontrolnej, HR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), $p = 0,016$.

Bezpieczeństwo

Ryzyko występowania **jakichkolwiek działań niepożądanych** było nieznacznie mniejsze u chorych

otrzymujących Ra-223 w porównaniu z placebo (na granicy istotności statystycznej): RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00); NNT = 30 (95% CI: 17; 1023). Nie stwierdzono różnic w częstości **przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych**, a **ciężkie (serious) działania niepożądane** występowały z istotnie mniejszą częstością u pacjentów otrzymujących Ra-223, w porównaniu z grupą kontrolną (47% vs 60%), RR = 0,78 (95% CI: 0,69; 0,88), NNT = 8 (95% CI: 5; 16).

W większości przypadków rozpatrywane poszczególne **działania niepożądane (bez względu na stopień ciężkości)** występowały z podobną częstością u chorych otrzymujących Ra-223 oraz placebo. Wśród hematologicznych działań niepożądanych wyjątek stanowiła trombocytopenia: RR = 2,04 (95% CI: 1,23; 3,39); NNH = 18 (95% CI: 11; 52), oraz neutropenia: RR = 5,02 (95% CI: 1,65; 15,41); NNH = 25 (95% CI: 17; 58), które znamienne częściej występowały w grupie Ra-223. Wśród niehematologicznych działań niepożądanych ryzyko wystąpienia biegunki było znamienne większe u chorych otrzymujących Ra-223: RR = 1,68 (95% CI: 1,25; 2,29); NNH = 10 (95% CI: 7; 22), natomiast ryzyko wystąpienia bólu kości (RR = 0,80 [95% CI: 0,72; 0,91]; NNT = 9 [95% CI: 6; 20]), osłabienia mięśni (RR = 0,27 [95% CI: 0,12; 0,58]; NNT = 25 [95% CI: 14; 59]) oraz ucisku rdzenia kręgowego (RR = 0,55 [95% CI: 0,32; 0,94]; NNT = 29 [95% CI: 14; 291]) znamienne mniejsze w porównaniu z placebo.

W przypadku **działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości** ryzyko trombocytopenii było znamienne wyższe w grupie Ra-223 w porównaniu z placebo: RR = 3,18 (95% CI: 1,40; 7,28); NNH = 24 (95% CI: 15; 64), natomiast istotnie rzadziej występowało osłabienie mięśni: RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,91); NNT = 67 (95% CI: 27; 880).

W uaktualnionej analizie bezpieczeństwa (dane z półtorarocznego okresu obserwacji po otrzymaniu przez danego pacjenta ostatniej dawki leku) nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy Ra-223 a placebo w żadnym z rozpatrywanych działań niepożądanych, zarówno ogółem jak i 3. lub 4. stopnia.

Poszerzona ocena Ra-223 – próba Nilsson 2007

W celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej włączono badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Nilsson 2007, opisane w publikacjach Nilsson 2007 i Nilsson 2013a), w którym porównywano Ra-223 z placebo u 64 chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości (u 70% co najmniej 6 zmian kostnych). W badaniu zaplanowano podanie tylko 4 iniekcji radiofarmaceutyku, co może zaniżyć skuteczność kliniczną Ra-223, a wyniki mogą być obarczone ograniczeniami.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Po 18 miesiącach obserwacji mediana OS wynosiła 65,3 tygodnia w grupie Ra-223 i 46,4 tygodnia w grupie kontrolnej (ITT), po uwzględnieniu w analizie czynników dopasowania: HR = 0,47 (95% CI: 0,25; 0,88), $p = 0,020$. Wydłużenie przeżycia w grupie Ra-223 w porównaniu z placebo utrzymywał się w dłuższym okresie obserwacji (24 miesiące): HR = 0,476 (95% CI: 0,258; 0,877), $p = 0,017$.

Czas do pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym. Mediana była większa w grupie Ra-223 w porównaniu do placebo (14 vs 11 tygodni), ale wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej: HR = 1,75 (95% CI: 0,96; 3,19), $p = 0,065$.

Zmniejszenie aktywności ALP. W grupie Ra-223 doszło do zmniejszenia całkowitej aktywności fosfatazy zasadowej (mediana zmian -65,6% [95% CI: -92,2; 124,9]) oraz jej frakcji kostnej (mediana zmian -46,2% [95% CI: -89,3; 102,5]) w 4. tygodniu po zakończeniu terapii, natomiast w grupie kontrolnej obserwowano wzrost tych wartości, odpowiednio 9,3% (95% CI: -77,4; 384,1) oraz 30,7% (95% CI: -75,4; 212,9). W obu przypadkach różnice między grupami były statystycznie znamienne ($p < 0,0001$).

Czas do progresji PSA. Zastosowanie Ra-223 znamienne wydłużało czas do progresji PSA w porównaniu z placebo: mediany 26 vs 8 tygodni, $p = 0,048$.

Zmniejszenie stężenia PSA. Odpowiedź PSA odnotowano u 35% chorych w grupie Ra-223 w porów-

naniu do 18% pacjentów w grupie kontrolnej, różnica między grupami nie była znamienna, $p = 0,153$. W 4. tygodniu po ostatniej iniekcji odnotowano redukcję wyjściowego stężenia PSA o około 24% w grupie izotopu radu 223, natomiast w grupie placebo zaobserwowano zwiększenie stężenia PSA o 45%. Różnica między grupami była istotna, $p = 0,003$.

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono znamiennych różnic w bezpieczeństwie pomiędzy grupami w ryzyku **działań niepożądanych ogółem** jak również **zgonów z powodu działań niepożądanych**. Wśród **hematologicznych AEs** wśród chorych otrzymujących Ra-223 znamienne częściej była neutropenia (zdarzenia tylko w 1 stopniu ciężkości): 24% vs 0%, RR = 15,48 (95% CI: 1,69; 153,25), NNH = 5 (95% CI: 3; 10) i leukopenia (zdarzenia tylko w 1 i 2 stopniu ciężkości): 33% vs 10%, RR = 3,33 (95% CI: 1,13; 10,45), NNH = 5 (95% CI: 3; 36). Większość **niehematologicznych AEs** (występujących u $\geq 15\%$ chorych) miała łagodne nasilenie i jedyne różnice między grupami dotyczyły zaparc, które stwierdzano istotnie częściej u pacjentów leczonych Ra-223: 36% vs 6%, RR = 5,64 (95% CI: 1,59; 21,53), NNH = 4 (95% CI: 3; 10). Jedynym **AE o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu**, występującym istotnie częściej w grupie Ra-223, było zmęczenie: 15% vs 0%, RR = 10,34 (95% CI: 1,09; 104,96), NNH = 7 (95% CI: 3; 17).

Ra-223 vs abirateron – porównanie pośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z abirateronem. W podgrupie chorych z progresją choroby po zastosowaniu docetakselu możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo) uwzględniając badanie *ALSYMPCA* (wyniki w podgrupie po docetakselu) oraz próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *COU-AA-301* po stronie abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem), opisaną w publikacji *de Bono 2011*, a także w dodatkowych publikacjach *Fizazi 2012*, *Goodman 2014*, *Logothetis 2012* i *Harland 2013*. W badaniu tym uczestniczyło 1195 chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego,

z progresją choroby po leczeniu docetakselem (przerzuty kostne stwierdzono u 90%, a do narządów trzewnych – 23%), przy czym możliwe było wyróżnienie wyników dla podgrupy bez przerzutów do narządów trzewnych. W badaniu u chorych także możliwe było stosowanie najlepszej opieki medycznej (BSC) obejmującej kontynuację hormonalnej terapii ablacyjnej i bisfosfonianów, radioterapię paliatywną wiązkami zewnętrznymi, kortykosteroidy, przetoczenia preparatów krwiopochodnych i czynniki stymulujące hematopoezę.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w przeżyciu całkowitym w populacji chorych po niepowodzeniu docetakselu, bez przerzutów do narządów trzewnych: HR = 1,03 (95% CI: 0,77; 1,38). Takich różnic także nie stwierdzono uwzględniając wyniki dla populacji ogólnych z obu badań (ITT): HR = 1,08 (95% CI: 0,80; 1,45) dla analizy wstępnej bez stratyfikacji, HR = 1,06 (95% CI: 0,79; 1,42) dla analizy wstępnej ze stratyfikacją oraz HR = 0,95 (95% CI: 0,75; 1,19) dla analizy uaktualnionej. Dodatkowe obliczenia dla podgrupy chorych z ≥ 6 przerzutami do kości po stronie radu 223 dały podobne wyniki (analiza uaktualniona): HR = 0,92 (95% CI: 0,72; 1,18).

Czas do progresji PSA. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano znamiennej różnicy między Ra-223 a abirateronem w wydłużeniu czasu do progresji PSA. Obliczony HR (populacja ogólna) wyniósł 1,02 (95% CI: 0,78; 1,33). Wnioskowanie nie uległo zmianie, gdy po stronie Ra-223 uwzględniono dane w ramach analizy *post-hoc* opisywanego punktu końcowego.

Czas do pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym. W porównaniu pośrednim chorzy otrzymujący Ra-223 mieli podobne ryzyko wystąpienia zdarzenia kostnego w danej jednostce czasu w porównaniu do pacjentów leczonych abirateronem, HR = 1,07 (95% CI: 0,76; 1,51). Wnioskowanie to nie uległo zmianie po uwzględnieniu w obliczeniach współczynnika HR z analizy wrażliwości po stronie Ra-223 w próbie *ALSYMPCA*: HR = 1,02 (95% CI: 0,73; 1,43).

Jakość życia. Wpływ obu leków na jakość życia był podobny i nie wykazano znamienych statystycznie różnic w czasie do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia, HR = 1,24 (95% CI: 0,90; 1,69) oraz w prawdopodobieństwie uzyskania przez pacjentów klinicznie istotnej poprawy jakości życia u chorych otrzymujących Ra-223 lub abirateron: RB = 1,04 (95% CI: 0,73; 1,47).

Bezpieczeństwo

Dla zdecydowanej większości działań niepożądanych, ogółem i występujących w 3. lub 4. stopniu ciężkości, ocenianych w porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych różnic między Ra-223, a abirateronem. Jedynie częstość występowania zakażeń dróg moczowych była prawie 2-krotnie niższa u pacjentów przyjmujących Ra-223 niż u chorych leczonych abirateronem i wynik ten był istotny statystycznie: RR = 1,80 (95% CI: 1,22; 2,67), NNT = 19 (95% CI: 10; 1000).

Po stronie abirateronu występowały także istotnie częściej (w porównaniu do placebo) działania niepożądane nie obserwowane w przypadku zastosowania Ra-223 – zatrzymanie wody w organizmie lub obrzęk: RR = 1,38 (95% CI: 1,13; 1,70); hipokaliemia: RR = 1,98 (95% CI: 1,41; 2,80); ból: RR = 0,28 (95% CI: 0,16; 0,46); ból stawów: RR = 1,25 (95% CI: 1,02; 1,54), oraz w stopniu 3 lub 4 – hipokaliemia: RR = 5,81 (95% CI: 1,92; 17,75) oraz zaburzenia czynności serca: RR = 2,27 (95% CI: 1,13; 4,57).

Wnioski

Xofigo, izotop radu 223, selektywny radiofarmaceutyk emitujący cząstki alfa, zastosowany u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości,

bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, jest istotnie skuteczniejszy klinicznie od placebo w połączeniu z najlepszą standardową opieką medyczną/leczeniem objawowym zarówno w populacji z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu docetakselem, jak również z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu. Wnioski te płyną z wiarygodnego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o dużej liczebności, w którym udowodniono wpływ radu 223 na wydłużanie przeżycia całkowitego, czasu do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do zwiększenia markerów obrotu kostnego, czasu do progresji PSA oraz czasu do pierwszego użycia opioidów. Zastosowanie tego farmaceutyku wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie poprawą jakości życia oraz wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia. Profil bezpieczeństwa radu 223 jest akceptowalny, w odniesieniu do placebo wykazano wyższe ryzyko zdarzeń hematologicznych (głównie trombocytopenia) oraz związanych z układem pokarmowym.

W populacji pacjentów z progresją choroby po docetakselu, w porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych różnic z abirateronem odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia oraz czasu do progresji PSA i pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym. Porównanie bezpieczeństwa wskazuje na korzystniejszy profil izotopu radu 223.

Izotop radu 223 jest nową i obiecującą opcją terapeutyczną u chorych z licznymi, objawowymi przerzutami ograniczonymi do kości, zapewniając nie tylko wydłużenie przeżycia całkowitego i czasu do zdarzeń w obrębie układu kostnego, ale także działanie objawowe w zakresie objawów bólowych i jakości życia.

Analiza kliniczna

Rozdział

I

1.1. Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej Xofigo w leczeniu dorosłych pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetaksem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu.

1.2. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

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

1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

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

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

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

– [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED].

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data ostatniego wyszukiwania – 19 września 2014 rok):

- *American Society of Clinical Oncology* – z lat 2011-2014;
- *American Urological Association* – z lat 2011-2014;
- *American Society for Radiation Oncology* – z lat 2011-2014;
- *European Association of Urology* – z lat 2011-2014;
- *European Society of Medical Oncology* – z lat 2011-2013.

1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

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

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

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

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	radium-223
2	xofigo
3	(#1 OR #2)
4	prostate cancer[all]
5	(#3 AND #4)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	'radium 223' AND [embase]/lim
2	'xofigo'/exp AND [embase]/lim
3	#1 OR #2
4	'prostate cancer' AND [embase]/lim
5	#3 AND #4

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	radium 223 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
2	xofigo in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments
3	#1 or #2 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 15 września 2014 roku.

1.2.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych wykonano przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – dorośli pacjenci z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu;

- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – dichlorek radu 223 podawany zgodnie z zarejestrowanym dawkowaniem;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – octan abirateronu w przypadku chorych z progresją po leczeniu docetakselem lub najlepsza standardowa opieka medyczna/postępowanie objawowe w przypadku pacjentów z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu;
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – przeżycie całkowite, czas do wystąpienia niepożądanych zdarzeń kostnych, czas do progresji PSA, odpowiedź na leczenie w ocenie biochemicznej, ocena jakości życia i bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów. Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano również badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną także streszczenia, które opisują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów.

Ponieważ nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących izotop Ra-223 z abirateronem w populacji chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją choroby po leczeniu docetakselem, przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie systematyczne celem odnalezienia badań z randomizacją dotyczących abirateronu, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo). Strategię i wyniki tego wyszukiwania przedstawiono w załączniku.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (Moher 1999).

1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

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

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

1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

W głównej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badania – nie zawierała ona słów kluczowych dotyczących metodyki badań. W związku z tym strategia ta umożliwiała (oprócz badań pierwotnych) odnalezienie badań wtórnych, takich jak przeglądy systematyczne i metaanalizy. Kwerendy wyszukiwania przedstawiono powyżej.

1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa Ra-223, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szcz-

gółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketin-gowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (M.R., K.P.) za pomocą jednolitego formularza obejmują-cego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (*GRADE 2008*).

1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wniosko-waniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (*Jadad 1996*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowa-no także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wy-tycznymi AOTM (*AOTM 2010*).

1.2.5. Analiza statystyczna

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

leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne (z ang. *forest plot*) metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 2.7.9 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto w takiej sytuacji była stosowana, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

Gdy było to możliwe, przeprowadzano najbardziej wiarygodną ocenę na podstawie badań *head-to-head*. W przypadku braku takiej możliwości wykonywano porównanie pośrednie przez pojedynczy wspólny komparator rozwiniętą metodą Buchera (Bucher 1997, Edwards 2009). Metoda Buchera umożliwia przeprowadzenie porównania pośredniego leków A i B poprzez wspólny komparator C, jeśli istnieją badania bezpośrednio porównujące strategie A z C oraz B z C. Przykładowo, jeśli hazard względny dla porównania A vs C wynosi $HR_{A\ vs\ C}$, a dla porównania B vs C wynosi $HR_{B\ vs\ C}$, wówczas hazard względny obliczony pośrednią metodą Buchera jest równy $HR_{A\ vs\ C}/HR_{B\ vs\ C}$. Błąd standardowy, i w dalszej kolejności przedziały ufności, obliczane są przy założeniu niezależności hazardów względnych $HR_{A\ vs\ C}$ i $HR_{B\ vs\ C}$ (Bucher 1997, Edwards 2009). Ocena taka charakteryzuje się mniejszą wiarygodnością i może być stosowana w przypadku, jeżeli charakterystyka poszczególnych prób klinicznych jest podobna oraz oczekuje się, że oceniany efekt terapeutyczny jest podobny wśród populacji poszczególnych badań (Glenny 2005, Gartlehner 2008). Ze względu na poprawkę stosowaną przez program statystyczny przy obliczaniu przedziałów ufności OR i RR dla pojedynczego badania, w porównaniu pośrednim uwzględniano surowe wartości przedziałów ufności obliczone klasyczną metodą.

1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku zastosowanej strategii wyszukiwania (wyszukiwanie do dnia 15 września 2014 roku) uzyskano 582 trafienia (138 Pubmed, 427 Embase, 17 Cochrane), spośród których zidentyfikowano 106 duplikatów. Pozostałe publikacje analizowano w postaci tytułów i streszczeń. Wśród tych publikacji zidentyfikowano 364 opracowania wtórne i następnie do analizy w pełnym tekście włączono 30 publikacji. Ostatecznie do niniejszego raportu włączono 10 aktualnych przeglądów systematycznych: *Agarwal 2012, Hafeez 2013, Harrison 2013, Heidenreich 2014, Mackiewicz-Wysocka 2012, Mukherji 2014, Nachtnebel 2014, Seal 2013, Shirley 2014 i Tuncer 2014*. Przyczyny wykluczeń pozostałych analizowanych opracowań wtórnych zamieszczono w załączniku 3.6.

Włączone przeglądy oceniały szereg różnych leków stosowanych w terapii opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego, w tym pięć opracowań (*Hafeez 2013, Harrison 2013, Mukherji 2014, Shirley 2014, Tuncer 2014*) dotyczyło bezpośrednio mechanizmu działania Ra-223, jego właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, oraz efektywności klinicznej i danych przedklinicznych. Ponadto włączono podsumowanie raportu oceny technologii medycznych: *Nachtnebel 2014*, autorstwa *Italian Horizon Scanning Project* we współpracy z polską Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM), który oceniał efektywność kliniczną i ekonomiczną Ra-223 w populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami w kościach, bez zmian w narządach trzewnych. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych zawiera tabela poniżej.

Tabela 4. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej Ra-223.

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Agarwal 2012	Przegląd leków ukierunkowanych molekularnie nowej generacji w leczeniu przerzutowego raka gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań klinicznych Oceniana populacja: chorzy z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego Oceniana interwencja: terapia celowana, immunoterapia, leki biologiczne 	<p>Włączono 1 badanie kliniczne III fazy z randomizacją, oceniające Ra-223 vs placebo: ALSYMPCA, opisane w doniesieniu konferencyjnym <i>Parker 2012</i>[^]</p> <p>Pozostałe badania oceniały inne leki i nie spełniały kryteriów włączenia</p>	<p>Ra-223 vs placebo:</p> <p>Badanie III fazy (ALSYMPCA):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS [mies.]: 14,0 vs 11,2, HR = 0,699, p = 0,0022 Ra-223 w porównaniu z placebo prowadził do redukcji bólu 	<p>W ostatnich latach zarejestrowano wiele leków w terapii przerzutowego raka gruczołu krokowego, w tym Ra-223, który w porównaniu do placebo, wydłuża przeżycie i zmniejsza nasilenie bólu</p>	<p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; niektórzy z autorów zgłosili konflikt interesów</p>
Hafeez 2013	Przegląd dostępnych opcji terapeutycznych w raku gruczołu krokowego, ze szczególnym uwzględnieniem Ra-223	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań klinicznych Oceniana populacja: chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z przerzutami w kościach Oceniana interwencja: chemioterapia, leki celowane na receptory androgenowe, immunoterapia, leki ukierunkowane na przerzuty w kościach (w tym Ra-223) 	<p>Włączono 4 badań dotyczących Ra-223, z czego w raporcie opisano badanie RCT II fazy <i>Nilsson 2007</i> (publikacje <i>Nilsson 2007</i>, <i>Nilsson 2013a</i>) oraz badanie RCT III fazy ALSYMPCA (publikacja <i>Parker 2013</i>)</p> <p>Pozostałe badania (<i>Nilsson 2005</i>, <i>Nilsson 2012</i>, <i>Parker 2013b</i>) oceniały Ra-223 w dawce niezgodnej z ChPL Xofigo lub porównywały różne dawki leku. W przeglądzie opisano również badania oceniające inne leki, których nie uwzględniono w raporcie.</p>	<p>Ra-223 vs placebo:</p> <p>Badanie II fazy (Nilsson 2007, Nilsson 2013a):</p> <ul style="list-style-type: none"> Ra-223 istotnie poprawiał stężenie ALP i wydłużał czas do progresji PSA mediana OS (24 mies. obserwacji) [tyg.]: 65,3 vs 46,4, HR = 0,476 (95% CI: 0,258; 0,877), p = 0,017 nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu toksyczności hematologicznej <p>Badanie III fazy (ALSYMPCA):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS [mies.]: wstępna analiza: 14,0 vs 11,2, HR = 0,699 (95% CI: 0,552; 0,875), p = 0,002; uaktualniona analiza: 14,9 vs 11,3, HR = 0,695 (95% CI: 0,581; 0,832), p = 0,00007 mediana TSRE [mies.]: 13,6 vs 8,4, HR = 0,610 (95% CI: 0,461; 0,807), p = 0,00046 Ra-223 istotnie zmniejszał ryzyko ucisku rdzenia kręgowego, HR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,88); patologicznych złamań, 	<p>Wyniki badań klinicznych potwierdzają wysoką skuteczność kliniczną Ra-223 w poprawie przeżycia pacjentów, a także wskazują na dodatni wpływ leku na czas do wystąpienia zdarzeń kostnych, paliację objawów bólowych i jakość życia pacjentów. Stosowanie Ra-223 charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, w którym przeważają łagodne działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym a ryzyko wystąpienia toksyczności hematologicznej jest niskie</p>	<p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Harrison 2013				<p>HR = 0,45 (95% CI: 0,24; 0,86), p = 0,013; konieczności zastosowania EBRT, HR = 0,65 (95% CI: 0,48; 0,87), p = 0,0038</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana czasu do progresji ALP [mies.]: HR = 0,163 (95% CI: 0,121; 0,221), p < 0,01 • mediana TTPP [mies.]: HR = 0,671 (95% CI: 0,546; 0,826), p < 0,01 • najczęstsze AEs: zaparcia (18% vs 18%), biegunka (22% vs 13%), nudności (34% vs 32%), wymioty (17% vs 13%) • hematologiczne AEs: neutropenia (4% vs 1%, NS); trombocytopenia (8% vs 6%, NS); neutropenia 3. lub 4. stopnia (2% vs 1%, NS), trombocytopenia 3. lub 4. stopnia (4% vs 2%, NS) • istotna poprawa jakości życia w ocenie FACT-P i EQ-5D w grupie Ra-223 w porównaniu z grupą kontrolną 		
	<p>Opis mechanizmu działania Ra-223, oraz przegląd danych przedklinicznych i klinicznych dotyczących terapii Ra-223</p>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Przegląd systematyczny badań klinicznych</u> • <u>Oceniana populacja:</u> oporny na kastrację, przerzutowy rak gruczołu krokowego • <u>Oceniana interwencja:</u> Ra-223 	<p>Włączono 5 badań dotyczących Ra-223, z czego w raporcie opisano badanie RCT II fazy: <i>Nilsson 2007</i> (publikacja <i>Nilsson 2007</i>, doniesienia <i>Nilsson 2009</i>^{^^} i <i>Nilsson 2011</i>) oraz badanie RCT III fazy <i>ALSYMPCA</i> (publikacja <i>Parker 2013</i>, doniesienie <i>Sartor 2012</i>^s)</p> <p>Pozostałe badania (<i>Carraquillo 2010</i>, <i>Nilsson 2005</i>, <i>Nilsson 2012</i>) dotyczące Ra-223 oceniały dawkę leku niezgodną z ChPL Xofigo lub porównywały różne</p>	<p>Ra-223 vs placebo: Badania II fazy (<i>Nilsson 2007</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana OS [tyg.]: 65,3 vs 46,4, HR = 2,12 (95% CI: 1,13; 3,98), p = 0,020; wynik utrzymywał się w długim okresie obserwacji • mediana zmian ALP w 4. tyg. po ostatniej iniekcji vs w.p.: -65,6% vs 9,3%, p < 0,0001 • mediana zmian PSA w 4. tyg. po ostatniej iniekcji vs w.p.: -23,8% vs 44,9%, p = 0,003 • odpowiedź PSA: 19/31 (35%) vs 5/28 (18%), p = 0,153 • mediana TSRE [tyg.]: 14 vs 11, HR = 1,75 (95% CI: 0,96; 3,19), p = 0,065 • nie odnotowano przypadków przerwania leczenia z powodu AEs występujących w trakcie terapii • AEs istotnie częstsze w grupie Ra-223: 	<p>Stosunek ryzyka do korzyści wydaje się uzasadniać stosowanie Ra-223 u chorych z opornym na kastrację, rakiem gruczołu krokowego i objawowymi przerzutami w kościach, niezależnie od tego czy byli oni wcześniej leczeni docetakselem. Stosowanie Ra-223 skutkuje wydłużeniem przeżycia całkowitego, a także opóźnieniem wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, przy równocze-</p>	<p>Nie sprecyzowano informacji o źródłach finansowania badania; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
			dawki Ra-223 i nie zostały uwzględnione w raporcie	<p>zaparcia (12 vs 2); większość o łagodnym nasileniu</p> <p><u>Badanie III fazy (ALSYMPCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mediana OS [mies.]: 14,0 vs 11,2, HR = 0,695 (95% CI: 0,552; 0,875), p = 0,00185 • mediana TSRE [mies.]: 13,6 vs 8,4, HR = 0,610 (95% CI: 0,461; 0,807), p = 0,00046 • Ra-223 istotnie wydłużał czas do wystąpienia wszystkich komponentów w ramach zdarzeń kostnych, w tym zastosowanie EBRT, HR = 0,65 (95% CI: 0,48; 0,87), p = 0,0038, patologiczne złamania, HR = 0,45 (95% CI: 0,24; 0,86), p = 0,013 i ucisk rdzenia kręgowego, HR = 0,44 (95% CI: 0,22; 0,88), p = 0,016 • czas do progresji ALP: HR = 0,163 (95% CI: 0,121; 0,221), p < 0,00001 • czas do progresji PSA: HR = 0,671 (95% CI: 0,546; 0,826), p = 0,00015 • odpowiedź ALP: 43% vs 3%, p < 0,001 • normalizacja ALP: 33% vs 1%, p < 0,001 • Ra-223 był dobrze tolerowany • ogółem AEs: 88% vs 94%, NS • AEs 3. lub 4. stopnia: 51% vs 59%, NS • ciężkie (<i>serious</i>) AEs: 43% vs 55% • przerwanie leczenia z powodu AEs: 13% vs 20% • neutropenia 3. lub 4. stopnia: 2% vs 1% • trombocytopenia 3. lub 4. stopnia: 4% vs 2% • niehematologiczne AEs: biegunka (22% vs 13%), wymioty (17% vs 13%), nudności (34% vs 32%), zaparcia (18% vs 18%) 	<p>snej poprawie biochemicznych punktów końcowych. W profilu bezpieczeństwa tego leku dominują działania niepożądane występujące w obrębie układu pokarmowego i dodatkowo Ra-223 odznacza się niskim ryzykiem wystąpienia mielosupresji oraz neutropenii i trombocytopenii 3. lub 4. stopnia.</p>	

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Heidenreich 2014	Aktualizacja wytycznych klinicznych Europejskiego Stowarzyszenia Urologicznego w raku gruczołu krokowego na podstawie przeglądu systematycznego badań klinicznych	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań klinicznych Oceniana populacja: chorzy z zaawansowanym, nawrotowym, opornym na kastrację rak gruczołu krokowego Oceniana interwencja: leki stosowane w I i II linii leczenia, w tym między innymi hormonoterapia, chemioterapia, leki ukierunkowane na przerzuty w kościach 	<p>Włączono 1 badanie kliniczne III fazy z randomizacją, oceniające Ra-223 vs placebo: <i>ALSYMPCA</i>, opisane w publikacji <i>Parker 2013</i></p> <p>Pozostałe badania oceniały inne leki i nie spełniały kryteriów włączenia</p>	<p>Ra-223 vs placebo:</p> <p>Badanie III fazy (<i>ALSYMPCA</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS [mies.]: uaktualniona analiza: 14,9 vs 11,3, HR = 0,695 (95% CI: 0,581; 0,8732), p < 0,0001 	<p>Terapia Ra-223 w porównaniu z placebo prowadzi do istotnej poprawy przeżycia chorych z opornym na kastrację, przerzutowym rakiem gruczołu krokowego</p>	<p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>
Mackiewicz-Wysocka 2012	Przegląd badań klinicznych dotyczących leków stosowanych w leczeniu zmian kostnych u chorych przerzutowym rakiem gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań klinicznych Oceniana populacja: chorzy z rakiem gruczołu krokowego i przerzutami w kościach Oceniana interwencja: bisfosfoniany, denosumab, Ra-223, antagoniści receptora endoteliny 	<p>Włączono 3 badania dotyczące Ra-223, z czego w raporcie opisano badanie RCT II fazy <i>Nilsson 2007</i>, oraz badanie RCT III fazy <i>ALSYMPCA</i></p> <p>W badaniu I fazy (<i>Nilsson 2005</i>) oceniano dawkowanie Ra-223 niezgodne z ChPL Xofigo. W przeglądzie opisano również inne leki, których nie opisano w raporcie</p>	<p>Ra-223 vs placebo:</p> <p>Badanie II fazy (<i>Nilsson 2007</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS [tyg.]: 65,3 vs 46,4 mediana czasu do zdarzenia kostnego [tyg.]: 14 vs 11, NS zmiana stężenia PSA: -23,8% vs 44,9%, p = 0,003 odpowiedź PSA: 35% vs 18% <p>Badanie III fazy (<i>ALSYMPCA</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS [mies.]: 14,0 vs 11,2, HR = 0,69 (95% CI: 0,55; 0,87) w badaniu potwierdzono bezpieczeństwo i akceptowalny profil Ra-223; stosowanie leku wiązało się z niskim ryzykiem mielosupresji (neutropenia 3. lub 4. stopnia: 1,8% vs 0,8%) 	<p>Wysoka skuteczność kliniczna Ra-223 w porównaniu z placebo u chorych z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, ze zmianami w kościach, została potwierdzona w zakresie poprawy przeżycia i czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym. Stosowanie leku odznacza się dobrym profilem bezpieczeństwa</p>	<p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Mukherji 2014	Przegląd opcji terapeutycznych w leczeniu zaawansowanego raka gruczołu krokowego, ze szczególnym uwzględnieniem Ra-223	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny Oceniana populacja: rak gruczołu krokowego oporny na kastrację Oceniana interwencja: Ra-223, abirateron, enzalutamid, kabazytaksel, sipuleucel-T 	<p>Włączono 1 badanie RCT III fazy: <i>ASLYMPCA</i> (publikacja <i>Parker 2013, Nilsson 2014, Nilsson 2013</i>) i 1 badanie RCT II fazy: <i>Nilsson 2007, Nilsson 2013a <p>Pozostałe badania dotyczyły innej interwencji lub Ra-223 stosowanego niezgodnie ze wskazaniami ChPL Xofigo</p> </i></p>	<p>Ra-223 vs placebo:</p> <p><u>Badanie II fazy (<i>Nilsson 2007</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wykazano istotną poprawę aktywności ALP i wydłużenie czasu do progresji PSA, a także poprawę mediany OS w 2. roku obserwacji w grupie Ra-223 w porównaniu z grupą kontrolną <p><u>Badanie III fazy (<i>ALSYMPCA</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS (uaktualniona analiza) [mies.]: 14,9 vs 11,3, HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83), p < 0,001; istotne statystycznie różnice między grupami potwierdzono w podgrupach chorych mediana czasu do pierwszego zdarzenia kostnego [mies.]: 15,6 vs 9,8, HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,82), p < 0,001 AEs: ogółem: 93% vs 96%; 3. lub 4. stopnia: 56% vs 62% trombocytopenia 3-4. stopnia: 6% vs 2% neutropenia 3-4. stopnia: 3% vs 1% nie odnotowano zależności pomiędzy stosowaniem Ra-223 a ryzykiem wystąpienia istotnej klinicznie mielosupresji odnotowano 1 przypadek AE 5. stopnia możliwie związane z terapią Ra-223 AEs możliwie związane z Ra-223: biegunka: 25% vs 15%, IS 	<p>Rad-223 jest pierwszym emitującym cząstkę alfa, który wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego i poprawę jakości życia chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z przerzutami w kościach. Obecnie lek ten może stanowić opcję terapeutyczną u chorych z gorszym stanem sprawności i u tych, którzy mają przeciwwskazania do chemioterapii cytotoksycznej</p>	<p>Nie sprecyzowano informacji o źródłach finansowania badania; jeden z autorów zgłosił konflikt interesów</p>
Nachtnebel 2014	Opis mechanizmu działania i właściwości Ra-223, a także ocena efektywności klinicznej i ekonomicznej terapii tym lekiem u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu kro-	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań klinicznych Oceniana populacja: chorzy z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi zmianami w kościach, bez 	<p>Włączono 1 badanie RCT III fazy: <i>ALSYMPCA</i> (publikacja <i>Parker 2013, Nilsson 2013a</i>) i 1 badanie RCT II fazy: <i>Nilsson 2007, Nilsson 2013</i>), dotyczące</p>	<p>Ra-223 vs placebo:</p> <p><u>Badanie II fazy (<i>Nilsson 2007</i>):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana zmian aktywności ALP: -65,6% (95% CI: -69,5%; -57,7%) vs 9,3% (95% CI: 3,8%; 60,9%), p < 0,0001 mediana OS [tyg.]: 65,3 (95% CI: 48,7; NA) vs 46,4 (95% CI: 32,1; 77,4), p = 0,066 chorzy pozostający przy życiu w momencie 	<p>Ra-223 stanowi skuteczną opcję terapeutyczną, z dobrze tolerowanym profilem bezpieczeństwa, u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego,</p>	<p>Nie podano informacji o źródłach finansowania badania ani konflikcie interesów</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	<p>kowego, z objawowymi przerzutami w kościach, bez przerzutów do narządów trzewnych</p>	<p>przerzutów w narządach trzewnych</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Oceniana interwencja:</u> Ra-223 	<p>Ra-223</p> <p>Pozostałe badania dotyczyły Ra-223 stosowanego niezgodnie ze wskazaniami ChPL Xofigo</p>	<p>uaktualnionej analizy (po 2 latach): 30% vs 13%</p> <ul style="list-style-type: none"> nie odnotowano AEs związanych z leczeniem lub utrzymujących się długim okresie hematologicznych AEs mediana czasu do pierwszego zdarzenia kostnego [tyg.]: 14 vs 11, $p = 0,257$ SAEs (liczba przyp.): 12 (u 8 chorych) vs 19 <p><u>Badanie III fazy (ALSYMPCA):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS (uaktualniona analiza) [mies.]: 14,9 vs 11,3, HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83), $p < 0,001$; istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano w podgrupach chorych czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego: HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,83), $p < 0,001$ mediana czasu do zwiększenia aktywności ALP [mies.]: 7,4 vs 3,8, HR = 0,17 (95% CI: 0,13; 0,22), $p < 0,001$ czas do progresji PSA: HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77), $p < 0,001$ mediana czasu do pogorszenia jakości życia w ocenie FACT-P [mies.]: 6,3 vs 5,6, HR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,94), $p = 0,015$ najczęstsze AEs związane z leczeniem: ból kości (50% vs 62%), nudności (36% vs 35%), niedokrwistość (31% vs 31%) SAEs: 47% vs 60% przerwanie leczenia z powodu AEs: 16% vs 21% zgony: 55% vs 63% 	<p>z obecnymi zmianami w obrębie układu kostnego i bez zmian w narządach trzewnych. Terapia tym lekiem w porównaniu do standardu opieki klinicznej (ang. <i>standard of care</i>) prowadzi między innymi do wydłużenia przeżycia całkowitego, a także czasu wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego i progresji choroby w ocenie PSA oraz ALP. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z podawaniem Ra-223 jest ból kości, nudności i niedokrwistość</p>	

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Seal 2013	Przegląd leków stosowanych w terapii opornego na kastrację, przerzutowego raka gruczołu krokowego, ze zmianami w kościach, z uwzględnieniem ich wpływu na przeżycie pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań klinicznych Oceniana populacja: oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, z przerzutami w kościach Oceniana interwencja: szereg leków stosowanych w hormonoterapii, chemioterapii, immunoterapii, leki ukierunkowane na leczenie przerzutów kostnych (w tym Ra-223) 	<p>Włączono 4 badania dotyczące Ra-223, z czego w raporcie opisano badanie RCT II fazy <i>Nilsson 2007</i>, oraz badanie RCT III fazy <i>ALSYMPCA</i> (doniesienia <i>Parker 2012^A</i> i <i>Sartor 2012^S</i>)</p> <p>Pozostałe badania (<i>Nilsson 2010</i>, <i>Parker 2010</i>) dotyczące Ra-223 oceniały dawkę leku niezgodną z ChPL Xofigo lub porównywały różne dawki Ra-223. W przeglądzie opisano również inne leki, które nie zostały uwzględnione w raporcie</p>	<p>Ra-223 vs placebo:</p> <p>Badanie II fazy (<i>Nilsson 2007</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana zmian stężenia ALP: -65,6% (95% CI: -69,5%; -57,7%) vs 9,3% (95% CI: 3,8%; 60,9%), $p < 0,0001$ mediana TSRE [tyg.]: 14 vs 11, HR = 1,75 (95% CI: 0,96; 3,19), $p = 0,065$ <p>Badanie III fazy (<i>ALSYMPCA</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS [mies.]: uaktualniona analiza: 14,9 vs 11,3, HR = 0,695, $p = 0,00007$; wynik potwierdzono w podgrupach chorych, w tym u leczonych wcześniej docetaxelem mediana TSRE [mies.]: 12,2 vs 6,7, HR = 0,64 (95% CI: 0,52; 0,78), $p < 0,0001$ czas do pogorszenia sprawności ECOG: HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,85), $p = 0,0003$ mediana TSRE [mies.]: 12,2 vs 6,7, HR = 0,64 (95% CI: 0,52; 0,78), $p < 0,0001$ AEs w grupie Ra-223: ogółem: ból kości (50%), nudności (34,6%), biegunka (25%), niedokrwistość (31%); 3. lub 4. stopnia: ból kości (21%), niedokrwistość (13%), trombocytopenia (6%), neutropenia (2%), nudności (2%), biegunka (2%), wymioty (2%) przerwanie leczenia z powodu AE: 17% nie odnotowano znaczących przypadków mielosupresji 	<p>Ra-223 jest nowym lekiem w terapii przerzutów kostnych u chorych z rakiem gruczołu krokowego i wykazuje skuteczność kliniczną w poprawie przeżycia całkowitego i czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego, przy równoczesnej poprawie jakości życia i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa</p>	<p>Badanie było finansowane przez Bayer HealthCare Pharmaceuticals; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>
Shirley 2014	Ocena efektywności klinicznej terapii Ra-223 u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań klinicznych Oceniana populacja: oporny na kastrację rak gruczołu krokowego, z przerzutami 	<p>Włączono 1 badanie RCT III fazy: <i>ALSYMPCA</i> (publikacja <i>Parker 2013</i>, doniesienia <i>Nilsson 2013</i>, <i>Parker 2011</i>, <i>Parker 2011a</i>, <i>Tomblyn</i>)</p>	<p>Ra-223 vs placebo</p> <p>Badanie III fazy (<i>ALSYMPCA</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS (uaktualniona analiza) [mies.]: 14,9 vs 11,3 HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83), $p < 0,001$; istotne statystycznie różnice między grupami odnotowano w większości 	<p>Ra-223 jest emiterym cząstek alfa, który wydłuża przeżycie całkowite pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu</p>	<p>Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy nie podali informacji o kon-</p>

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	przerzutami w kościach, a także opis właściwości farmakologicznych leku	w kościach • <u>Oceniana interwencja:</u> Ra-223	2013, Vogelzang 2013a) i 1 badanie RCT II fazy: Nilsson 2007, dotyczące Ra-223 Pozostałe badania dotyczyły Ra-223 stosowanego niezgodnie ze wskazaniami ChPL Xofigo	podgrup chorych, z wyjątkiem pacjentów z aktywnością ALP < 220 U/l • mediana czasu do pierwszego zdarzenia kostnego [mies.]: 15,6 vs 9,8, HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,83), p < 0,001 • wystąpienie ucisku kręgosłupa: RR = 48% HR = 0,52 (95% CI: 0,29; 0,93), p = 0,025 • konieczność wykonania zabiegu EBRT: RR = 33%, HR = 0,67 (95% CI: 0,53; 0,85), p = 0,001 • czas do progresji stężenia PSA [mies.]: 3,6 vs 3,4, HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77), p < 0,001 • odpowiedź wg PSA: 16% vs 6%, p < 0,001 • czas do zwiększenia aktywności ALP [mies.]: 7,4 vs 3,8, HR = 0,17 (95% CI: 0,13; 0,22), p < 0,001 • odpowiedź wg ALP: 47% vs 3%, p < 0,001 • normalizacja aktywności ALP: 34% vs 1%, p < 0,001 • mediana czasu do użycia opioidów [mies.]: HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,85), p = 0,002 • zastosowanie opioidów: 36% vs 50%, IS • istotna klinicznie poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem w ocenie FACT-P: 25% vs 16%, p = 0,02 • AEs: ogółem: 93% vs 96%; 3 lub 4. stopnia: 56% vs 62% • przerwanie leczenia: 16% vs 21% • najczęstsze AEs: hematologiczne i zaburzenia układu pokarmowego (głównie o łagodnym nasileniu) • ból kości: 50% vs 62%, IS • trombocytopenia 3-4. stopnia: 6% vs 2% • niedokrwistość 3-4. stopnia: 13% vs 13%	krokowego, z przerzutami w kościach, a także opóźnia wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego. Terapia tym lekiem poprawia również jakości życia pacjentów oraz odznacza się dobrym profilem bezpieczeństwa	flikcie interesów

Nazwa badania	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Tuncer 2014	Opis właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz podsumowanie danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Ra-223 w przerzutowym raku gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> Przegląd systematyczny badań klinicznych Oceniana populacja: przerzutowy rak gruczołu krokowego oporny na kastrację Oceniana interwencja: Ra-223 	<p>Włączono 1 badanie RCT III fazy: <i>ASLYMPCA</i> (publikacja <i>Parker 2013</i>) i 1 badanie RCT II fazy: <i>Nilsson 2007</i> dotyczące Ra-223</p> <p>Pozostałe badania dotyczyły Ra-223 stosowanego niezgodnie ze wskazaniami ChPL Xofigo</p>	<p>Ra-223 vs placebo:</p> <p>Badanie II fazy (<i>Nilsson 2007</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> wykazano istotną poprawę aktywności ALP i wydłużenie czasu do progresji PSA, a także poprawę mediany OS w 2. roku obserwacji w grupie Ra-223 w porównaniu z grupą kontrolną terapia Ra-223 charakteryzowała się akceptowanym profilem bezpieczeństwa <p>Badanie III fazy (<i>ALSYMPCA</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> mediana OS (uaktualniona analiza): 14,9 vs 11,3, HR = 0,7, p < 0,001 mediana czasu do wystąpienia zdarzenia kostnego [mies.]: mediana: 15,6 vs 9,8, p < 0,001 czas do zwiększenia aktywności ALP: HR = 0,64, p < 0,001 poprawia wyniku kwestionariusza FACT-P: 25% vs 16%, p = 0,02 terapia Ra-223 była dobrze tolerowana AEs (ogółem i 3-4. stopnia) i SAEs występowały rzadziej w grupie Ra-223 w porównaniu z grupą kontrolną nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania hematologicznych AEs niedokrwistość 3-4. stopnia: 13% vs 13% trombocytopenia 3-4. stopnia: 6% vs 2% neutropenia 3-4. stopnia: 3% vs 1% 	<p>Ra-223 jest pierwszym emitерem cząstek alfa zatwierdzonym w leczeniu raka gruczołu krokowego, z przerzutami do kości. Lek ten wykazuje skuteczność w poprawie przeżycia całkowitego, czasu do wystąpienia zdarzenia kostnego, progresji biochemicznej i jakości życia, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa</p>	<p>Nie sprecyzowano informacji o źródłach finansowania badania; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>

^ w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Parker 2013*;
 ^^ w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Nilsson 2013a*;
 \$ w niniejszym raporcie włączono publikację pełnotekstową *Sartor 2014*;
 RR redukcja ryzyka (ang. *risk reduction*);
 EBRT radioterapia zewnętrzną (z ang. *external beam radiotherapy*).

Powyższe przeglądy systematyczne potwierdziły czułość strategii zastosowanej w raporcie. Włączano w nich badania z randomizacją uwzględnione w niniejszej analizie – próbę II fazy: *Nilsson 2007* (w zależności od opracowania opisywaną w publikacji *Nilsson 2007* i dodatkowej *Nilsson 2013a* prezentującej wyniki uaktualnionej analizy przeżycia całkowitego), oraz badanie III fazy: *ALSYMPCA*, które opisywano w publikacji *Parker 2013* (lub w postaci abstraktu doniesienia konferencyjnego *Parker 2012* w przeglądach i *Agarwal 2012* i *Seal 2013*); w poszczególnych przeglądach włączano również doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe dane do tego badania. Ponadto w większości przeglądów znalazły się próby kliniczne I i II fazy, oceniające dawkowanie Ra-223 niezgodne z *ChPL Xofigo 2014* lub ukierunkowane na określenie optymalnej dawki tego leku: *Carrasquillo 2010*, *Nilsson 2005*, *Nilsson 2012*, *Parker 2013b* (nieuwzględnione przez autorów raportu).

Autorzy opracowań wtórnych wyniki obu badań dotyczących Ra-223 przedstawili w sposób opisowy, zgodny z publikacjami źródłowymi tych prób klinicznych i na ich podstawie wnioskowali o większej skuteczności klinicznej Ra-223 w porównaniu z placebo, potwierdzonej istotnie dłuższym przeżyciem całkowitym i dłuższym czasem do manifestacji pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym u chorych otrzymujących ten lek (zwracano uwagę na redukcję ryzyka wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego i patologicznych złamań kości w *ALSYMPCA*). W dwóch przeglądach (*Harrison 2013*, *Seal 2013*) sygnalizowano przy tym, że efekt poprawy przeżycia wynikający z zastosowania Ra-223 jest obserwowany u chorych leczonych uprzednio docetakselem (którzy stanowili podgrupę populacji badania *ALSYMPCA*). Ponadto stosowanie Ra-223 wiązało się z lepszymi wynikami oceny stężenia ALP i PSA, markerów istotnych z punktu widzenia przebiegu choroby. Iniekcje ocenianego radiofarmaceutyku w porównaniu z placebo prowadziły do znamiennej redukcji stężenia tych parametrów, poprawiając tym samym odpowiedź na leczenie i wydłużając czas do progresji choroby w ocenie biochemicznej (głównie w badaniu III fazy). Korzyścią wynikającą ze stosowania tego leku była również poprawa jakości życia pacjentów.

Profil bezpieczeństwa Ra-223 w porównaniu do placebo był akceptowalny i dobrze tolerowany. Częstość występowania działań niepożądanych (ogółem i w 3. lub 4. stopniu nasilenia) i ciężkich (*serious*) działań niepożądanych była mniejsza wg grupie Ra-223 niż w grupie kontrolnej (wyniki z badania *ALSYMPCA*). Stosowanie tego leku wiązało się z niewielkim odsetkiem chorych przerywających leczenie, który był porównywalny w stosunku do odsetka takich pacjentów w grupie kontrolnej. W profilu bezpieczeństwa Ra-223 dominowały działania niepożądane związane z układem pokarmowym, takie jak nudności, wymioty, biegunka i zaparcia (jedynie te istotne występowały istotnie częściej w grupie Ra-223 vs placebo), a ryzyko wystąpienia mielosupresji czy hematologicznych działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia było niewielkie.

1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (wyszukiwanie do dnia 15 września 2014 r.) w analizowanych bazach danych uzyskano łącznie 582 trafienia: 138 w bazie Pubmed, 427 w bazie Embase oraz 17 w bazie Cochrane. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 106 duplikatów, które usunięto z analizy – pozostałe 476 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. W wyniku analizy tytułów oraz streszczeń wykluczono łącznie 469 publikacji. Wśród nich znalazło się 89 doniesień konferencyjnych, 364 publikacje będące opracowaniami wtórnymi lub pracami poglądowymi, 2 publikacje oceniające nieprawidłową interwencję, 11 opisujących nieprawidłową metodykę oraz 3 publikacje w języku nie uwzględnianym w niniejszej analizie (innym niż polski, angielski, francuski lub niemiecki).

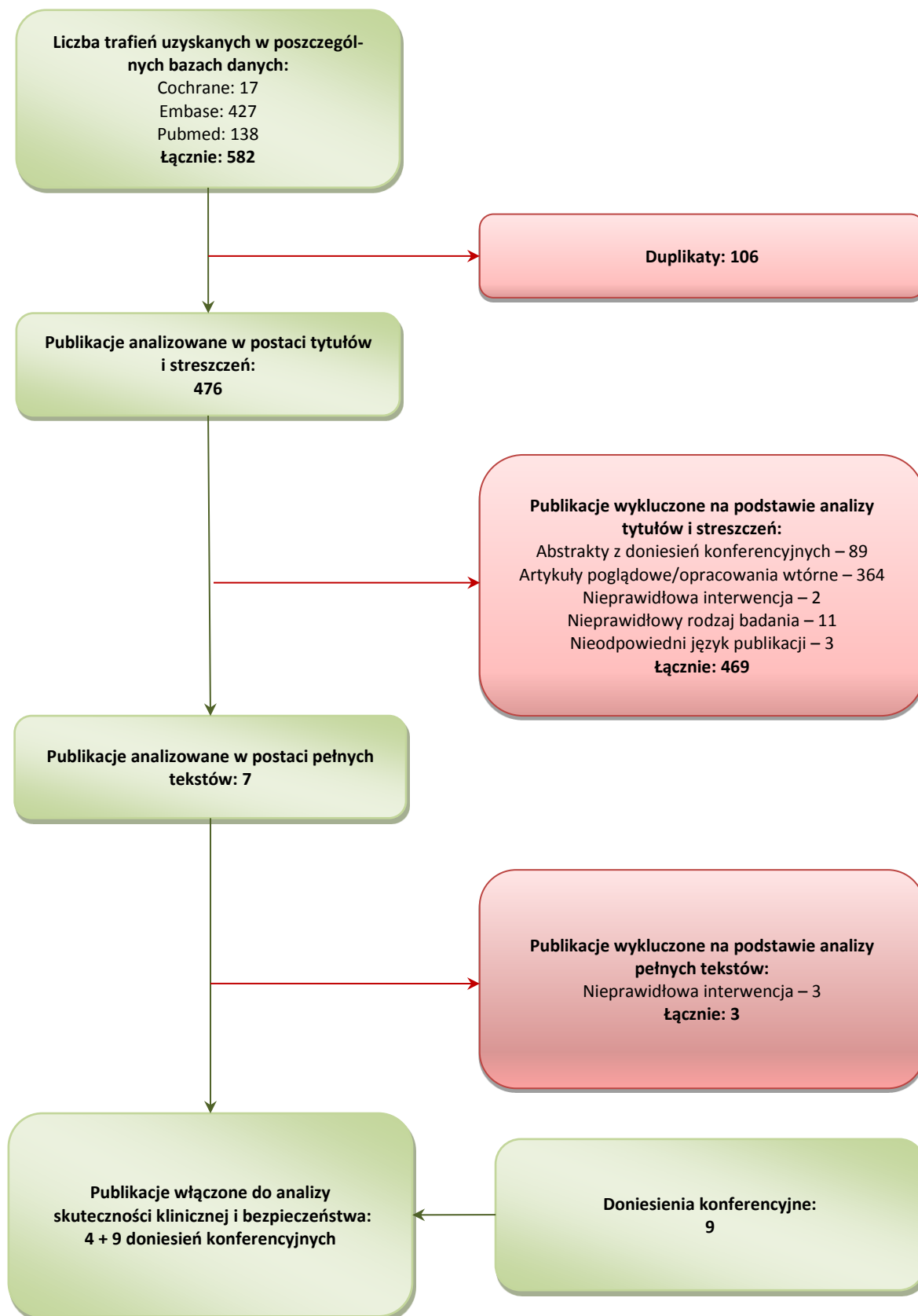
Ostatecznie do analizy pełnych tekstów wybrano 7 publikacji, wśród których 3 prezentowały nieodpowiednią interwencję i zostały wykluczone z analizy. Publikacje te wraz z dokładnym opisem przyczyny wykluczenia zebrano w tabeli znajdującej się w załączniku do niniejszej analizy (rozdział 3.4.).

Pozostałe cztery publikacje włączono do niniejszej analizy. Dwie z nich opisywały duże badanie RCT III fazy porównujące Ra-223 z placebo: *ALSYMPCA* – publikacja główna *Parker 2013* i dodatkowa *Sartor 2014*, w której przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny zdarzeń kosztnych. Pozostałe dwie pozostałe publikacji opisywały próbę *Nilsson 2007* (publikacja *Nilsson 2007* oraz publikacja *Nilsson 2013a* prezentująca wyniki badania z dwuletniego okresu obserwacji). Badanie to było zbliżone pod względem metodyki do próby *ALSYMPCA*, ale ze względu na odmienne dawkowanie Ra-223 (zaplanowano 4 iniekcje w porównaniu z zalecanymi 6 iniekcjami w *ChPL Xofigo 2014*) zostało opisane osobno, gdyż ze względu na niższą niż zalecana liczbę iniekcji Ra-223 wyniki mogą obarczone być ograniczeniami, a skuteczność kliniczna Ra-223 niedoszacowana. Dodatkowo w wyniku przeglądu doniesień konferencyjnych zidentyfikowano 9 abstraktów, przedstawiających dodatkowe bądź zaktualizowane dane dla badania *ALSYMPCA*: *Heinrich 2014*, *Michalski 2013*, *Michalski 2014*, *Nilsson 2013*, *Nilsson 2014*, *Parker 2013a*, *Sartor 2013*, *Vogelzang 2013* oraz *Wiechno 2013*. Zostały one uwzględnione w niniejszej analizie.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z abirateronem w populacji chorych z progresją choroby po leczeniu docetakselem, przeprowadzono więc dodatkowe wyszukiwanie mające na celu identyfikację badań umożliwiających porównanie pośrednie tych dwóch leków przez wspólny komparator (placebo). Szczegóły tego wyszukiwania zamieszczono w załączniku do niniejszej analizy (rozdziały 3.1. , 3.5. , 3.8.).

Stopień zgodności pomiędzy analitykami przeprowadzającymi proces wyszukiwania był wysoki (współczynnik kappa = 0,9). Wyniki wyszukiwania przedstawiono dodatkowo na diagramie poniżej.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



1.5. Ra-223 vs placebo – badania z randomizacją

1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną próbę kliniczną spełniającą kryteria włączenia – *ALSYMPCA*, opisaną w publikacji *Parker 2013*. Było to wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania Ra-223 (Xofigo) w porównaniu do placebo. Dodatkowo odnaleziono 9 doniesień konferencyjnych, prezentujących uaktualnione bądź dodatkowe dane do badania *ALSYMPCA*: *Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Nilsson 2014, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013* oraz *Wiechno 2013*. Szczegóły odnośnie metodyki zastosowanej w analizowanym badaniu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności (*ALSYMPCA*).

Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
hipoteza wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2;B2;W1)	3 lata ¹	Tak	614 vs 307 (Ra-223 vs PBO)	analiza skuteczności: populacja ITT analiza bezpieczeństwa: populacja bezpieczeństwa ²	136 (19 krajów)	Algeta i Bayer HealthCare Pharmaceuticals

¹ chorych włączono do badania w okresie od czerwca 2008 do lutego 2011, planowany okres obserwacji wynosił 3 lata, jednak nie podano informacji o medianie okresu obserwacji dla analizowanej grupy;

² populację w której oceniano bezpieczeństwo stanowili chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę przypisaną interwencji: 600 vs 301 chorych, Ra-223 vs placebo.

W badaniu *ALSYMPCA* oceniano hipotezę wyższości (ang. *superiority*) Ra-223 nad placebo, zakładając 3 letni okres obserwacji. Badanie było dużą (921 pacjentów) próbą przeprowadzoną w 136 ośrodkach umieszczonych w 19 różnych krajach, w tym również w Polsce (ośrodki w 7 miastach). Badanie było sponsorowane przez firmy Algeta oraz Bayer Health Care Pharmaceuticals.

Próba *ALSYMPCA* była badaniem bardzo dobrej jakości – uzyskała maksymalne 5 punktów w skali Jadad. Szczegóły oceny według tego systemu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wynik oceny jakości badania *ALSYMPCA* według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
Tak	Randomizacja w stosunku 2:1 ze stratyfikacją pod względem wcześniejszego użycia docetakselu, wyjściowej aktywności fosfatazy alkalicznej (< 200 IU/l vs ≥ 220 IU/l) oraz aktualnego użycia bisfosfonianów (obecne vs brak)	Tak	Podwójne zaślepienie utrzymywane za pomocą placebo	Tak

Opisywane badanie było poprawnie przeprowadzoną próbą z randomizacją, w której zastosowano podwójne zaślepienie utrzymywane przy pomocy placebo podawanego w postaci identycznej, co stosowana interwencja. Randomizację wykonano w stosunku 2:1, wprowadzając stratyfikację pod względem wcześniejszego użycia docetakselu (obecne vs brak), wyjściowej aktywności fosfatazy alkalicznej (< 200 IU/l vs ≥ 200 IU/l) oraz aktualnego użycia bisfosfonianów (obecne vs brak).

W badaniu *ALSYMPCA* autorzy przedstawili przeptyw chorych podczas założonego okresu obserwacji – szczegóły odnośnie dyspozycji pacjentów podczas określonych etapów badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przeptyw chorych w badaniu *ALSYMPCA*.

	Interwencja	Kontrola	Łącznie
Włączeni do badania	614	307	921
Chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)	614 (100%)	307 (100%)	921 (100%)
Chorzy wycofani z badania przed otrzymaniem pierwszej dawki leku	15 (2%)	5 (2%)	20 ¹ (2%)
Chorzy otrzymujący leczenie ²	599 (98%)	302 (98%)	901 (98%)
Chorzy którzy zakończyli leczenie ³	225 (37%)	162 (53%)	367 (42%)
Chorzy którzy przedwcześnie zakończyli badanie (wycofanie przed upływem 3-letniego okresu obserwacji)	370 (60%)	212 (69%)	582 (63%)

¹ w przypadku dwóch chorych wycofanych przed otrzymaniem leczenia nie było informacji o dokładnej dacie wycofania z leczenia;
² ponieważ jeden chory przydzielony do grupy placebo otrzymał w tygodniu 0 przypadkowo Ra-223, został w analizie skuteczności uwzględniony w grupie placebo, natomiast w analizie bezpieczeństwa – w grupie interwencji, z tego powodu populacja w której oceniano bezpieczeństwo liczyła 600 vs 301 pacjentów;
³ pacjenci którzy zakończyli leczenie, ale pozostali pod obserwacją nie byli uznawani za chorych którzy przedwcześnie zakończyli badanie.

Wszyscy chorzy, którzy zostali włączeni do badania (n = 921) zostali poddani randomizacji: 614 przydzielono do grupy interwencji, natomiast 307 do grupy kontrolnej – chorzy ci stanowili populację ITT, w której wykonano ocenę skuteczności klinicznej. Spośród wszystkich chorych poddanych randomizacji, 20 (2%) nie otrzymało przepisanej interwencji: 15 (2%) w grupie interwencji oraz 5 (2%) w grupie kontrolnej – zaznaczyć należy, że jeden pacjent przypisany do grupy placebo otrzymał w tygodniu 0 omyłkowo Ra-223 – chory ten został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa w grupie interwencji, dlatego populacja bezpieczeństwa (z założenia wykonywana u chorych otrzymujących przynajmniej 1 dawkę leku) liczyła 600 chorych w grupie interwencji oraz 301 w grupie placebo. Spośród leczonych chorych, w okresie obserwacji terapię zakończyło ogółem 367 (42%) chorych; było to 225 (37%) chorych w grupie interwencji oraz 162 (53%). Natomiast 582 (63%) chorych przedwcześnie zakończyło badanie przed upływem 3-letniego okresu obserwacji – w grupie interwencji było to 370 (60%) chorych, natomiast w grupie kontrolnej 212 (69%) chorych.

W próbie *ALSYMPCA* założono, że należy włączyć około 900 chorych by wykryć z 90% mocą statystyczną hazard względny zgonu w danym punkcie czasowym na poziomie 0,76 (interwencja vs kontrola) przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ (dla testu dwustronnego). Ostateczną analizę przeżycia całkowitego zamierzano wykonać po odnotowaniu 640 zgonów, natomiast analizę wstępną (*interim*) po odnotowaniu 50% tej liczby zgonów (320). Różnice pomiędzy grupami oceniano z uwzględnieniem metody O'Brien-Fleminga, co pozwoliło na przerwanie badania w przypadku stwierdzenia istotnej różnicy w przeżyciu pomiędzy analizowanymi grupami. W oparciu o rzeczywistą liczbę zgonów odnotowanych w momencie przeprowadzenia analizy *interim* (314 przypadków) ustalono, że do wczesnego zakończenia badania potrzeba wykazać różnicę w przeżyciu pomiędzy grupami o istotności rzędu $p = 0,0028$ lub mniejszej. Wyniki analizy *interim* były nadzorowane przez niezależną komisję, która uznała za zasadne przerwanie badania i przejście chorych z placebo na Ra-223 (*cross-over*). W badaniu *ALSYMPCA* przedstawiono wyniki odnotowane w momencie analizy *interim*, jak również wyniki uaktualnionej analizy wykonanej w momencie odnotowania 528 zgonów, zanim chorzy z grupy placebo otrzymali Ra-223.

1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *ALSYMPCA* uwzględniono chorych z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, z progresją choroby, u których występowały objawowe przerzuty do kości (dwa lub więcej), a nie stwierdzono przerzutów do narządów trzewnych. Ponadto, chorzy powinni otrzymywać najlepszą standardową opiekę (BSC), a wcześniej przejść terapię docetakselem albo spełnić warunki braku takiego leczenia: stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem, odmowa takiego leczenia lub brak dostępności docetakselu. Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych w analizowanym badaniu przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 z placebo, badanie *ALSYMPCA*.

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację¹, z progresją choroby (wyściowe stężenie PSA ≥ 5 ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA [dwa kolejne zwiększenia stężenia PSA powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej]) ≥ 2 przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem zewnętrzną radioterapią (EBRT) wymaganym przy 	<ul style="list-style-type: none"> nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi obecność przerzutów do narządów trzewnych (lub obecność takich przerzutów w wywiadzie) wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat zaburzenia czynności układu krwiotwórczego, wątroby lub nerek

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
	<ul style="list-style-type: none"> bólu kości związanym z nowotworem w ciągu uprzednich 12 tygodni brak przerzutów do narządów trzewnych zastosowanie najlepszej standardowej opieki (BSC, z ang. <i>best supportive care</i>) brak intencji zastosowania chemioterapii cytotoksycznej w najbliższych 6 miesiącach 	
Wcześniejsze leczenie	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze leczenie docetakselem stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem lub odmowa takiego leczenia, lub brak leczenia docetakselem z powodu jego niedostępności 	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie, lub utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii radioterapia połowy ciała ogólnoustrojowa radioterapia z wykorzystaniem preparatów radioizotopowych w ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie przetoczenie krwi lub użycie środków stymulujących erytropoetynę na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania terapia z zastosowaniem Ra-223
Parametry laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> stężenie Hb $\geq 10,0$ g/dl całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ GGN aktywność ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN stężenie albuminy > 25 g/l 	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat stopień sprawności ECOG 0-2 przewidywana dalsza długość życia ≥ 6 miesięcy odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek 	-

1 oporność na kastrację definiowano jako stężenie testosteronu w osoczu ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,7$ nmol/l) po obustronnej orchiektomii, lub w trakcie hormonalnej ablacji przy pomocy agonistów LHRH lub fosforanu poliestradiolu.

1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane, najważniejsze charakterystyki wyjściowe chorych uwzględnionych w badaniu ALSYMPCA. Autorzy zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne chorych były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Charakterystyka wyjściowa		Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)
Wiek; mediana (zakres) [lata]		71 (49-90)	71 (44-94)
Pacjenci rasy białej; n (%)		575 (94%)	290 (94%)
Wcześniejsze użycie docetakselu; n (%)	Tak	352 (57%)	174 (57%)
	Nie	262 (43%)	133 (43%)
Aktualne użycie bisfosfoniaków; n (%)	Tak	250 (41%)	124 (40%)
	Nie	364 (59%)	183 (60%)

Charakterystyka wyjściowa		Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)
ECOG; n (%)	0	165 (27%)	78 (25%)
	1	371 (60%)	187 (61%)
	≥2	77 (13%)	41 (13%)
Rozprzestrzenienie choroby (przerzuty do kości); n (%)	< 6 przerzutów	100 (16%)	38 (12%)
	6-20 przerzutów	262 (43%)	147 (48%)
	> 20 przerzutów	195 (32%)	91 (30%)
	superskan ¹	54 (9%)	30 (10%)
Stopień bólu wg WHO; n (%)	1	257 (42%)	137 (45%)
	2	151 (25%)	78 (25%)
	3	194 (32%)	90 (29%)

¹ skan kości wykazujący szerokie, intensywne pochłanianie środka kontrastowego przez szkielet bez aktywności tła (tkanek miękkich) oraz aktywności nerek (brak wydalania środka kontrastowego).

W badaniu uwzględniono głównie starszych pacjentów – mediana wieku wyniosła 71 lat, a zakres wiekowy wynosił od 44 do 94 lat. Większość chorych (94%) stanowili pacjenci rasy białej. Ponad połowa (57%) otrzymywała wcześniej docetaksel, a około 40% stosowało aktualnie bisfosfoniany. Większość (około 87%) chorych miała bardzo dobry lub dobry stopień sprawności wg ECOG (ocena 0 lub 1) oraz niski lub umiarkowany stopień bólu wg skali WHO (około 68%). U włączonych chorych najczęściej obserwowano 6-20 przerzutów do kości (u około 46% chorych), nieco rzadziej > 20 przerzutów (około 31% chorych). Intensywne pochłanianie środka kontrastowego przez układ kostny, świadczące o wielu rozsiażonych ogniskach przerzutów (tzw. superskan) odnotowano jedynie u 9% chorych.

1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Chorzy uczestniczący w badaniu *ALSYMPCA* otrzymywali Ra-223 zgodnie z zalecanym dawkowaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Xofigo (*ChPL Xofigo 2014*) – lek ten stosowano w 6 iniekcjach podawanych co 4 tygodnie, w dawce 50 kBq/kg masy ciała. Grupa kontrolna składała się z chorych otrzymujących placebo, podawane w taki sam sposób i w takiej samej postaci. Chorzy uczestniczący w badaniu objęci byli również standardową opieką medyczną, obejmującą lokalną zewnętrzną radioterapię, leczenie glikokortykosteroidami, lekami antyandrogenowymi, ketokonazolem oraz estrogenami. Pacjenci uwzględnieni w badaniu nie mogli otrzymywać chemioterapii, radioterapii obejmującej połowę ciała oraz systemowego leczenia preparatami radioizotopowymi podczas otrzymywania iniekcji leku oraz do 4 tygodni po podaniu ostatniej dawki. Szczegóły dotyczące interwencji stosowanych w badaniu *ALSYMPCA* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
6 iniekcji dożylnych radu 223 (produkt Xofigo) w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tygodni	placebo dopasowane pod względem częstości i sposobu dawkowania do interwencji	<ul style="list-style-type: none"> standardowa opieka medyczna stosowana w każdym ośrodku (np. lokalna zewnętrzna radioterapia, leczenie glikokortykoidami, lekami antyandrogenowymi, ketokonazol, estrogeny takie jak dietylstilbestrol lub estramustyna) zabroniono stosowania chemioterapii, zewnętrznej radioterapii połowy ciała oraz systemowego leczenia preparatami radioizotopowymi, w okresie od pierwszej iniekcji leku w ramach badania, do 4 tygodni po iniekcji ostatniej dawki leku

1.5.4. Skuteczność kliniczna

Głównym punktem końcowym ocenianym w ramach badania *ASYMPCA* było przeżycie całkowite, natomiast dodatkowymi punktami końcowymi były: ocena czasu do wystąpienia pierwszych objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym, czasu do zwiększenia aktywności ALP oraz wzrostu stężenia PSA, ocena czasu do pierwszego użycia opioidów oraz jakość życia. Wszystkie obliczenia wykonano dla populacji ITT, chyba że zaznaczono inaczej.

W momencie powstania głównej publikacji do badania (*Parker 2013*), 532/921 (58%) chorych otrzymało wszystkie 6 dawek przewidzianych w ramach badania: 387 (63%) w grupie Ra-223 oraz 145 (47%) w grupie placebo. Mediana liczby otrzymanych iniekcji wyniosła 6 w grupie interwencji oraz 5 w grupie kontrolnej.

1.5.4.1. Przeżycie całkowite

Ocena przeżycia całkowitego (OS) w badaniu *ALSYMPCA* była głównym punktem końcowym tej próby klinicznej, a przeżycie zostało zdefiniowane jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Autorzy przedstawili wyniki założonej analizy *interim* wykonanej po odnotowaniu 314 zgonów (w wyniku której nastąpiła decyzja o wczesnym przerwaniu leczenia i przejściu chorych z grupy placebo na leczenie Ra-223), oraz wyniki uaktualnionej analizy wykonanej po odnotowaniu 528 zgonów (w momencie gdy pacjenci z grupy placebo nie otrzymali jeszcze pierwszej dawki Ra-223). Analiza *interim* została wykonana dla populacji liczącej 809 chorych (541 vs 268). Wyniki tych dwóch analiz zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przeżycie całkowite; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Parametr	mediana OS [miesiące]		Liczba zdarzeń (%)		HR (95% CI); p
	Ra-223	PBO	Ra-223	PBO	
Analiza <i>interim</i>	14,0	11,2	191/541 (35%)	123/268 (46%)	0,70 (0,55; 0,88); p = 0,002
Uaktualniona analiza	14,9	11,3	333/614 (54%)	195/307 (64%)	0,70 (0,58; 0,83); p < 0,001

W analizie *interim* odnotowano znamienne dłuższe przeżycie całkowite chorych leczonych Ra-223 w porównaniu do grupy placebo: mediany OS wyniosły w tych grupach odpowiednio 14,0 vs 11,2 miesiąca. Prawdopodobieństwo zgonu chorego w danym czasie było mniejsze o 30% w przypadku zastosowania Ra-223 w porównaniu do placebo, HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,88), p = 0,002. Ponieważ poziom istotności statystycznej dla tej oceny wskazywał na znamienne wyniki po uwzględnieniu kryteriów O’Briana-Fleminga, niezależna komisja podjęła decyzję o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z placebo na Ra-223.

W uaktualnionej analizie danych potwierdzono wyniki wcześniejszej analizy *interim* – czas przeżycia był dłuższy u chorych otrzymujących Ra-223, a ryzyko zgonu w danym czasie znamienne (p < 0,001) mniejsze w porównaniu do grupy placebo, HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83).

Autorzy badania ALSYMPCA przeprowadzili również szereg analiz przeżycia całkowitego w wyróżnionych podgrupach na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów, takich jak wyjściowa aktywność ALP, aktualne użycie bisfosfonianów, wcześniejsze zastosowanie docetakselu, status ECOG, rozprzestrzenienie choroby (liczba przerzutów do kości) czy użycie opioidów. Wyniki tych analiz zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 12. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Wyróżniona podgrupa	Analiza <i>interim</i>			Uaktualniona analiza		
	mediana OS [miesiące]		HR (95% CI); p	mediana OS [miesiące]		HR (95% CI); p
	Ra-223	PBO		Ra-223	PBO	
Wszyscy pacjenci	14,0 (n = 541)	11,2 (n = 268)	0,70 (0,55; 0,88); IS	14,9 (N = 614)	11,3 (N = 307)	0,70 (0,58; 0,83); IS
Wyjściowa aktywność ALP	< 200 U/l (n = 305)	13,5 (n = 147)	0,69 (0,50; 0,96); IS	17,0 (n = 348)	15,8 (n = 169)	0,82 (0,64; 1,07); NS
	≥ 220 U/l (n = 236)	8,7 (n = 121)	0,69 (0,50; 0,94); IS	11,4 (n = 266)	8,1 (n = 138)	0,62 (0,49; 0,79); IS
Aktualne użycie bisfosfonianów	Tak (n = 220)	11,2 (n = 111)	0,58 (0,40; 0,85); IS	15,3 (n = 250)	11,5 (n = 124)	0,70 (0,52; 0,93); IS
	Nie (n = 321)	11,1 (n = 157)	0,75 (0,57; 1,00); NS	14,5 (n = 364)	11,0 (n = 183)	0,74 (0,59; 0,92); IS
Wcześniejsze użycie doce-	Tak (n = 314)	11,4 (n = 156)	0,76 (0,57; 1,01); NS	14,4 (n = 352)	11,3 (n = 174)	0,71 (0,56; 0,89); IS

Wyróżniona podgrupa	Analiza interim			Uaktualniona analiza			
	mediana OS [miesiące]		HR (95% CI); p	mediana OS [miesiące]		HR (95% CI); p	
	Ra-223	PBO		Ra-223	PBO		
takselu	Nie	15,8 (n = 227)	9,7 (n = 112)	0,61 (0,42; 0,88); IS	16,1 (n = 262)	11,5 (n = 133)	0,74 (0,56; 0,99); IS
ECOG	0 lub 1	14,7 (n = 467)	12,0 (n = 229)	0,69 (0,54; 0,89); IS	15,4 (n = 536)	11,9 (n = 265)	0,68 (0,56; 0,82); IS
	≥ 2	10,1 (n = 72)	7,9 (n = 38)	0,73 (0,40; 1,34); NS	10,0 (n = 77)	8,4 (n = 41)	0,82 (0,50; 1,35); NS
Rozprzestrzenie choroby (liczba przerzutów do kości)	< 6 przerzutów	NE (n = 88)	NE (n = 33)	0,81 (0,29; 2,24); NS	27,0 (n = 100)	NE (n = 38)	0,95 (0,46; 1,95); NS
	6-20 przerzutów	12,0 (n = 235)	11,4 (n = 129)	0,72 (0,51; 1,02); NS	13,7 (n = 262)	11,6 (n = 147)	0,71 (0,54; 0,92); IS
	> 20 przerzutów	12,3 (n = 169)	9,1 (n = 80)	0,64 (0,43; 0,95); IS	12,5 (n = 195)	9,1 (n = 91)	0,64 (0,47; 0,88); IS
	Superskan ¹	11,7 (n = 48)	11,8 (n = 26)	0,63 (0,28; 1,43); NS	11,3 (n = 54)	7,1 (n = 30)	0,71 (0,40; 1,27); NS
	≥ 6 przerzutów	-	-	0,68 (0,53; 0,87)*; p = 0,0023*	-	-	0,68 (0,56; 0,83)*; p < 0,0001*
Użycie opioidów	Tak	12,3 (n = 294)	8,8 (n = 142)	0,65 (0,49; 0,88); IS	13,9 (n = 345)	10,4 (n = 168)	0,68 (0,54; 0,86); IS
	Nie	15,9 (n = 247)	13,5 (n = 126)	0,78 (0,54; 1,14); NS	16,4 (n = 269)	12,8 (n = 139)	0,70 (0,52; 0,93); IS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ skan kości wykazujący szerokie, intensywne pochłanianie środka kontrastowego przez szkielet bez aktywności tła (tkanek miękkich) oraz aktywności nerek (brak wydalania środka kontrastowego);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

NE nie osiągnięto (ang. *not estimable*).

We wszystkich przeprowadzonych analizach uzyskano taki sam efekt jak w głównej analizie, czyli hazard względny dla zgonu w grupie interwencji wobec grupy kontroli wskazywał na korzyść Ra-223, jednak nie we wszystkich podgrupach efekt ten był znamieny statystycznie. W szczególności, nieistotne zarówno w analizie *interim*, jak i uaktualnionej analizie były hazardy względne obliczone w podgrupach chorych ze stopniem sprawności ECOG ≥ 2. oraz w podgrupie chorych wykazujących znaczne rozsianie choroby do kości (tzw. superskan), były to jednak grupy o małej liczebności i małej mocy statystycznej oceny. Wykonano również obliczenia własne (metaanaliza odwrotnych wariancji) hazardów względnych OS dla podgrupy chorych z 6 lub więcej przerzutami do kości, czyli podgrupy zgodnej z wnioskowanym programem lekowym. W obliczeniach tych wykazano, że stosowanie Ra-223 znamiennie zmniejszało ryzyko zgonu w takiej podgrupie chorych w porównaniu do placebo zarówno w analizie *interim*: HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87); p = 0,0023, jak i w uaktualnionej analizie: HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,83), p < 0,0001.

Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Wiechno 2013*, w którym przedstawiono wyniki oceny przeżycia całkowitego w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek – u chorych < 65. roku życia oraz u chorych ≥ 65. roku życia, oraz doniesienie *Sartor 2013*, gdzie wprowadzono kilka podgrup wyróżnionych pod względem wieku. Wyniki dla tych podgrup zestawiono w tabeli poniżej

Tabela 13. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienia Wiechno 2013 oraz Sartor 2013.

Oceniana podgrupa	Ra-223		PBO		HR (95% CI); p
	N	mediana OS [miesiące]	N	mediana OS [miesiące]	
Chorzy < 65. roku życia (<i>Wiechno 2013</i>)	158	16,9	73	11,4	0,53 (0,36; 0,78); p < 0,01
Chorzy < 65. roku życia (<i>Sartor 2013</i>)	158	16,9	73	11,4	0,567 (0,391; 0,822); p = 0,002
Chorzy ≥ 65. roku życia (<i>Wiechno 2013</i>)	456	14,1	234	11,3	0,77 (0,62; 0,94); p < 0,01
Chorzy w wieku 65-74 lat (<i>Sartor 2013</i>)	257	15,0	133	12,4	0,738 (0,563; 0,967); p = 0,027
Chorzy w wieku 75-84 lat (<i>Sartor 2013</i>)	190	12,2	93	10,8	0,809 (0,591; 1,107); p = 0,184
Chorzy ≥ 85. roku życia (<i>Sartor 2013</i>)	9	14,0	8	9,5	1,185 (0,309; 4,553); p = 0,804

W przypadku obu podgrup chorych z doniesienia *Wiechno 2013* wykazano znamienne statystycznie ($p < 0,01$) wydłużenie przeżycia chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do placebo, choć zaznaczyć należy że efekt w grupie młodszych (< 65. roku życia) pacjentów był wyższy niż efekt w grupie osób starszych (≥ 65. roku życia), odpowiednio HR = 0,53 (95% CI: 0,36; 0,78) oraz HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,94). Autorzy doniesienia *Sartor 2013* odnotowali takie same mediany OS w podgrupie chorych poniżej 65. roku życia, jednak oszacowana wartość HR różniła się nieco od tej podanej w doniesieniu *Wiechno 2013*, wciąż wskazując na znamienne korzystny efekt Ra-223 wobec placebo: HR = 0,567 (95% CI: 0,391; 0,822), $p = 0,002$. Wśród podgrup wyróżnionych w obrębie chorych w wieku 65 lat lub więcej, jedyne istotne statystycznie wyniki odnotowano dla pacjentów w wieku 65-74 lat, gdzie HR zgonu w danym punkcie czasowym w grupie Ra-223 wobec grupy placebo wyniósł 0,738 (95% CI: 0,563; 0,967), $p = 0,027$. W pozostałych dwóch grupach wiekowych (75-84 oraz ≥ 85 lat) nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy Ra-223 a placebo we wpływie na przeżycie całkowite, przy czym liczebności tych podgrup były stosunkowo małe, co znacząco obniżyło moc statystyczną takiego oszacowania.

1.5.4.1. Czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Wystąpienie objawów związanych z układem kostnym zostało zdefiniowane w badaniu ALSYMPCA jako pierwsze użycie procedury zewnętrznej radioterapii w celu zmniejszenia objawów ze strony układu kostnego (EBRT), pojawienie się nowych objawowych złamań kości lub kręgow, ucisku rdzenia kręgowego, lub konieczność wykonania procedury chirurgicznej związanej z chorobą nowotworową. W publikacji opisującej badanie ALSYMPCA (Parker 2013) przedstawiono dane ogólnie dla wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, natomiast w publikacji Sartor 2014 przedstawiono informacje o wynikach dla poszczególnych elementów składających się na zdarzenie związane z układem kostnym. Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 14. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Parametr	mediana (zakres) [miesiące]		Liczba zdarzeń (%)		HR (95% CI); p
	Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)	Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)	
Zdarzenia ogółem (analiza główna)	15,6 (13,5-18,0)	9,8 (7,3-23,7)	202 (33%)	116 (38%)	0,66 (0,52; 0,83); p = 0,00037; NNT = 7,6 (95% CI: 4,9; 16,4)[^]
Zdarzenia ogółem (analiza wrażliwości)	14,7 (12,7-18,0)	8,1 (6,6-17,5)	212 (35%)	123 (40%)	0,63 (0,50; 0,79); p = 0,00005
EBRT*	17,1 (14,1-19,8)	17,5 (7,9-29,0)	186 (30%)	105 (34%)	0,67 (0,53; 0,85); p = 0,00117
Patologiczne złamanie kości*	NE	NE	32 (5%)	20 (7%)	0,62 (0,35; 1,09); p = 0,10
Interwencja chirurgiczna*	NE	NE	12 (2%)	7 (2%)	0,72 (0,28; 1,82); p = 0,48
Ucisk rdzenia kręgowego*	NE	NE	25 (4%)	21 (7%)	0,52 (0,29; 0,93); p = 0,03

* dane z publikacji Sartor 2014;

[^] współczynnik NNT (ang. *number needed to treat*), określający liczbę chorych, którym należy podawać Ra-223, aby uniknąć 1 przypadku patologicznego złamania kości w okresie pierwszych 6 miesięcy;

NE nie osiągnięto (ang. *not estimable*).

Stosowanie Ra-223 wiązało się ze znamienym wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w porównaniu do placebo (mediana 15,6 vs 9,8 miesięcy), a ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia w danym czasie było zmniejszone u tych chorych o 34%: HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,83), p = 0,00037. Ponieważ po zniesieniu zaślepienia odkryto niezgodności pomiędzy liczbą zdarzeń związanych z układem kostnym raportowanym w analizie skuteczności, a liczbą zdarzeń dla tych samych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy bezpieczeństwa, postanowiono wykonać dodatkową analizę wrażliwości *post-hoc*, wykorzystującą te dane. Obserwowane różnice nie wpłynęły na wnioskowanie o skuteczności Ra-223, a analiza wrażliwości dała wyniki zbliżone do analizy głównej: HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,79), p = 0,00005. Ponadto

w publikacji *Sartor 2014* podano, że współczynnik NNT dla analizowanego porównania wyniósł 7,6 (95% CI: 4,9; 16,4). Zaznaczono również, że czynnikami które miały istotny wpływ na ryzyko wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym było aktualne stosowanie bisfosfonianów (tak vs nie), wcześniejsza terapia docetaksemem (tak vs nie), rozsiew choroby (super-skan vs < 6 przerzutów) i stopień bólu wg WHO (1 vs 3).

W przypadku poszczególnych zdarzeń składających się na ten punkt końcowy odnotowano liczbowo podobne hazardy względne, jednak w wykonanej analizie mediany nie zostały osiągnięte jeszcze w większości grup zdarzeń, a wyniki były znamienne statystycznie jedynie dla EBRT oraz przypadków wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego.

Ponadto w publikacji *Sartor 2014* przedstawiono wyniki oceny tego punktu końcowego w podgrupach wyróżnionych na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych: aktywności ALP, aktualnego stosowania bisfosfonianów oraz wcześniejszego użycia docetakselu. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, publikacja Sartor 2014.

Wyróżniona podgrupa	mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI); p
	Ra-223	PBO	
Wszyscy pacjenci	15,6 (N = 614)	9,8 (N = 307)	0,66 (0,52; 0,83); p = 0,00037
Wyjściowa aktywność ALP	< 220 U/l 16,5 (13,5; 19,6) (n = 348)	10,2 (7,2; 23,7) (n = 169)	0,64 (0,48; 0,86); p = 0,00297
	≥ 220 U/l 14,1 (10,9; 18,3) (n = 266)	7,9 (6,4; NE) (n = 138)	0,69 (0,47; 1,00); p = 0,0456
Wyjściowe użycie bisfosfonianów	Tak 19,6 (16,5; NE) (n = 250)	10,2 (7,8; 29,0) (n = 124)	0,49 (0,33; 0,74); p = 0,00048
	Nie 11,8 (9,3; 13,6) (n = 364)	8,4 (6,4; 19,5) (n = 183)	0,77 (0,58; 1,00); p = 0,07
Wcześniejsze użycie docetakselu	Tak 13,5 (11,3; 18,9) (n = 352)	7,8 (6,2; 10,2) (n = 174)	0,61 (0,46; 0,82); p = 0,00087
	Nie 17,0 (13,6; 18,3) (n = 262)	19,5 (9,0; 19,5) (n = 133)	0,74 (0,50; 1,00) p = 0,12

NE nie osiągnięto (ang. *not estimable*).

Analiza w podgrupach potwierdziła wyniki głównej analizy, wskazując na korzyść terapii Ra-223 w stosunku do placebo. Największe różnice pomiędzy analizowanymi grupami odnotowano w podgrupie chorych aktualnie otrzymujących terapię bisfosfonianami: hazard względny obliczony w tej podgrupie wskazywał na zmniejszenie ryzyka wystąpienia opisywanego zdarzenia w danym czasie o 51% u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do chorych otrzymujących placebo: HR = 0,49 (95% CI: 0,33; 0,74), p = 0,00048. W przypadku dwóch podgrup (chorych nie otrzymujących aktualnie

bisfosfonianów oraz chorych nie używających wcześniej docetakselu) nie odnotowano znamienych statystycznie wyników.

Odnaleziono również doniesienie *Wiechno 2013*, gdzie przedstawiono wyniki analizy w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wieku: poniżej 65 lat oraz w wieku 65 lat lub więcej. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie Wiechno 2013.

Chorzy < 65. roku życia			Chorzy ≥ 65. roku życia		
mediana [miesiące]		HR (95% CI); p	mediana [miesiące]		HR (95% CI); p
Ra-223 (n = 158)	PBO (n = 73)		Ra-223 (n = 456)	PBO (n = 234)	
12,1	6,6	0,58 (0,38; 0,90); p < 0,05	17,1	11,2	0,67 (0,51; 0,89); p < 0,01

Ra-223 był skuteczną opcją terapeutyczną zarówno u młodszych, jak i starszych chorych, wykazując znamienne wydłużenie czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem szkieletowym. Uzyskane hazardy względne były zbliżone do tych obserwowanych w głównej analizie i wyniosły 0,58 (95% CI: 0,38; 0,90), p < 0,05 u chorych < 65. roku życia oraz 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), p < 0,01 u chorych ≥ 65 lat.

1.5.4.1.1. Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości

Powyższy punkt końcowy obejmował czas do wystąpienia patologicznego lub niepatologicznego złamania kości, a jego ocenę (wykonaną *post hoc*) przedstawiono w dodatkowej publikacji do badania ALSYMPCA – *Sartor 2014*. Dane dotyczące tej oceny zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, publikacja Sartor 2014

mediana [miesiące]		HR (95% CI)
Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)	
NA	NA	0,80 (0,50; 1,30), NS

NA nie osiągnięto (z ang. *not assessable*);
NS nieistotne statystycznie.

W żadnej z grup w momencie analizy nie osiągnięto median czasu do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości, a ryzyko wystąpienia tego punktu końcowego w danej jednostce czasu nie różniło się znamienne pomiędzy grupami.

1.5.4.2. Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym zdefiniowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Pacjenci, u których nie doszło do zdarzenia tego typu, byli cenzorowani w momencie ostatniego kontaktu lub wycofania z badania. Dane dotyczące oceny przeżycia wolnego od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (SFS, z ang. *symptomatic skeletal event-free survival*) przedstawiono w publikacji Sartor 2014 (patrz tabela poniżej).

Tabela 18. Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, publikacja Sartor 2014.

Mediana (95% CI) [miesiące]		HR (95% CI); p
Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)	
9,0 (8,0; 10,3)	6,4 (5,6; 6,8)	0,69 (0,57; 0,82), p < 0,0001

Terapia Ra-223 w porównaniu do placebo istotnie wydłużała u chorych przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, odpowiednio mediana SFS 9,0 vs 6,4, p < 0,0001. Ryzyko wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w określonym czasie było znamienne mniejsze w grupie radiofarmaceutyku wobec grupy kontrolnej, HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82).

1.5.4.3. Wystąpienie kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Ocenę powyższego punktu końcowego przedstawiono w dodatkowej publikacji badania ALSYMPCA (Sartor 2014). W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące chorych, u których wyjściowo stwierdzono objawowe zdarzenia kostne i u których po rozpoczęciu terapii wystąpiło co najmniej jedno takie zdarzenie, a także dane na temat czasu do wystąpienia kolejnego zdarzenia związanego z układem kostnym (ang. *time to subsequent symptomatic skeletal event*).

Tabela 19. Ocena występowania kolejnych objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, publikacja Sartor 2014.

Punkt końcowy, sposób prezentacji danych	Ra-223 (N = 202 [^])	PBO (N = 116 [^])	Ocena istotności statystycznej
Wystąpienie ≥ 1 kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, n (%)	83 (41%)	53 (46%)	RR = 0,90 (0,70; 1,17), NS*
Czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, mediana (95% CI) [mies.]	16,5 (13,6; 18,5)	10,1 (7,6; 23,6)	HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,00039

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] chorzy, u których wyjściowo stwierdzono objawowe zdarzenia związane z układem kostnym.

Co najmniej 1 kolejne objawowe zdarzenie związane z układem kostnym wystąpiło u zbliżonego odsetka chorych w grupach Ra-223 i kontrolnej, odpowiednio u 41% i 46% spośród tych, którzy raportowali takie zdarzenia w momencie rozpoczęcia terapii. Autorzy badania (Sartor 2014) wykazali, że stosowanie Ra-223 w porównaniu do placebo istotnie wydłuża czasu do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, odpowiednio mediany 16,5 i 10,1 miesięcy, $p = 0,00039$, HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83).

1.5.4.4. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej

Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej był oceniany w badaniu ALSYMPCA na dwa sposoby. W analizie zgodnej z protokołem zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej definiowano jako wzrost aktywności o $\geq 25\%$ od wartości wyjściowej w okresie ≥ 12 tygodni u chorych bez początkowego zmniejszenia od wartości wyjściowej. Jeśli u chorego początkowo wystąpiło zmniejszenie aktywności ALP, punkt ten definiowano jako wzrost aktywności o $\geq 25\%$ od nadiru, potwierdzony ≥ 3 tygodnie później. W analizie *post-hoc* punkt ten definiowano podobnie, nie wprowadzając jednak wymogu wystąpienia wzrostu aktywności po ≥ 12 tygodniach od wyjściowej analizy (wzrost mógł nastąpić w dowolnym okresie od pomiaru wyjściowego). Dane odnośnie czasu do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Parametr	mediana [miesiące]		Liczba zdarzeń (%)		HR (95% CI); p
	Ra-223	PBO	Ra-223	PBO	
Analiza zgodna z protokołem	7,4	3,8	bd.	bd.	0,17 (0,13; 0,22); p < 0,001
Analiza <i>post-hoc</i>	7,4	2,6	bd.	bd.	0,15 (0,12; 0,19); p < 0,00001

W obu przeprowadzonych analizach wykazano znamieny efekt Ra-223 w porównaniu do placebo. W głównej analizie (analiza zgodna z protokołem) lek ten wydłużał czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej – mediany tego czasu wyniosły odpowiednio 7,4 miesiąca vs 3,8 miesiąca, natomiast hazard względny wzrostu aktywności ALP w grupie interwencji w stosunku do kontroli wyniósł 0,17 (95% CI: 0,13; 0,22) i był znamieny statystycznie ($p < 0,001$), co oznaczało zmniejszenie ryzyka wzrostu aktywności ALP o 83% w grupie otrzymującej Ra-223 w porównaniu do placebo. Wyniki analizy *post-hoc* były podobne i potwierdziły wyniki analizy zgodnej z protokołem: mediany czasu do zwiększenia aktywności ALP wyniosły w tej analizie 7,4 vs 2,6 miesięcy, HR = 0,15 (95% CI: 0,12; 0,19), $p < 0,00001$.

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Wiechno 2013* przedstawiono wyniki oceny czasu do zwiększenia aktywności ALP w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wieku: < 65 lat oraz ≥ 65 lat. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie *Wiechno 2013*.

Chorzy < 65. roku życia			Chorzy ≥ 65. roku życia		
mediana [miesiące]		HR (95% CI); p	mediana [miesiące]		HR (95% CI); p
Ra-223 (n = 158)	PBO (n = 73)		Ra-223 (n = 456)	PBO (n = 234)	
7,4	4,0	0,21 (0,13; 0,35); p < 0,00001	NE	3,7	0,16 (0,12; 0,22); p < 0,00001

NE nie osiągnięto (ang. *not estimable*).

W obu rozpatrywanych grupach wiekowych wykazano znamienne różnice pomiędzy Ra-223 a placebo w wydłużaniu czasu do zwiększenia aktywności ALP. W podgrupie chorych do 65. roku życia Ra-223 zmniejszał ryzyko wzrostu aktywności fosfatazy alkalicznej o 79% w porównaniu do placebo – HR = 0,21 (95% CI: 0,13; 0,35), co było znamiennej statystycznie różnicą (p < 0,00001). U starszych pacjentów efekt ten był silniejszy – wykazano 84% zmniejszenie ryzyka wzrostu aktywności ALP w grupie otrzymującej Ra-223 w porównaniu do grupy placebo, HR = 0,16 (95% CI: 0,12; 0,22), p < 0,00001.

W badaniu *ALSYMPCA* rozpatrywano dodatkowo dwa parametry związane z aktywnością fosfatazy alkalicznej: zmniejszenie jej aktywności o 30% lub więcej, a także jej normalizację. Odsetki chorych spełniających poszczególne kryteria zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena aktywności fosfatazy alkalicznej; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Ra-223			PBO			RB (95% CI)
N	n	%	N	n	%	
≥ 30% zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej						
497	233	47%	211	7	3%	14,13 (6,97; 29,17)*; NNT = 3 (3; 3)*; p < 0,001
Normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej						
321 ¹	109	34%	140 ¹	2	1%	23,77 (6,66; 87,08)*; NNT = 4 (3; 4)*; p < 0,001
Potwierdzone zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w 12. tygodniu leczenia[^]						
497	433	87%	211	49	23%	3,75 (2,96; 4,84)*; NNT = 2 (2; 2)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

¹ w analizie uwzględniono chorych z wyjściowo zwiększoną aktywnością fosfatazy alkalicznej;

[^] dane przedstawiono w doniesieniu *Heinrich 2014*.

W grupie otrzymującej Ra-223 około 47% chorych uzyskało $\geq 30\%$ zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, podczas gdy w grupie placebo takie zmniejszenie wystąpiło tylko u 3% badanych. Prawdopodobieństwo uzyskania takiego zmniejszenia aktywności fosfatazy alkalicznej było około 14-krotnie większe u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu z placebo: RB = 14,13 (95% CI: 6,97; 29,17) i wynik ten był znamieny statystycznie ($p < 0,001$). Wskaźnik NNT obliczony dla tego porównania wyniósł 3 (95% CI: 3; 3), co oznacza że lecząc 3 chorych Ra-223 zamiast placebo w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek zmniejszenia aktywności ALP wynoszący 30% lub więcej.

W przypadku normalizacji aktywności ALP efekt terapeutyczny Ra-223 był jeszcze większy w porównaniu do grupy kontrolnej: normalizację odnotowano odpowiednio u 34% oraz 1% chorych, a prawdopodobieństwo normalizacji aktywności ALP było niemal 24-krotnie większe u pacjentów leczonych Ra-223 w porównaniu do placebo: RB = 23,77 (95% CI: 6,66; 87,08) co było znamienym statystycznie wynikiem ($p < 0,001$). Lecząc 4 chorych Ra-223 zamiast placebo w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek normalizacji aktywności ALP: NNT = 4 (95% CI: 3; 4).

Również zmniejszenie aktywności ALP w 12. tygodniu leczenia obserwowano istotnie częściej u chorych otrzymujących Ra-223 niż u pacjentów przyjmujących placebo, odpowiednio u 87% i 23%, różnica ta była znamienna, RB = 3,75 (95% CI: 2,96; 4,84); NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,001$. Potwierdzone zmniejszenie aktywności ALP w 12. tygodniu w porównaniu do braku tej zmiany w istotny sposób wpływało na wydłużenie mediany czasu do progresji ALP, odpowiednio 17,8 vs 10,4 miesiąca, HR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61), $p < 0,0001$. Ponadto wiadomo, że w analizowanym punkcie czasowym w grupie Ra-223 aktywność ALP uległa redukcji średnio o 32%, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano jej zwieszenie średnio o 37%, $p < 0,001$.

1.5.4.5. Czas do progresji PSA

Zwiększenie stężenia PSA zdefiniowano w badaniu *ALSYMPCA* analogicznie do zwiększenia aktywności ALP. U chorych, u których nie odnotowano zmniejszenia stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowej ten punkt końcowy definiowano jako względny wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (lub bezwzględne zwiększenie o ≥ 2 ng) w okresie ≥ 12 tygodni od rozpoczęcia próby, natomiast u chorych ze zmniejszeniem stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowej punkt ten definiowano jako zwiększenie stężenia PSA o $\geq 25\%$ (lub bezwzględne zwiększenie o ≥ 2 ng) w stosunku do nadiru, potwierdzone ≥ 3 tygodnie później. Definicja ta była zgodna z zaplanowanym protokołem badania. W publikacji *Parker 2013* podano również wyniki dodatkowej analizy *post-hoc*, w której uwzględniono każde zdarzenie spełniające te kryteria, które wystąpiło od początku badania, a nie tylko w okresie ≥ 12 tygodni od jego rozpoczęcia. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Czas do zwiększenia stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Parametr	mediana [miesiące]		Liczba zdarzeń (%)		HR (95% CI); p
	Ra-223	PBO	Ra-223	PBO	
Analiza zgodna z protokołem	3,6	3,4	bd.	bd.	0,64 (0,54; 0,77); p < 0,001
Analiza <i>post-hoc</i>	2,4	2,1	bd.	bd.	0,64 (0,55; 0,75); p < 0,00001

W głównej analizie (zgodnej z protokołem badania) wykazano znamienne wydłużenie czasu do zwiększenia stężenia PSA u chorych otrzymujących Ra-223, w porównaniu do chorych z grupy placebo, jego mediana wyniosła odpowiednio 3,6 vs 3,4 miesiące. Ryzyko wzrostu stężenia PSA w danym czasie było znamienne niższe przy zastosowaniu Ra-223, w porównaniu do placebo o około 36%: HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77), p < 0,001. Wyniki analizy *post-hoc* dały niemal identyczne rezultaty: HR = 0,64 (95% CI: 0,55; 0,75), p < 0,00001.

W badaniu ALSYMPCA przedstawiono również odsetek chorych z $\geq 30\%$ zmniejszeniem stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia, oraz odsetki chorych u których to zmniejszenie utrzymywało się do 4 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki leku. Dane na temat tych punktów końcowych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Ocena zmian stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Ra-223			PBO			RB (95% CI)
N	n	%	N	n	%	
$\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia						
614	98*	16%	307	18*	6%	2,72 (1,70; 4,41)*; NNT = 10 (8; 17)*; p < 0,001
$\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku						
614	86*	14%	307	12*	4%	3,58 (2,02; 6,43)*; NNT = 10 (8; 16)*; p < 0,001

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Chorzy z grupy otrzymującej Ra-223 częściej uzyskiwali opisywane zmniejszenie stężenia PSA niż chorzy otrzymujący placebo: 16% vs 6%, RB = 2,72 (95% CI: 1,70; 4,41) i obserwowane różnice były znamienne statystycznie, p < 0,001. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 10 (95% CI: 8; 17) co oznacza, że lecząc 10 chorych Ra-223 zamiast placebo w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek opisywanego zmniejszenia stężenia PSA.

Opisywane zmniejszenie stężenia PSA utrzymywało się do 4 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki leku w ramach badania u 14% chorych z grupy Ra-223 oraz u 4% chorych z grupy placebo: RB = 3,58 (95% CI: 2,02; 6,43) i obserwowane różnice były znamienne statystycznie (p < 0,001). Lecząc 10 cho-

rych Ra-223 zamiast placebo w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek utrzymania się opisywanej odpowiedzi przynajmniej przez 4 tygodnie po ostatniej dawce leku, NNT = 10 (95% CI: 8; 16).

1.5.4.6. Czas do pierwszego użycia opioidów

W doniesieniach *Michalski 2013* oraz *Nilsson 2013* wykonano analizę użycia opioidów w celu łagodzenia objawów bólu. Ocenę tę wykonano w grupie 408 chorych wyjściowo nie otrzymujących opioidów (269 vs 139 chorych, interwencja vs kontrola). Dane uzyskane ze wspomnianych doniesień zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Czas do pierwszego użycia opioidów; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienia *Michalski 2013* oraz *Nilsson 2013*.

Ra-223		PBO		Efekt (95% CI)
N	Liczba zdarzeń (%)	N	Liczba zdarzeń (%)	
269	97* (36%)	139	70* (50%)	HR = 0,621 (0,456; 0,846) RR = 0,72 (0,57; 0,90)*; NNT = 7 (5; 24)*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykazano że stosowanie opioidów w celu zmniejszenia bólu towarzyszącego chorobie było rzadziej wymagane u chorych otrzymujących Ra-223, niż u chorych z grupy kontrolnej: 36% vs 50%. Ryzyko względne wystąpienia konieczności podania opioidów okazało się o 28% mniejsze po zastosowaniu Ra-223 niż po zastosowaniu placebo: RR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,90). Lecząc 7 chorych Ra-223 zamiast placebo w danym czasie, unikniemy jednego dodatkowego przypadku konieczności użycia opioidów w celu zmniejszenia bólu towarzyszącego chorobie: NNT = 7 (95% CI: 5; 24). Stosowanie Ra-223 wiązało się również z istotnym wydłużeniem czasu do pierwszego użycia opioidów w celu zmniejszenia bólu w porównaniu do placebo: HR = 0,621 (95% CI: 0,456; 0,846).

1.5.4.7. Jakość życia

W badaniu *ALSYMPCA* znamienne klinicznie poprawę jakości życia (wyrażoną przez zmianę całkowitego wyniku FACT-P wynoszącą ≥ 10 punktów) w okresie podawania leku uzyskało 25% chorych z grupy otrzymującej Ra-223, w porównaniu do 16% chorych z grupy kontrolnej i różnice te były statystycznie (p = 0,02). Korzyść względna obliczona dla tego porównania wyniosła 1,57 (95% CI: 1,18; 2,11), co wskazywało na większe o 57% prawdopodobieństwo uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia po zastosowaniu Ra-223, w porównaniu do placebo. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 11 (95% CI: 7; 28), co oznacza że lecząc 11 chorych Ra-223 zamiast placebo w danym czasie, zyskamy jeden dodatkowy przypadek wystąpienia klinicznie istotnej poprawy jakości życia. Wyniki uzyskane dla tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 26. Klinicznie istotna poprawa jakości życia; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Ra-223		PBO		RB (95% CI)
N	n (%)	N	n (%)	
614	154* (25%)	307	49* (16%)	1,57 (1,18; 2,11)*; NNT = 11 (7; 28)*; p = 0,02

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Średnia zmiana ogólnego wyniku FACT-P od wartości wyjściowej do wartości w 16. tygodniu leczenia również różniła się statystycznie między analizowanymi grupami: -2,7 vs -6,8, $p = 0,006$, wskazując na korzyść w grupie Ra-223. Dodatkowe wyniki oceny jakości życia przedstawiono w doniesieniu konferencyjnym *Parker 2013a*. Dla okresu obserwacji do 44 tygodni, zmiana całkowitego wyniku FACT-P od wartości wyjściowej wciąż wskazywała na korzyść interwencji i wyniosła -4,8 vs -8,7 odpowiednio dla grup Ra-223 oraz kontroli, co było statystycznie znaczącym wynikiem ($p = 0,004$). Wyniki 4 na 5 podskal kwestionariusza FACT-P wskazywały na lepszą jakość życia u chorych otrzymujących Ra-223 niż u chorych otrzymujących placebo; wyjątek stanowiła podskala opisująca dobrostan społeczny/rodzinny (ang. *social/family well-being*), która pozostała bez zmian w trakcie leczenia. Wynik podskali oceniającej elementy związane z bólem uległ poprawie w grupie interwencji, a pogorszeniu w grupie kontroli: 0,6 vs -0,2, co stanowiło statystycznie znaczącą różnicę ($p < 0,001$). Wyniki te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 27. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACT-P oraz jego podskal; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie Parker 2013a.

Oceniany parametr	Średnia zmiana		Istotność statystyczna
	Ra-223	PBO	
Ogólny wynik FACT-P w 16. tygodniu leczenia	-2,7	-6,8	p = 0,006
Ogólny wynik FACT-P w okresie do 44 tygodni	-4,8	-8,7	p = 0,004
Objawy związane z bólem	0,6	-0,2	p < 0,001

Dodatkowo, wykazano że stosowanie Ra-223 wiąże się z wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu do placebo - wyniki te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Czas do pogorszenia jakości życia; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie Parker 2013a.

mediana [miesiące]		HR (95% CI); p
Ra-223	PBO	
6,3	5,6	0,75 (0,59; 0,95); p = 0,016

Mediany tego czasu wyniosły 6,3 vs 5,6 miesiąca odpowiednio w grupie interwencji oraz kontrolnej, HR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), $p = 0,016$.

1.5.5. Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w badaniu ALSYMPCA przeprowadzono w populacji chorych liczącej 600 osób w grupie interwencji oraz 301 w grupie kontrolnej. Wykazano (na granicy istotności statystycznej), że ryzyko występowania jakichkolwiek działań niepożądanych było nieznacznie mniejsze u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do placebo: RR = 0,97 (0,94; 1,00); NNT = 30 (17; 1023). Nie stwierdzono różnic w częstości przerywania leczenia z powodu działań niepożądanych. Poważne (z ang. *serious*) działania niepożądane występowały z mniejszą częstością u pacjentów otrzymujących Ra-223, w porównaniu do grupy kontrolnej (47% vs 60%), RR = 0,78 (95% CI: 0,69; 0,88), co było znamienym statystycznie wynikiem. Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 8 (95% CI: 5; 16), co oznacza, że lecząc w danym czasie 8 chorych Ra-223 zamiast placebo, unikniemy jednego dodatkowego przypadku poważnego działania niepożądanego.

W tabeli poniżej zamieszczono dane odnośnie działań niepożądanych (bez względu na stopień ciężkości) odnotowanych w próbie ALSYMPCA, które wystąpiły u 5% lub więcej chorych. Znamienne statystycznie różnice wobec grupy kontrolnej wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 29. Poszczególne działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu ciężkości; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Działania niepożądane ogółem					
Jakiegokolwiek działania niepożądane	558	93%	290	96%	0,97 (0,94; 1,00); NNT = 30 (17; 1023)
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane	281	47%	181	60%	0,78 (0,69; 0,88); NNT = 8 (5; 16)
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	99	16%	62	21%	0,80 (0,60; 1,07); NS
Hematologiczne działania niepożądane					
Niedokrwistość	187	31%	92	31%	1,02 (0,83; 1,26); NS
Trombocytopenia	69	12%	17	6%	2,04 (1,23; 3,39); NNH = 18 (11; 52)
Neutropenia	30	5%	3	1%	5,02 (1,65; 15,41); NNH = 25 (17; 58)
Niehematologiczne działania niepożądane					
Zaparcia	108	18%	64	21%	0,85 (0,64; 1,12); NS
Biegunka	151	25%	45	15%	1,68 (1,25; 2,29); NNH = 10 (7; 22)

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Nudności	213	36%	104	35%	1,03 (0,85; 1,25); NS
Wymioty	111	18%	41	14%	1,36 (0,98; 1,89); NS
Astenia	35	6%	18	6%	0,98 (0,57; 1,69); NS
Zmęczenie	154	26%	77	26%	1,00 (0,80; 1,27); NS
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	27	4%	21	7%	0,65 (0,37; 1,12); NS
Obrzęk obwodowy	76	13%	30	10%	1,27 (0,86; 1,90); NS
Gorączka	38	6%	19	6%	1,00 (0,59; 1,70); NS
Zapalenie płuc	18	3%	16	5%	0,56 (0,30; 1,08); NS
Zakażenie dróg moczowych	47	8%	28	9%	0,84 (0,54; 1,32); NS
Utrata masy ciała	69	12%	44	15%	0,79 (0,56; 1,12); NS
Anoreksja	102	17%	55	18%	0,93 (0,69; 1,25); NS
Zmniejszenie apetytu	35	6%	13	4%	1,35 (0,74; 2,50); NS
Ból kości	300	50%	187	62%	0,80 (0,72; 0,91); NNT = 9 (6; 20)
Oslabienie mięśni	9	2%	17	6%	0,27 (0,12; 0,58); NNT = 25 (14; 59)
Patologiczne złamania	22	4%	15	5%	0,74 (0,39; 1,39); NS
Progresja złośliwego nowotworu	77	13%	44	15%	0,88 (0,63; 1,24); NS
Zawroty głowy	43	7%	26	9%	0,83 (0,52; 1,32); NS
Ucisk rdzenia kręgowego	25	4%	23	8%	0,55 (0,32; 0,94); NNT = 29 (14; 291)
Bezsenna	27	4%	21	7%	0,65 (0,37; 1,12); NS
Krwimocz	30	5%	15	5%	1,00 (0,55; 1,82); NS
Retencja moczu	25	4%	18	6%	0,70 (0,39; 1,25); NS
Duszność	49	8%	26	9%	0,95 (0,60; 1,49); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotnie statystycznie.

W większości przypadków rozpatrywane działania niepożądane występowały z podobną częstością u chorych otrzymujących Ra-223 oraz placebo. Wśród hematologicznych działań niepożądanych wyjątek stanowiła trombocytopenia, której ryzyko wystąpienia podczas terapii Ra-223 było około dwukrotnie większe niż w grupie placebo, a różnice te były znamienne statystycznie: RR = 2,04 (95% CI: 1,23; 3,39); NNH = 18 (95% CI: 11; 52), oraz neutropenia: RR = 5,02 (95% CI: 1,65; 15,41); NNH = 25 (95% CI: 17; 58). Wśród pozostałych działań niepożądanych istotne różnice pomiędzy analizowanymi grupami stwierdzono w przypadku czterech działań niepożądanych: ryzyko wystąpienia biegunki było znamienne większe u chorych otrzymujących Ra-223 – RR = 1,68 (95% CI: 1,25; 2,29); NNH = 10 (95% CI: 7; 22), natomiast ryzyko wystąpienia bólu kości, osłabienia mięśni oraz ucisku rdzenia kręgowego znamienne mniejsze w porównaniu z placebo: odpowiednio RR = 0,80 (95% CI: 0,72; 0,91); NNT = 9 (95% CI: 6; 20), RR = 0,27 (95% CI: 0,12; 0,58); NNT = 25 (95% CI: 14; 59) oraz RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94); NNT = 29 (95% CI: 14; 291).

Poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości, odnotowanych w badaniu ALSYMPCA. Ogółem, częstość występowania takich działań niepożądanych nie różniła się pomiędzy grupą interwencji a kontrolą. Szczegółowe dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu ciężkości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Poszczególne działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Działania niepożądane ogółem					
Jakiegokolwiek działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości	339	56%	188	62%	0,90 (0,81; 1,02); NS
Hematologiczne działania niepożądane					
Niedokrwistość	76*	13%*	39*	13%*	0,98 (0,69; 1,40); NS
Trombocytopenia	38*	6%*	6*	2%*	3,18 (1,40; 7,28); NNH = 24 (15; 64)
Neutropenia	13*	2%*	2*	1%*	3,26 (0,83; 12,89); NS
Gorączka neutropeniczna	1	0,2%*	1	0,3%*	3,49 (0,33; 37,26); NS
Niehematologiczne działania niepożądane					
Zaparcia	6*	1%*	4*	1%*	0,75 (0,23; 2,47); NS
Biegunka	9*	2%*	5*	2%*	0,90 (0,32; 2,55); NS

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Nudności	10*	2%*	5*	2%*	1,00 (0,36; 2,79); NS
Wymioty	10*	2%*	7*	2%*	0,72 (0,29; 1,81); NS
Astenia	5*	1%*	4*	1%*	0,63 (0,18; 2,15); NS
Zmęczenie	24*	4%*	18*	6%*	0,67 (0,37; 1,21); NS
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	11*	2%*	10*	3%*	0,55 (0,24; 1,26); NS
Obrzęk obwodowy	10*	2%*	4*	1%*	1,25 (0,42; 3,76); NS
Gorączka	3*	1%*	3*	1%*	0,50 (0,12; 2,16); NS
Zapalenie płuc	9*	2%*	7*	2%*	0,65 (0,25; 1,66); NS
Zakażenie dróg moczowych	7*	1%*	5*	2%*	0,70 (0,24; 2,08); NS
Utrata masy ciała	4*	1%*	5*	2%*	0,40 (0,12; 1,37); NS
Anoreksja	9*	2%*	2*	1%*	2,26 (0,56; 9,24); NS
Zmniejszenie apetytu	2*	< 1%*	0	0%*	2,51 (0,23; 27,92); NS
Ból kości	125*	21%*	77*	26%*	0,81 (0,64; 1,05); NS
Oslabienie mięśni	3*	1%*	6*	2%*	0,25 (0,07; 0,91); NNT = 67 (27; 880)
Patologiczne złamania	13*	2%*	9*	3%*	0,72 (0,32; 1,64); NS
Progresja złośliwego nowotworu	13*	2%*	5*	2%*	1,30 (0,49; 3,49); NS
Zawroty głowy	2*	< 1%*	2*	1%*	0,50 (0,09; 2,83); NS
Ucisk rdzenia kręgowego	20*	3%*	17*	6%*	0,59 (0,32; 1,10); NS
Bezsenna	0	0%*	1*	< 1%*	0,17 (0,01; 2,03); NS
Krwimocz	7*	1%*	3*	1%*	1,17 (0,33; 4,14); NS
Retencja moczu	9*	2%*	6*	2%*	0,75 (0,28; 2,02); NS
Duszność	11*	2%*	7*	2%*	0,79 (0,32; 1,95); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotnie statystycznie.

Wśród hematologicznych działań niepożądanych, jedynie w przypadku trombocytopenii 3. lub 4. stopnia ciężkości odnotowano istotne różnice wobec grupy kontrolnej: ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego było ponad trzykrotnie większe u chorych otrzymujących Ra-223 w stosunku do placebo – RR = 3,18 (95% CI: 1,40; 7,28); NNH = 24 (95% CI: 15; 64), różnice te były znamienne statystycznie. W przypadku pozostałych działań niepożądanych jedyne istotne różnice odnotowano w częstości występowania osłabienia mięśni 3. lub 4. stopnia, którego ryzyko wystąpienia było z kolei znamienne mniejsze u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do placebo: RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,91); NNT = 67 (95% CI: 27; 880).

Odnaleziono również doniesienie konferencyjne *Nilsson 2014*, w którym zaprezentowano uaktualnione dane dotyczące bezpieczeństwa pacjentów uczestniczących w próbie *ALSYMPCA*. Dane te dotyczyły półtorarocznego okresu obserwacji po otrzymaniu przez danego pacjenta ostatniej dawki leku w ramach badania. Ogółem, przynajmniej jedno działanie niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 25 (4%) chorych z grupy Ra-223 oraz 8 (3%) chorych z grupy placebo, jednak różnice te nie były znamienne statystycznie, podobnie nie stwierdzono różnic w częstości pojawienia się nowych nowotworów które wystąpiły u 2 (0,3%) chorych z grupy Ra-223 oraz u 3 (1,0%) chorych z grupy kontrolnej. W tabelach poniżej przedstawiono działania niepożądane ogółem oraz działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości, odnotowane w uaktualnionej analizie. W żadnym przypadku nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 31. Poszczególne działania niepożądane ogółem; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, uaktualniona analiza z doniesienia Nilsson 2014.

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Działania niepożądane ogółem					
Działania niepożądane związane z leczeniem	25	4%	8	3%	1,57 (0,73; 3,38); NS
Pierwotny nowotwór innych narządów	2	0,3%*	3	1,0%*	0,33 (0,07; 1,67); NS
Hematologiczne działania niepożądane					
Niedokrwistość	11	2%	5	2%	1,10 (0,41; 3,02); NS
Aplastyczna niedokrwistość	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Leukopenia	2	< 1%	0	0%	2,51 (0,23; 27,92); NS
Neutropenia	2	< 1%	0	0%	2,51 (0,23; 27,92); NS
Trombocytopenia	4	1%	0	0%	4,52 (0,44; 47,14); NS

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Niehematologiczne działania niepożądane					
Nagłe zatrzymanie krążenia	0	0%	1	< 1%	0,17 (0,01; 2,03); NS
Nudności	0	0%	1	< 1%	0,17 (0,01; 2,03); NS
Zmęczenie	0	0%	1	< 1%	0,17 (0,01; 2,03); NS
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Niewydolność wielonarządowa	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Zapalenie płuc	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Zmniejszenie masy ciała	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Anoreksja	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Bóle mięśniowo-szkieletowe	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Patologiczne złamania	2	< 1%	0	0%	2,51 (0,23; 27,92); NS
Zawroty głowy	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

Tabela 32. Poszczególne działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości; Ra-223 vs PBO; uaktualniona analiza z doniesienia Nilsson 2014.

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Hematologiczne działania niepożądane					
Niedokrwistość	5	1%	1	< 1%	2,51 (0,39; 16,17); NS
Aplastyczna niedokrwistość	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Leukopenia	2	< 1%	0	0%	2,51 (0,23; 27,92); NS
Neutropenia	2	< 1%	0	0%	2,51 (0,23; 27,92); NS
Trombocytopenia	0	0%	0	0%	-
Niehematologiczne działania niepożądane					
Nagłe zatrzymanie krążenia	0	0%	0	0%	-
Nudności	0	0%	0	0%	-
Zmęczenie	0	0%	0	0%	-
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	0	0%	0	0%	-
Niewydolność wielonarządowa	0	0%	0	0%	-

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI)*
	n	%	n	%	
Zapalenie płuc	0	0%	0	0%	-
Zmniejszenie masy ciała	0	0%	0	0%	-
Anoreksja	0	0%	0	0%	-
Bóle mięśniowo szkieletowe	0	0%	0	0%	-
Patologiczne złamania	1	< 1%	0	0%	1,51 (0,12; 18,30); NS
Zawroty głowy	0	0%	0	0%	-

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS - nieistotne statystycznie.

W dwóch doniesieniach konferencyjnych przedstawiono działania niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości w podgrupach wiekowych – u chorych poniżej 65. roku życia oraz u chorych w wieku 65 lat lub więcej (Wiechno 2013), a także w podgrupach wyróżnionych ze względu na wcześniejsze stosowania bisfosfonianów (tak lub nie) i rozsiew choroby (> 20 przerzutów/superskan i ≤ 20 przerzutów). W większości podgrup nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w wybranych działaniach niepożądanych. Jedynie częstość występowania trombocytopenii była znamienne większa w przypadku terapii Ra-223 w porównaniu do placebo u chorych stosujących wcześniej bisfosfoniany, odpowiednio 9% vs 1%, RR = 10,33 (95% CI: 1,82; 60,22), NNH = 13 (95% CI: 9; 30), p = 0,002, oraz u pacjentów z więcej niż 20 przerzutami/superskanem, odpowiednio 10% vs 3%, RR = 3,72 (95%: 1,23; 11,53), NNT = 15 (95% 9; 66), p = 0,016. Szczegółowe dane zawiera tabela poniżej.

Tabela 33. Hematologiczne działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości w wyróżnionych podgrupach chorych; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienia konferencyjne Michalski 2014 i Wiechno 2013.

Działanie niepożądane	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p
	n	%	n	%	
Chorzy < 65. roku życia (n = 153 vs n = 71)^					
Niedokrwistość	21*	14%	14*	20%	0,70 (0,38; 1,29); NS
Neutropenia	5*	3%	0	0%	5,12 (0,51; 52,52); NS
Trombocytopenia	15*	10%	2	3%	3,48 (0,93; 13,49); NS
Chorzy ≥ 65. roku życia (n = 447 vs n = 230)^					
Niedokrwistość	54*	12%	25*	11%	1,11 (0,72; 1,74); NS
Neutropenia	9*	2%	2*	1%	2,32 (0,57; 9,47); NS
Trombocytopenia	22*	5%	5*	2%	2,26 (0,90; 5,73); NS

Działanie niepożądane	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p
	n	%	n	%	
Brak wcześniejszego stosowania bisfosfonianów (n = 356 vs n = 181)					
Niedokrwistość	39	11%	23	13%	0,86 (0,54; 1,40)*; p = 0,569
Neutropenia	7	2%	1	1%	3,56 (0,58; 22,11)*; p = 0,277
Trombocytopenia	17	5%	5	3%	1,73 (0,68; 4,47)*; p = 0,358
Wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów (n = 244 vs n = 120)					
Niedokrwistość	38	16%	16	13%	1,17 (0,69; 2,01)*; p = 0,640
Neutropenia	6	3%	1	1%	2,95 (0,48; 18,59)*; p = 0,433
Trombocytopenia	21	9%	1	1%	10,33 (1,82; 60,22)*, NNH = 13 (9; 30)*; p = 0,002
> 20 przerzutów/superskan (n = 243 vs n = 118)					
Niedokrwistość	41	17%	23	20%	0,87 (0,55; 1,38)*; p = 0,559
Neutropenia	5	2%	2	2%	1,21 (0,28; 5,38)*; p = 1,000
Trombocytopenia	23	10%	3	3%	3,72 (1,23; 11,53)*, NNT = 15 (9; 66)*; p = 0,016
≤ 20 przerzutów (n = 355 vs n = 182)					
Niedokrwistość	36	10%	16	9%	1,15 (0,67; 2,02)*; p = 0,648
Neutropenia	8	2%	0	0%	8,73 (0,88; 87,46)*; p = 0,056
Trombocytopenia	15	4%	3	2%	2,56 (0,81; 8,22)*; p = 0,135

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane przedstawiono w doniesieniu *Wiechno 2013*;

^^ dane przedstawiono w doniesieniu *Michalski 2014*.

W doniesieniu *Vogelzang 2013* również przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa (działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości) w wybranych podgrupach chorych, wyróżnionych pod względem wcześniejszego użycia docetakselu (brak lub obecne). Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości w podgrupach wyróżnionych pod względem wcześniejszego użycia docetakselu; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie konferencyjne Vogelzang 2013.

Działanie niepożądane	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p^
	n	%	n	%	
Brak wcześniejszej terapii docetakselem (n = 253 vs n = 130)					
Hematologiczne działania niepożądane					
Niedokrwistość	27	11%	15	12%	0,92 (0,52; 1,67)*; p = 0,863
Neutropenia	2	1%	1	1%	1,03 (0,14; 7,81)*;

Działanie niepożądane	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p [^]
	n	%	n	%	
					p = 1,000
Trombocytopenia	7	3%	1	1%	3,60 (0,59; 22,33)*; p = 0,274
Niehematologiczne działania niepożądane					
Biegunka	7	3%	1	1%	3,60 (0,59; 22,33); NS*
Nudności	2	1%	2	2%	0,51 (0,09; 2,89); NS*
Wymioty	1	0,4%	2	2%	0,26 (0,03; 1,95); NS*
Zaparcia	3	1%	3	2%	0,51 (0,12; 2,21); NS*
Wcześniejsza terapia docetakselem (n = 347 vs n = 171)					
Hematologiczne działania niepożądane					
Niedokrwistość	50	14%	24	14%	1,03 (0,66; 1,61)*; p = 1,000
Neutropenia	11	3%	1	1%	5,42 (0,92; 32,57)*; p = 0,115
Trombocytopenia	31	9%	5	3%	3,06 (1,26; 7,53)* ; NNT = 17 (11; 63)* ; p = 0,010
Niehematologiczne działania niepożądane					
Biegunka	2	1%	4	2%	0,25 (0,05; 1,14); NS*
Nudności	8	2%	3	2%	1,31 (0,38; 4,53); NS*
Wymioty	9	3%	5	3%	0,89 (0,32; 2,50); NS*
Zaparcia	3	1%	1	1%	1,48 (0,21; 10,29); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] dane przedstawiono w doniesieniu Michalski 2014;

NS nieistotnie statystycznie.

Jedynie zamienne statystycznie różnice wobec grupy kontrolnej odnotowano w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej leczenie docetakselem w ryzyku wystąpienia trombocytopenii 3. lub 4. stopnia: było ono znamienne większe u chorych otrzymujących Ra-223 niż u chorych otrzymujących placebo, RR = 3,06 (95% CI: 1,26; 7,53); NNT = 17 (95% CI: 11; 63), p = 0,010.

1.6. Poszerzona ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa Ra-223 – próba Nilsson 2007

1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

W celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej włączono jedno badanie II fazy z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (*Nilsson 2007*, opisane w publikacjach *Nilsson 2007* i *Nilsson 2013a*), w którym oceniano efektywność kliniczną Ra-223 w porównaniu z placebo u chorych z opornym na kastrację, przerzutowymi rakiem gruczołu krokowego, z licznymi przerzutami w kościach (u około 70% chorych obecnych było co najmniej 6 zmian kostnych – populacja spełniająca kryterium liczby przerzutów kostnych określone w programie lekowym dla produktu Xofigo). Odnaleziono badanie było zbliżone pod względem metodyki do próby *ALSYMPCA* opisanej w głównej części raportu, ale ze względu na odmienne dawkowanie Ra-223 (zaplanowano 4 iniekcje w porównaniu z zalecanymi 6 iniekcjami w *ChPL Xofigo 2014*) zostało opisane w osobnym rozdziale. Ze względu na niższą niż zalecana liczbę iniekcji Ra-223 wyniki badania *Nilsson 2007* obarczone są ograniczeniami, a skuteczność kliniczna Ra-223 może być zaniżona.

Badanie *Nilsson 2007* było stosunkowo małą próbą oceniającą łącznie 64 pacjentów w obrębie 11 ośrodków, ale spełniało założenia dotyczące mocy statystycznej do wykazania 15 p.p. różnicy między Ra-223 a placebo w zmianach frakcji kostnej ALP w 4. tygodniu zakończeniu leczenia w porównaniu z wartościami początkowymi. Weryfikowano w nim hipotezę wyższości (*superiority*) Ra-223 nad placebo. Okres leczenia wynosił 12 tygodni, co odpowiadało 4 iniekcjom Ra-223 i placebo. Po zakończeniu terapii rozpoczynano obserwację chorych. Wyniki z 18 miesięcy obserwacji, po których wykonano wstępną (*interim*) analizę przeżycia, przedstawiono w publikacji *Nilsson 2007*. Natomiast wyniki z dłuższego okresu (24 miesiące) zawiera publikacja *Nilsson 2013a*. Szczegóły dotyczące metodyki opisywanego badania zawiera tabela poniżej.

Tabela 35. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności Ra-223; badanie Nilsson 2007.

Badanie Nilsson 2007 (NCT00459654)	
Hipoteza badawcza	hipoteza wyższości (<i>superiority</i>) Ra-223 nad placebo
Klasyfikacja AOTM/ punktacja Jadad	IIA / 5 (R2; B2; W1)
Okres obserwacji	pierwsza analiza OS: 18 miesięcy; uaktualniona analiza: 24 miesiące (okres leczenia: 12 tygodni)
Ocena mocy badania	tak
Liczebność grup	Ra-223 vs placebo: 33 vs 31

Badanie Nilsson 2007 (NCT00459654)	
Typ analiz	ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę leku (ITT); dodatkowa ocena skuteczności – chorzy otrzymujący ≥ 2 dawki leku (<i>per-protocol</i>)
Liczba ośrodków	11 (Szwecja, Norwegia, Wielka Brytania)
Sponsor	Algeta ASA (Oslo, Norway), TFS Trial Form Support (Lund, Sweden), Harrison Clinical Research (Ely, UK), Statisticon AB (Uppsala, Sweden)

Próba Nilsson 2007 charakteryzowała się wysoką jakością, uzyskując maksymalną ocenę w skali Jadad. W badaniu przeprowadzono randomizację w sposób centralny, w stosunku 1:1 do ocenianych grup, za pomocą generowanych numerów randomizacyjnych i ze stratyfikacją względem ośrodka. Ponadto utrzymywano podwójne zaślepienie dzięki zastosowaniu odpowiednio dopasowanego placebo w grupie kontrolnej (patrz Tabela 36).

Do badania włączono i poddano randomizacji 64 chorych, 33 w grupie Ra-223 i 31 w grupie placebo. Zaplanowaną liczbę 4 iniekcji otrzymało odpowiednio 28 (85%) i 21 (68%) pacjentów (główną przyczyną przerwania terapii w obu grupach była progresja choroby). W 12. miesiącu obserwacji w badaniu pozostawała ponad połowa (58%) chorych leczonych Ra-223 i około 40% pacjentów, którzy przyjmowali placebo, natomiast w 24. miesiącu odsetki wynosiły odpowiednio 30% i 10%. Resztę pacjentów wykluczono z powodu progresji choroby lub zgonu – około 70% w grupie Ra-223 i 90% w grupie kontrolnej. Na podstawie opisu przepływu chorych można stwierdzić, że żadnego chorego nie utracono z obserwacji (Tabela 37).

Tabela 36. Wynik oceny jakości badania Nilsson 2007 według skali Jadad.

Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacje o utracie pacjentów z badania
tak	centralna, w stosunku 1:1, za pomocą generatora numerów randomizacyjnych; czynniki stratyfikacji: ośrodek leczenia	tak, podwójne	wyznaczona osoba była odpowiedzialna za przygotowanie iniekcji i oznaczenie (<i>labeling</i>) Ra-223 i placebo w celu utrzymania zaślepienia	tak [^]

[^] nie podano bezpośrednio takiej informacji, ale na podstawie szczegółowego opisu przepływu chorych można przypuszczać, że żadnego pacjenta nie utracono z obserwacji.

Tabela 37. Przepływ chorych w badaniu Nilsson 2007.

Grupa	Włączenie i randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ukończenie leczenia [^]	Przerwanie leczenia	Chorzy uczestniczący w badaniu		Wycofanie z badania	
					12. mies.	24. mies.	przed 12. mies.	12-24. mies.
Ra-223	33	33 (100%)	28 (85%)	5 (15%) [#]	19 (58%)	10 (30%)	14 (42%)	9 (27%)
placebo	31	31 (100%)	21 (68%)	10 (32%) [#]	12 (39%)	3 (10%)	19 (61%)	9 (29%)

[^] otrzymanie wszystkich czterech iniekcji leku lub placebo;

chorzy, którzy nie otrzymali wszystkich iniekcji, z powodu: grupa Ra-223: progresja choroby lub decyzja badacza (n = 2), choroba serca (n = 2), stan splątania (*confusion*) (n = 1); grupa placebo: progresja choroby (n = 4), decyzja chorego (n = 4), choroba serca (n = 1), stan splątania (n = 1).

1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *Nilsson 2007* włączano chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z licznymi zmianami kostnymi (lub jedną bolesną zmianą i potwierdzonym wzrostem stężenia PSA) i bólem w kościach wymagającym zastosowania radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT). Włączano pacjentów po obustronnej orchidektomii lub otrzymujących terapię hormonalną (która była kontynuowana w trakcie badania). Natomiast wykluczano pacjentów z jakąkolwiek inną chorobą złośliwą, a także chorych poddanych chemioterapii, radioterapii lub immunoterapii w okresie 6 miesięcy przed skryningiem (lub radioterapii z udziałem strontu, samaru lub renu, w dowolnym czasie przed skryningiem), oraz pacjentów u których przed badaniem zmieniono rodzaj hormonoterapii lub stosowanych bisfonianów (odpowiednio w okresie 6 i 3 wcześniejszych miesięcy). Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Kryteria selekcji chorych w badaniu *Nilsson 2007*.

<i>Nilsson 2007</i>	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację chemiczną lub chirurgiczną • liczne przerzuty w kościach lub jedna bolesna zmiana ze wzrostem stężenia PSA, potwierdzonym w dwóch kolejnych pomiarach 	<ul style="list-style-type: none"> • inna aktywna choroba złośliwa
Leczenie raka gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • wcześniejsza obustronna orchidektomia lub kontynuacja supresji androgenów z udziałem LHRH • ból kości wymagający zastosowania EBRT 	<ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia, immunoterapia lub radioterapia wiązką zewnętrzną w okresie wcześniejszych 6 tygodni • zmiana terapii hormonalnej w okresie 6 tygodni lub bisfonianów w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu • jakkolwiek ustrojowa radioterapia z udziałem strontu, samaru lub renu
Parametry laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> • prawidłowa czynność układu krwiotwórczego (liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, stężenie Hb > 10 g/dl), nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $< 1,5 \times$ GGN) i wątroby (stężenie bilirubiny w zakresie akceptowanym w danym ośrodku, aktywność ALT i AST $< 2,5 \times$ GGN) 	-
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> • wiek > 40 lat • oczekiwana długość życia > 3 miesiące • ECOG 0-2 	-

1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Wyjściowe charakterystyki chorych były dobrze zbalansowane w obu grupach i ogółem w badaniu włączano chorych w wieku o medianie wynoszącej około 72,5 lat, w bardzo dobrym stanie zdrowia (0. lub 1. stopień w ocenie ECOG u około 82% pacjentów), u których w większości (70%) stwierdzano znaczny rozsiew choroby – przynajmniej 6 zmian przerzutowych. Szczegółowe dane, wraz z charakterystyką parametrów laboratoryjnych ocenianych chorych, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Nilsson 2007.

Wyjściowa charakterystyka		Ra-223 (N = 33)	placebo (N = 31)
Mediana wieku (zakres) [lata]		73 (57-88)	72 (60-84)
Liczba przerzutów, n (%)	< 6:	12 (36%)	7 (23%)
	6-20:	10 (30%)	13 (42%)
	> 20:	11 (33%)	11 (35%)
Stan sprawności ECOG, n (%)	0:	9 (27%)	6 (19%)
	1:	18 (55%)	20 (65%)
	2:	6 (18%)	5 (16%)
Mediana indeksu nasilenia bólu (zakres)		3,5 (1,0-7,75)	4,0 (0,75-7,75)
Mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]		167 (10-6000)	233 (1-4002)
Mediana stężenia ALP w kościach (zakres) [ng/ml]		57 (13-1145)	68 (11-706)
Mediana stężenia całkowitej ALP (zakres) [U/l]		228 (80-3047)	279 (51-2280)
Mediana stężenia albuminy (zakres) [g/l]		40 (28-46)	38 (30-47)
Mediana stężenia dehydrogenazy mleczanowej (zakres) [U/l]		348 (154-750)	345 (144-1284)
Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/l]		126 (100-153)	129 (99-149)

1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Ocenianą interwencją stanowił dichlorek radu 223 (wcześniej określany także jako alfaradin), podawany co cztery miesiące w dawce 50 kBq/kg mc. Chorzy otrzymywali łącznie 4 iniekcje leku, natomiast zgodnie z zaleceniami ChPL terapia składa się z 6 iniekcji ra-223 (*ChPL Xofigo 2014*). W grupie kontrolnej stosowano odpowiednio dopasowane placebo w postaci roztworu soli fizjologicznej, co umożliwiło utrzymanie podwójnego zaślepienia.

W obu grupach wszyscy chorzy otrzymali miejscową zewnętrzną radioterapię najbardziej bolesnych miejsc (EBRT). Ponadto w przypadku progresji choroby przewidziano możliwość rozpoczęcia terapii hormonoterapii, chemioterapii, ponownego zastosowania EBRT, a także stosowania innych radiofar-

maceutyków, kortykosteroidów i bisfosfonianów. Chorzy rozpoczynający dodatkowe leczenie kontynuowali przyjmowanie Ra-223 (lub placebo).

Tabela 40. Opis interwencji medycznych stosowanych u chorych w badaniu Nilsson 2007.

	Interwencja	Kontrola
Schemat leczenia	<u>dichlorek radu 223</u> (Alpharadin, Algeta ASA, Oslo, Norwegia), w dawce 50 kBq/kg mc., 4 iniekcje dożyłne, co 4 tygodnie każda	<u>dopasowane placebo (roztwór soli fizjologicznej)</u> , 4 iniekcje dożyłne, co 4 tygodnie każda
Dodatkowe leczenie	Rozpoczęcie leczenia (1. iniekcja): w dniu EBRT lub do 7 dni po tym zabiegu; okres leczenia: 12 tygodni <ul style="list-style-type: none"> • <u>wszyscy chorzy</u>: radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT) najbardziej bolesnych miejsc (obszar $\leq 400 \text{ cm}^2$), jednorazowo 8 Gy lub 20 Gy (5 x 4 Gy)/tydzień, dopuszczano także 30 Gy (10 x 3 Gy)/2 tygodnie • <u>chorzy z progresją choroby</u>: kortykosteroidy, EBRT, chemioterapia cytostatykami, inne radiofarmaceutyki, terapia hormonalna, bisfosfoniany 	

1.6.4. Skuteczność kliniczna

W badaniu Nilsson 2007 ocenę skuteczności klinicznej wykonano w populacji chorych poddanych randomizacji i otrzymujących ≥ 1 dawkę Ra-223 lub placebo, odpowiednio 33 i 31 pacjentów (co autorzy określili jako populacja ITT).

Pierwszą analizę OS wykonano po 18 miesiącach obserwacji (chorzy pozostający przy życiu 15 [45%] i 8 [26%] odpowiednio w grupie Ra-223 i placebo; wyniki przedstawiono w publikacji Nilsson 2007). Natomiast uaktualnioną analizę przeprowadzono po 24 miesiącach i w tym punkcie czasowym odpowiednio 10 (30%) i 4 (13%) chorych było przy życiu (publikacja Nilsson 2013a).

Analizy przeżycia wykonywano bez dopasowania (podając wartość p testu log-rank dla porównań międzygrupowych) oraz z dopasowaniem czynników zakłócających: wiek, stan sprawności ECOG, stężenie albuminy, hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej, PSA i ALP). Wyniki dotyczące oceny poszczególnych punktów końcowych zestawiono w tabelach poniżej. Różnice istotne statystycznie zaznaczano pogrubioną czcionką.

1.6.4.1. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od pierwszej iniekcji Ra-223 lub placebo do zgonu z jakiegokolwiek przyczyn. Wyniki obu zaplanowanych analiz OS zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Przeżycie całkowite; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007.

Punkt czasowy analizy	Ra-223			placebo			Ocena istotności
	N	mediana OS (95% CI) [tyg.]	n zdarzeń (%)	N	mediana OS (95% CI) [tyg.]	n zdarzeń (%)	
Populacja ITT							
<u>analiza wstępna</u> [okres obserwacji: 18 miesięcy]	33	65,3 (48,7; NE)	18 (55%)*	31	46,4 (32,1; 77,4)	23 (74%)*	$p_{\log\text{-rank}} = 0,066$; HR = 0,47 (0,25; 0,88)* , $p_{\text{Cox}} = 0,020$
Populacja ITT							
	33	65,3 (bd.)	23 (70%)*	31	46,4 (bd.)	29 (94%)*	$p_{\log\text{-rank}} = 0,056$; HR = 0,476 (0,258; 0,877) , $p_{\text{Cox}} = 0,017$
<u>uaktualniona analiza</u> [okres obserwacji: 24 miesiące]	Populacja ITT (analiza z cenzorowaniem danych w momencie rozpoczęcia terapii DOX[^])						
	bd.	71 (48,7; 105,1)	bd.	bd.	43 (32,1; 77,4)	bd.	bd.
Populacja <i>per-protocol</i>							
	31	71,0 (bd.)	bd.	27	46,4 (bd.)	bd.	$p_{\log\text{-rank}} = 0,025$; HR = 0,445 (0,232; 0,851) , $p_{\text{Cox}} = 0,014$

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] mediana czasu do rozpoczęcia terapii docetakselem (DOX): 68 tyg. w grupie Ra-223 (n = 5) i 38 tyg. w grupie kontrolnej (n = 3);

NE nie osiągnięto (*not estimated*);

Po 18 miesiącach obserwacji mediana OS wynosiła 65,3 tygodnia w grupie Ra-223 i 46,4 tygodnia w grupie kontrolnej (ITT). Nie odnotowano różnicy między grupami w ocenie przeżycia chorych bez dopasowania, $p = 0,066$. Jednak wynik uległ znamiennej poprawie na korzyść Ra-223 po uwzględnieniu w analizie czynników dopasowania, $HR = 0,47$ (95% CI: 0,25; 0,88), $p = 0,020$. Efekt stosowania Ra-223 w porównaniu z placebo utrzymywał się w dłuższym okresie obserwacji (24 miesiące), $HR = 0,476$ (95% CI: 0,258; 0,877), $p = 0,017$. W momencie uaktualnionej analizy odnotowano 70% zgonów w grupie Ra-223 i 94% zgony w grupie kontrolnej. Autorzy badania podali, że główną przyczyną zgonów w obu grupach była progresja choroby przerzutowej (głównie w obrębie układu kostnego).

Analizy przeprowadzone w podgrupach chorych wykazały, że mediana OS zwiększała się wraz ze wzrostem liczby iniekcji Ra-223 w porównaniu do braku takiego efektu w grupie kontrolnej, natomiast w przypadku liczby przerzutów w kościach (≥ 6) u chorych w obu grupach obecny był trend w kierunku pogorszenia przeżycia, ale zależność ta nie była znamienna (patrz Tabela 42).

Tabela 42. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007 (publikacja Nilsson 2013a).

Podgrupa chorych		Ra-223 mediana OS (95% CI) [tyg.]	placebo mediana OS (95% CI) [tyg.]	Ocena istotności
Uaktualniona analiza [okres obserwacji: 24 miesiące]				
Liczba przerzutów w kościach	< 6	107	68	$p_{\log\text{-rank}} = 0,263$
	6-20	77	54	$p_{\log\text{-rank}} = 0,133$
	> 20	43	30	$p_{\log\text{-rank}} = 0,657$
Liczba iniekcji	1-4	65,3 (n = 33)	46,4 (n = 31)	$p_{\log\text{-rank}} = 0,0556$
	2-4	68,1 (n = 32)	46,4 (n = 27)	$p_{\log\text{-rank}} = 0,0311$
	3-4	77,4 (n = 30)	47,9 (n = 22)	$p_{\log\text{-rank}} = 0,0453$
	4	92,9 (n = 28)	49,4 (n = 21)	$p_{\log\text{-rank}} = 0,0427$

1.6.4.2. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym

Dane dotyczące oceny czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE) z okresu obserwacji 18 miesięcy badania Nilsson 2007 zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007.

Ra-223		placebo		Ocena istotności
N	mediana TSRE (95% CI) [tyg.]	N	mediana TSRE (95% CI) [tyg.]	
Wstępna analiza [okres obserwacji: 18 miesięcy]				
33	14 (9; 30)	31	11 (5-25)	$p_{\log\text{-rank}} = 0,257$; HR = 1,75 (0,96; 3,19)*, $p_{\text{Cox}} = 0,065$

* grupa placebo stanowiła referencję przy obliczaniu HR.

Nie stwierdzono znamiennej różnicy między grupami w porównaniu mediany czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, 14 i 11 tygodni odpowiednio w przypadku Ra-223 i placebo, $p = 0,257$. Po uwzględnieniu w analizie czynników stratyfikacji wynik nie uległ zmianie, $p = 0,065$.

1.6.4.3. Ocena markerów obrotu kostnego

Dane dotyczące oceny zmian wybranych markerów obrotu kostnego w 4. tygodniu po zakończeniu terapii zamieszczono w tabeli poniżej. Ocenę zmian stężenia ALP w kościach oceniano jako główny punkt końcowy badania, ponieważ frakcja kostna tego enzymu jest istotnym czynnikiem prognostycznym w praktyce klinicznej. Dane odnośnie tego punktu końcowego przedstawiono w tabeli poniżej, wartości dotyczą zmiany od wartości początkowej (w.p.) w 4. tygodniu po ostatniej iniekcji leku.

Tabela 44. Ocena markerów obrotu kostnego; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007.

Analizowany marker	Ra-223		placebo		Ocena istotności
	N	mediana (zakres) zmian w 4. tyg. po ostatniej iniekcji vs w.p. [%]	N	mediana (zakres) zmian w 4. tyg. po ostatniej iniekcji vs w.p. [%]	
Wstępna analiza [okres obserwacji: 18 miesięcy]					
frakcja kostna ALP	33	-65,6 (-92,2; 124,9)	31	9,3 (-77,4; 384,1)	p < 0,0001
całkowita aktywność ALP	33	-46,2 (-89,3; 102,5)	31	30,7 (-75,4; 212,9)	p < 0,0001
PINP	33	-63,2 (-93,7; 151,0)	31	38,3 (-72,5; 602,8)	p < 0,0001
CTX-I	33	-31,4 (-74,3; 143,3)	31	31,7 (-57,5; 395,8)	p = 0,002
ICTP	33	14,6 (-54,6; 158,9)	31	43,2 (-56,3; 242,1)	p = 0,011

W 4. tygodniu po zakończeniu leczenia w grupie Ra-223 odnotowano znamiennej redukcję frakcji kostnej ALP w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio mediana zmian -65,6% vs 9,3%, p < 0,0001. Istotnie większą skuteczność Ra-223 względem placebo potwierdzono w ocenie wszystkich pozostałych markerów obrotu kostnego.

1.6.4.4. Ocena stężenia PSA

W poniższej tabeli zestawiono dane, z okresu 18 miesięcy obserwacji (analiza wstępna, publikacja Nilsson 2007), dotyczące punktów końcowych oceniających stężenie PSA – odpowiedzi na leczenie, zmiany stężenia tego markera w 4. tygodniu po ostatniej iniekcji Ra-223 lub placebo w porównaniu z wartością wyjściową, oraz czasu do progresji stężenia PSA. Definicję poszczególnych punktów końcowych zamieszczono pod tabelą z wynikami.

Tabela 45. Ocena stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007.

Punkt końcowy	Sposób prezentacji danych	Ra-223	placebo	Ocena istotności
Wstępna analiza [okres obserwacji: 18 miesięcy]				
Odpowiedź na leczenie w ocenie PSA [^]	n/N (%)	11/31 (35%*)	5/28 (18%*)	RB = 1,99 (0,83; 4,99)*; p = 0,153
Zmiana PSA w 4. tyg. po ostatniej iniekcji vs w.p.	mediana (zakres) [%]	-23,8 (-98,6-545,6)	44,9 (-91,3-563,5)	p = 0,003
Czas do progresji PSA (TTPP) ^{^^}	mediana (95% CI) [tyg.]	26 (16; 39)	8 (4; 12)	p_{log-rank} = 0,048

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] ≥ 50% zmniejszenie wyjściowego stężenia PSA, potwierdzone drugim pomiarem po ≥ 4 tygodniach;

^{^^} progresję zdefiniowano jako 25% lub 50% zwiększenie stężenia PSA względem nadiru, odpowiednio u chorych bez i z odpowiedzią PSA.

Odpowiedź PSA odnotowano u 35% chorych w grupie Ra-223 w porównaniu do 18% pacjentów w grupie kontrolnej, różnica między grupami nie była znamiennej, p = 0,153.

Natomiast w ocenie procentowych zmian stężenia PSA wykazano większą skuteczność kliniczną Ra-223 w porównaniu z placebo. W 4. tygodniu po ostatniej iniekcji w grupie tego leku odnotowano redukcję wyjściowego stężenia PSA o około 24%, odmiennie w grupie placebo, gdzie zaobserwowano zwiększenie stężenia PSA o 45%. Różnica między grupami była istotna, $p = 0,003$.

Ponadto stosowanie Ra-223 w porównaniu z placebo znamienne opóźniło wystąpienie progresji stężenia PSA, mediany TTPP wynosiły odpowiednio 26 vs 8 tygodni, $p = 0,048$.

Ponadto w badaniu *Nilsson 2007* wykazano wyższość Ra-223 nad placebo w ocenie odpowiedzi PSA i czasu do wystąpienia progresji PSA również u chorych otrzymujących dodatkową terapię, przewidzianą w protokole.

1.6.5. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa wykonano w populacji chorych otrzymujących ≥ 1 iniekcję Ra-223 lub placebo (populacja poddana leczeniu). W trakcie leczenia (przez 16 tygodni) chorych obserwowano co 2 tygodnie, a następnie co cztery tygodnie między 6. a 12. miesiącem badania, a także w 18. i 24. miesiącu w celu oceny długoterminowych działań niepożądanych.

W trakcie 24. miesiący obserwacji z powodu działań niepożądanych zmarło 43% chorych w grupie Ra-223 i 17% pacjentów w grupie placebo. Różnica między grupami nie była znamienna. Dane na temat przyczyn zgonów zawiera tabela poniżej. Ponadto odnotowano 2 zgony z nieznanego przyczyny (oba w grupie kontrolnej).

Tabela 46. Częstość występowania zgonów w badaniu *Nilsson 2007* (publikacja *Nilsson 2013a*); Ra-223 vs PBO.

Przyczyna zgonu	Ra-223			Placebo			RR (95% CI)*
	N	n	%	N	n	%	
Uaktualniona analiza [okres obserwacji 24 miesiące]							
AEs	33	10 [^]	43%	31	4 [^]	17%	2,35 (0,88; 6,58); NS
nieznana przyczyna	33	0	0%	31	2	7%	0,19 (0,01; 2,00); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] w tym odpowiednio zgon z powodu: zawału mózgu (1 vs 0), niewyrównana niewydolność serca, migotanie przedsionków z powodu zapalenia płuc i sepsy (1 vs 0), zawału serca (2 vs 0), rak trzustki (1 vs 0), niewydolność wątroby (1 vs 0), zakażenie z gorączką (0 vs 1), zapalenie płuc/odoskrzelowe zapalenie płuc (3 vs 1), sepsa i obrzęk płuc (0 vs 1), podejrzaną pęknięcie tętniaka aorty (0 vs 1), tamponada pęcherza moczowego (1 vs 0);

NS nieistotne statystycznie.

Ogółem w trakcie 18 miesięcy obserwacji u 24% pacjentów w grupie Ra-223 i 24% chorych w grupie placebo wystąpiło przynajmniej jedno poważne działanie niepożądane (odpowiednio 12 i 19 przypadków, w tym 1 był uznany za związany z leczeniem – w grupie Ra-223; w 3 innych przypadkach

związek te nie został potwierdzony; natomiast w pozostałych wykluczono związek SAE z leczeniem). W przypadku toksyczności hematologicznej najczęściej w obu grupach obserwowano zmniejszenie stężenia hemoglobiny (94% vs 84%, różnica między grupami nie była istotna), natomiast działaniami niepożądanymi, które występowały znamienne częściej w grupie Ra-223 vs placebo były neutropenia 24% vs 0%, RR = 15,48 (95% CI: 1,69; 153,25), NNH = 5 (95% CI: 3; 10) i leukopenia, 33% vs 10%, RR = 3,33 (95% CI: 1,13; 10,45), NNH = 5 (95% CI: 3; 36). Jednak większość tych działań niepożądanych występowała w 1. lub 2. stopniu nasilenia. Hematologiczne AEs 3. lub 4. stopnia raportowano w pojedynczych przypadkach i częstość ich występowania nie różniła się między grupami. Natomiast większość niehematologicznych AEs (występujących u $\geq 15\%$ chorych) miała łagodne nasilenie i jedne różnice jakie wykazano między grupami dotyczyły zaparć, które stwierdzano istotnie częściej u pacjentów leczonych Ra-223 niż u chorych przyjmujących placebo, odpowiednio u 36% vs 6%, RR = 5,64 (95% CI: 1,59; 21,53), NNH = 4 (95% CI: 3; 10). Jedynym AE o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, występującym istotnie częściej w grupie Ra-223, było zmęczenie, odpowiednio 15% vs 0%, RR = 10,34 (95% CI: 1,09; 104,96), NNH = 7 (95% CI: 3; 17) (szczegóły zawiera Tabela 47).

W przypadku dłuższego okresu obserwacji autorzy próby *Nilsson 2007* podali jedynie, że między 12. a 24. miesiącem od podania pierwszej iniekcji nie odnotowano żadnych AEs związanych z leczeniem. Nie zaobserwowano również istotnych różnic między grupami w ocenie parametrów hematologicznych, przypadków białaczki, zespołu mielodysplastycznego i niedokrwistości aplastycznej. Jedynie między 18. a 24. miesiącem w grupie Ra-223 odnotowano po jednym przypadku powierzchownego brodawkowatego raka pęcherza moczowego, raka trzustki i zatorowości płucnej, a także przypadek raka odbytnicy i osteoporotycznego złamania kompresyjnego odcinka piersiowego kręgosłupa; żaden z wymienionych AEs nie był związany z leczeniem (publikacja *Nilsson 2013a*).

Tabela 47. Ocena działań niepożądanych w badaniu *Nilsson 2007*; Ra-223 vs PBO.

Punkt końcowy	Ra-223			Placebo			RR (95% CI)*
	N	n	%*	N	n	%*	
Wstępna analiza [okres obserwacji 18 miesięcy]							
≥ 1 poważne działanie niepożądane	33	8 ^S	24%	31	14 ^S	45%	0,54 (0,26; 1,07); NS
Toksyczność hematologiczna							
Trombocytopenia	33	6*	18%	30	5*	16%	1,09 (0,39; 3,0,9); NS
Neutropenia	33	8*	24%	30	0*	0%	15,48 (1,69; 153,25), NNH = 5 (3; 10)
Leukopenia	33	11*	33%	30	3*	10%	3,33 (1,13; 10,45), NNH = 5 (3; 36)
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	33	31*	94%	30	26*	84%	1,08 (0,91; 1,35); NS

Punkt końcowy	Ra-223			Placebo			RR (95% CI)*
	N	n	%*	N	n	%*	
Toksyczność hematologiczna 3. lub 4. stopnia							
Trombocytopenia	33	0*	0%	30	1*	3%	0,31 (0,03; 3,69); NS
Neutropenia	33	1*	3%	30	0*	0%	2,82 (0,24; 33,85); NS
Leukopenia	33	1*	3%	30	0*	0%	2,82 (0,24; 33,85); NS
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	33	1*	3%	30	1*	3%	0,91 (0,10; 8,50); NS
AEs występujące u ≥ 15% chorych							
Biegunka	33	9	27%	31	10	32%	1,04 (0,50; 2,21); NS
Zaparcia	33	12 ^{§§}	36%	31	2	6%	5,64 (1,59; 21,53), NNH = 4 (3; 10)
Wymioty	33	8	24%	31	6	19%	1,25 (0,51; 3,14); NS
Nudności	33	9	27%	31	10	32%	1,04 (0,50; 2,21); NS
Zmęczenie	33	8	24%	31	7	23%	1,07 (0,45; 2,57); NS
Ból kości	33	10	30%	31	16	52%	0,59 (0,31; 1,07); NS
Ból mięśni	33	5	15%	31	4	13%	1,17 (0,37; 3,76); NS
Zaostrzenie objawów nowotworu (<i>tumor flare</i>)	33	6	18%	31	7	23%	0,81 (0,31; 2,06); NS
Niedokrwistość	33	5	15%	31	7	23%	0,67 (0,25; 1,81); NS
AEs o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim występujące u ≥ 15% chorych							
Biegunka	33	3*	9%	31	5*	16%	0,56 (0,16; 1,97); NS
Zaparcia	33	6*	18%	31	2*	6%	2,82 (0,71; 11,68); NS
Wymioty	33	4*	12%	31	3*	10%	1,25 (0,34; 4,72); NS
Nudności	33	3*	9%	31	3*	10%	0,94 (0,23; 3,84); NS
Zmęczenie	33	5*	15%	31	0	0%	10,34 (1,09; 104,96), NNH = 7 (3; 17)
Ból kości	33	8*	24%	31	9*	29%	0,84 (0,37; 1,86); NS
Ból mięśni	33	2*	6%	31	1*	3%	1,88 (0,26; 13,99); NS
Zaostrzenie objawów nowotworu (<i>tumor flare</i>)	33	4*	12%	31	6*	19%	0,63 (0,20; 1,89); NS
Niedokrwistość	33	5*	15%	31	5*	16%	0,94 (0,32; 2,79); NS

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[§] liczba przypadków SAEs: 12 i 19 odpowiednio w grupie Ra-223 i grupie placebo; 1 przypadek wymiotów po pierwszej iniekcji Ra-223 był związany z leczeniem; liczba SAEs o niepotwierdzonym związku z leczeniem: sepsa (2 w obu grupach), zaostrzenie objawów nowotworu (1 w grupie Ra-223);

^{§§} mediana (zakres) czasu do wystąpienia zaparców wynosiła 4 (1-12) tygodnie;

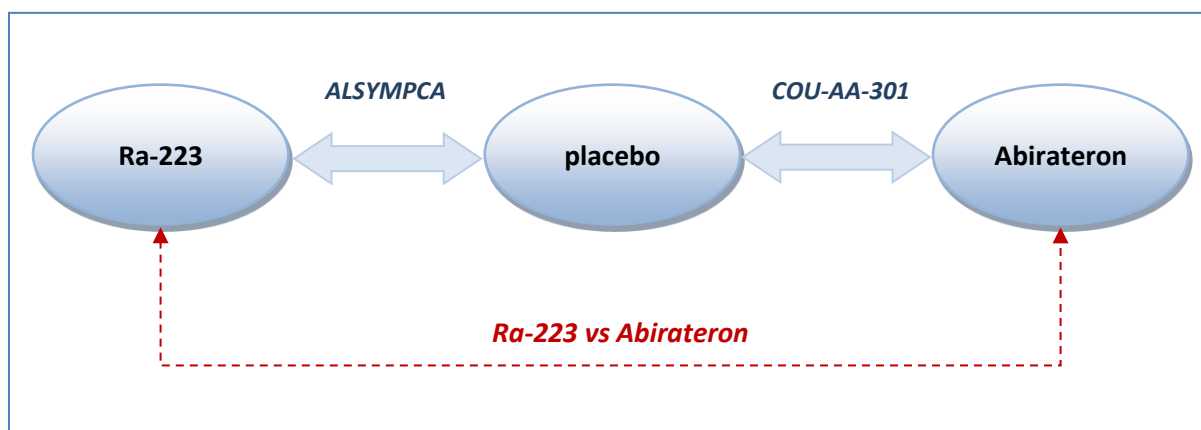
NS nieistotne statystycznie.

1.7. Ra-223 vs abirateron – porównanie pośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z abirateronem. Odnaleziono natomiast dwa badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, *ALSYMPCA* i *COU-AA-301*, które umożliwiły wykonanie porównania pośredniego powyższych interwencji, przez wspólny komparator – placebo (schemat zależności w porównaniu pośrednim, patrz Wykres 2). Badanie *ALSYMPCA* opisano w publikacji *Parker 2013* i doniesieniu *Wiechno 2013* (prezentującym dodatkowe dane dotyczące wyjściowych charakterystyk pacjentów, uwzględnione w porównaniu pośrednim). Próbę *COU-AA-301* opisano w publikacji *de Bono 2011*, a także w dodatkowych publikacjach *Fizazi 2012*, *Goodman 2014*, *Harland 2013* i *Logothetis 2012*. Korzystano również z protokołów obu badań i danych zamieszczonych w załącznikach głównych publikacji.

Docelową populację w porównaniu pośrednim stanowili chorzy z przerzutowym, opornym na kastrację, rakiem gruczołu krokowego, z progresją choroby po terapii docetakselem, z objawowymi przerzutami kostnymi (co najmniej 6) i bez przerzutów w narządach trzewnych. Natomiast w badaniach *ALSYMPCA* i *COU-AA-301* włączano pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację i ze względu na różnice w zakresie wcześniejszej terapii docetakselem (którą otrzymywała część pacjentów w *ALSYMPCA* i wszyscy chorzy w *COU-AA-301*) oraz rozsiewu choroby (przerzuty ograniczone do kości u wszystkich chorych w *ALSYMPCA* i przerzuty o różnym umiejscowieniu w *COU-AA-301*) porównanie pośrednie przeprowadzono w najbardziej zgodnych podgrupach chorych. Po stronie Ra-223 (*ALSYMPCA*) stanowili ją chorzy leczeni uprzednio docetakselem (wszyscy z przerzutami w kościach i u około 85% chorych ≥ 6 zmian kostnych), natomiast po stronie abirateronu (*COU-AA-301*) – pacjenci bez przerzutów w narządach trzewnych (wszyscy leczeni docetakselem, u 92% przerzuty w kościach). Różnice w populacjach obu badań powodują wysoką heterogeniczność w zakresie porównania populacji ITT – szczególnie ze względu na obecność chorych o różnej historii leczenia docetakselem oraz chorych z przerzutami do narządów trzewnych, przez co analiza taka obciążona jest istotnymi ograniczeniami, jednak możliwość wykonania porównania w obrębie najbardziej zbliżonych podgrup zmniejsza to ograniczenie, co w opinii autorów niniejszego raportu uzasadnia wykonanie porównania pośredniego, przy zachowaniu ostrożności odnośnie interpretacji wyników.

Wykres 2. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.



1.7.1. Charakterystyka badań uwzględnianych w porównaniu pośrednim

Badania uwzględnione w porównaniu pośrednim były wielośrodkowymi próbami klinicznymi III fazy, o wysokiej jakości, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Tabela 48). Obie próby oceniały duże i licznie porównywalne populacje chorych – 921 poddanych randomizacji w *ALSYMPCA* i 1195 w *COU-AA-301*, a także posiadały odpowiednią moc statystyczną do weryfikacji wyższości (*superiority*) ocenianej interwencji, odpowiednio Ra-223 i abirateronu, nad placebo w poprawie przeżycia całkowitego (OS). Dzięki zastosowaniu odpowiednio dopasowanego placebo w obu próbach utrzymywano podwójne zaślepienie badaczy i pacjentów. Obserwowane różnice w liczebnościach populacji, biorąc pod uwagę wykonaną ocenę mocy statystycznej oraz włączenie wymaganej liczebności chorych w obu próbach klinicznych nie wpływają znacząco na heterogeniczność analizowanych badań, więc można stwierdzić że próby były umiarkowanie heterogeniczne pod względem liczebności.

W badaniach *ALSYMPCA* i *COU-AA-301* przeprowadzono wstępną (*interim*) analizę OS, po wystąpieniu odpowiednio 314 i 552 zgonów (mediana okresu obserwacji 12,8 miesiąca w *COU-AA-301*; w pierwszym badaniu nie podano informacji takiej informacji). W obu próbach w analizie wstępnej wykazano wyższość ocenianego leku nad placebo w poprawie OS i zgodnie z protokołem choroby w grupie kontrolnej mogli rozpocząć terapię odpowiednio Ra-223 i abirateronem. Przed zaplanowanym *crossover* pacjentów otrzymujących placebo autorzy wykonali drugą analizę przeżycia dla większej liczby zdarzeń – 528 w *ALSYMPCA* i 775 w *COU-AA-301*, ponownie w drugiej próbie zaznaczono, że aktualizację analizy OS wykonano po okresie obserwacji o medianie 20,2 miesiąca, a jej wyniki przedstawiono w dodatkowej publikacji *Fizazi 2012*. Autorzy próby *ALSYMPCA* podali jedynie, że planowany okres obserwacji wynosił 3 lata; wyniki obu analiz OS – wstępnej i uaktualnionej, zamieszczono w głównej publikacji *Parker 2013*. Pomimo iż liczby zdarzeń uwzględnione w analizach interim oraz drugiej analizie przeżycia różnią się między badaniami, nie stanowi to znaczącego ograniczenia – w obu badaniach liczby te zostały ustalone proporcjonalnie do liczby włączonych chorych, na drodze

oszacowań statystycznych i miały wystarczającą moc by wykazać różnice między grupami w obrębie prób klinicznych. Z uwagi na charakter oceny przeżycia całkowitego mediany okresu obserwacji również różnią się pomiędzy badaniami, jednak to również nie stanowi ograniczenia, gdyż czas do wystąpienia zdarzenia jest uwzględniany w ramach parametru względnego (hazardu względnego).

W obu badaniach ocenę skuteczności klinicznej przeprowadzono w populacji ITT, którą stanowili chorzy poddani randomizacji, 614 vs 307 chorych w *ALSYMPCA* i 797 vs 398 w *COU-AA-301*, a ocenę bezpieczeństwa w obrębie pacjentów otrzymujących przynajmniej jedną dawkę przypisaną interwencji. Jak wcześniej zaznaczono porównanie pośrednie wykonano w obrębie najbardziej zgodnych podgrup chorych między próbami. W przypadku badania *ALSYMPCA* dane dotyczące pacjentów leczonych wcześniej docetakselem przedstawiono w głównej publikacji *Parker 2012*, natomiast w odniesieniu do badania *COU-AA-301* dane na temat chorych bez przerzutów trzewnych zamieszczono w dodatkowej publikacji *Goodman 2014*, opisującej analizę *post-hoc* wpływu przerzutów trzewnych na wynik terapii abirateronem. Dla wyróżnionych podgrup pacjentów zidentyfikowano również dodatkowe dane – zamieszczone w doniesieniu *Wiechno 2012* dla badania *ALSYMPCA* i w publikacji *Logothetis 2012*, w której przedstawiono aktualizację oceny zdarzeń związanych z układem kostnym u chorych w próbie *COU-AA-301*.

Tabela 48. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim: *ALSYMPCA* i *COU-AA-301*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punkcja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>AL-SYMPCA</i> (<i>Parker 2013</i>)	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	3 lata ^s	tak	614 vs 307	analiza skuteczności – pop. ITT; analiza bezpieczeństwa – pop. mITT ^A ; dodatkowa ocena efektywności – podgrupa chorych leczonych wcześniej docetakselem	136	Algeta i Bayer HealthCare Pharmaceuticals
<i>COU-AA-301</i> (<i>de Bono 2011</i>)	ocena wyższości (<i>superiority</i>)	IIA/5 (R2; B2; W1)	mediana 12,8 miesiąca dla wstępnej analizy i 20,2 miesiąca dla uaktualnionej analizy OS	tak	797 vs 398	analiza skuteczności – pop. ITT; analiza bezpieczeństwa – pop. mITT ^A ; analiza <i>post hoc</i> – podgrupa chorych bez przerzutów trzewnych	147	częściowo Cougar Biotechnology
Ocena homogeniczności								
Badania homogeniczne pod względem przyjętych założeń metodycznych oraz oceny jakości wg skali Jadad			Umiarkowana homogeniczność (ocena punktów końcowych typu czas do zdarzenia determinuje długość okresu obserwacji)	Badania homogeniczne	Umiarkowana heterogeniczność – w obu badaniach liczebność określona a priori w ramach	Badania homogeniczne	Badania homogeniczne	

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM/punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
---------	-------------------	-----------------------------------	------------------	--------------------	-----------------	------------	-----------------	---------

oceny
mocy
statystycznej

[^] chorzy poddani randomizacji i otrzymujący ≥ 1 dawkę leku lub placebo;

⁵ zaplanowano 3-letni okres obserwacji, jednak nie podano informacji o medianie okresu obserwacji dla analizowanej grupy.

Obydwa badania uwzględnione w porównaniu pośrednim (*ALSYMPCA*, *COU-AA-301*) były próbami klinicznymi wysokiej jakości, które uzyskały maksymalną ocenę 5 punktów w skali Jadad. W obu próbach przeprowadzono losowy przydział chorych, w stosunku 2:1 odpowiednio do grup z ocenianym lekiem i kontrolnych, z uwzględnieniem określonych czynników stratyfikacyjnych (szczegóły dotyczące opisu randomizacji zawiera Tabela 49). Wiarygodność badań zwiększono za pomocą podwójnego zaślepienia poprzez wprowadzenie odpowiednio dopasowanego placebo w grupach kontrolnych. Ogółem w opisywanych badaniach randomizacji poddano 921 pacjentów w *ALSYMPCA* oraz 1195 chorych w *COU-AA-301*, i prawie wszyscy spośród nich (98-99%) otrzymali przynajmniej 1 dawkę leku lub placebo. Szczegółowy opis przeływu chorych zamieszczono w badaniu *ALSYMPCA* (patrz Tabela 50).

Tabela 49. Opis procesu randomizacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: *ALSYMPCA* i *COU-AA-301*.

Badanie	Randomizacja	Czynniki stratyfikacji
<i>ALSYMPCA</i>	w stosunku 2:1 (Ra-223 vs placebo), na podstawie list randomizacyjnych, za pomocą interaktywnego systemu głosowego	<ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia docetakselem (tak vs nie) trwająca terapia biosfosfonianami (tak vs nie) aktywność fosfatazy alkalicznej (< 220 U/l vs ≥ 220 U/l)
<i>COU-AA-301</i>	blokowa, w stosunku 2:1 (abirateron vs placebo), za pomocą interaktywnego systemu internetowego	<ul style="list-style-type: none"> stan sprawności ECOG (0-1 vs 2) największy wynik oceny bólu wg BPI-SF (0-3 vs 4-10) rodzaj progresji (zwiększenie stężenia PSA vs radiograficzna, z lub bez zwiększenia stężenia PSA) liczba schematów chemioterapii (1 vs 2)

Tabela 50. Opis przeływu chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: *ALSYMPCA* i *COU-AA-301*.

Badanie	Grupa	Chorzy poddani randomizacji – ocena skuteczności klinicznej	Chorzy poddani leczeniu – ocena bezpieczeństwa	Chorzy przerywający leczenie (i pozostający w obserwacji)	Chorzy wycofani z badania (przed upływem zaplanowanego okresu obserwacji)
<i>ALSYMPCA</i>	Ra-223	614 (100%)	599 (98%) [^]	225 (37%)	370 (60%)
	placebo	307 (100%)	302 (98%) [^]	162 (53%)	212 (69%)
<i>COU-AA-301</i>	abirateron	797 (100%)	791 (99%)	bd.	bd.
	placebo	398 (100%)	394 (99%)	bd.	bd.

[^] jeden chory w grupie kontrolnej otrzymał przez pomyłkę Ra-223 i w ocenie bezpieczeństwa został uwzględniony w grupie ra-223, stąd w ocenie bezpieczeństwa włączono 600 i 301 chorych odpowiednio w wyróżnionych grupach.

1.7.2. Porównanie populacji badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Do badań *ALSYMPCA* i *COU-AA-301* włączano chorych z przerzutowym, histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację farmakologiczną lub chirurgiczną (stężenie testosteronu ≤ 50 ng/dl). W obu badaniach u pacjentów stosowano terapię mającą na celu supresję androgenów. Ponadto uwzględniano chorych z progresją choroby w ocenie stężenia PSA (w obu próbach potwierdzaną wzrostem stężenia tego markera powyżej wartości referencyjnej w dwóch kolejnych pomiarach); dodatkowo w badaniu *COU-AA-301* progresję potwierdzano na podstawie zmian w tkankach miękkich i kośćcu, z progresją PSA lub bez niej.

W próbie *ALSYMPCA* włączano pacjentów z objawowymi przerzutami w kościach, bez przerzutów trzewnych, podczas gdy w badaniu *COU-AA-301* uwzględniano pacjentów ogólnie z chorobą przerzutową (z wyjątkiem zmian w mózgu), dlatego w badaniu tym znaleźli się chorzy z zajęciem narządów trzewnych i kości. Niemniej chorzy bez przerzutów trzewnych, odpowiadający populacji badania *ALSYMPCA*, stanowili znaczącą podgrupę całej populacji (71%; ponadto u około 90% populacji obecne były zmiany kostne). Różnice te stanowią o wysokiej heterogeniczności badań w zakresie populacji ITT, jednak analiza najbardziej zbliżonych podgrup zmniejsza tę heterogeniczność, umożliwiając w ocenie autorów niniejszego raportu przeprowadzenie porównania pośredniego, przy zachowaniu ostrożności w interpretowaniu wyników.

Druga różnica jaką odnotowano między badaniami dotyczyła wcześniejszej chemioterapii przerzutowego raka gruczołu krokowego i w tym przypadku zaawansowaną populację oceniano w badaniu *COU-AA-301*, gdyż włączano w nim chorych po co najmniej jednym, ale nie więcej niż dwóch schematach chemioterapii, w tym w przynajmniej jednym stosowano docetaksel. Wprowadza to heterogeniczność dla porównania populacji ITT, jednak analiza w zbliżonych podgrupach (wszyscy chorzy po docetakselu z badania *ALSYMPCA*) zmniejsza tę heterogeniczność. W przypadku tego porównania istnieje dodatkowe ograniczenie wynikające z więcej niż jednej linii leczenia chemioterapią (w tym potencjalnie dwoma liniami leczenia docetakselem) u chorych z próby *COU-AA-301*, jednak w podgrupie chorych bez przerzutów trzewnych tylko około 30% chorych otrzymywało takie leczenie.

W próbie *ALSYMPCA* uczestniczyli chorzy leczeni wcześniej docetakselem, jak i pacjenci którzy nie mogli (z powodu złego stanu zdrowia lub niedostępności leku) lub odmówili jego przyjmowania; chorzy ci stanowili około 57% populacji ocenianej w badaniu.

Autorzy opisywanych badań przedstawili szereg dodatkowych kryteriów włączenia określających między innymi wymagany stan sprawności chorych (ECOG ≤ 2) i parametry laboratoryjne, które były podobne w obu próbach. Szczegółowy opis kryteriów selekcji chorych zawiera tabela poniżej.

Tabela 51. Zestawienie kryteriów selekcji chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.

Kryterium	ALSYMPCA	COU-AA-301	Ocena homogeniczności badań
Kryteria włączenia			
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację chemiczną lub chirurgiczną • trwająca supresja androgenów (stężenie testosteronu w surowicy ≤ 50 ng/dl [1,7 nmol/l]) • progresja choroby w ocenie PSA[^] • wyjściowe stężenie PSA ≥ 5 ng/ml • ≥ 2 przerzuty do kości potwierdzone scyntygrafią i brak przerzutów do narządów trzewnych • choroba objawowa i regularne stosowanie leków przeciwbólowych lub radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT) z powodu bólu kości związanym z nowotworem w okresie wcześniejszych 12 tygodni • chorzy nie planowani do zastosowania chemioterapii w okresie najbliższych 6 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację chemiczną lub chirurgiczną • trwająca supresja androgenów (stężenie testosteronu w surowicy ≤ 50 ng/dl [$\leq 2,0$ nmol/l]) • progresja choroby w ocenie PSA[^] lub w ocenie radiologicznej zmian w tkankach miękkich lub kośćcu, z lub bez progresji PSA 	Badania homogenne co do rodzaju nowotworu, supresji androgenów oraz wymogu progresji choroby, stwierdzono różnice w wymogu obecności przerzutów do kości i objawowych przerzutów kostnych
Wcześniejsza chemioterapia raka gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> • terapia docetakselem • włączano również chorych nieleczonych wcześniej docetakselem (z powodu stanu zdrowia lub brak dostępności leku) oraz chorych, którzy odmówili przyjmowania tego leku 	<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1, ale ≤ 2 schematy chemioterapii (w tym ≥ 1 z docetakselem) 	Wysoka heterogeniczność pod względem wcześniejszego leczenia docetakselem dla populacji ITT, dzięki możliwości wyróżnienia podgrupy leczonej docetakselem w badaniu ALSYMPCA heterogeniczność ulega zmniejszeniu, jednak wciąż istnieją pewne ograniczenia (w próbie COU-AA-301 około 30% chorych miało 2 schematy chemioterapii)
Parametry laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie Hb $\geq 10,0$ g/dl • całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ • stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ GGN • aktywność ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN • stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN • stężenie albuminy > 25 g/l 	<ul style="list-style-type: none"> • stężenie Hb $\geq 9,0$ g/dl • liczba płytek krwi $\geq 100000/\mu l$ • stężenie albuminy w surowicy $\geq 3,0$ g/dl • stężenie bilirubiny w surowicy $< 1,5 \times$ GGN • stężenie kreatyniny w surowicy $< 1,5 \times$ GGN lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min. • aktywność ALT i AST $< 2,5 \times$ GGN • stężenie potasu w surowicy $\geq 3,5$ mmol/l 	Badania homogenne pod względem wymogów odnośnie parametrów laboratoryjnych

Kryterium	ALSYMPCA	COU-AA-301	Ocena homogeniczności badań
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat status sprawności ECOG ≤ 2 przewidywana długość życia ≥ 6 miesięcy 	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat status sprawności ECOG ≤ 2 	Badania homogenne pod względem pozostałych kryteriów włączenia
Kryteria wykluczenia			
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> przerzuty w narządach trzewnych (obecne lub w wywiadzie) wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat zaburzenia czynności układu krwiotwórczego, wątroby lub nerek 	<ul style="list-style-type: none"> potwierdzone przerzuty w mózgu poważna lub niekontrolowana niezłośliwa choroba współistniejąca inny nowotwór złośliwy z $\geq 30\%$ prawdopodobieństwem nawrotu, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe BP ≥ 95 mmHg) zaburzenia czynności przysadki lub nadnerczy w wywiadzie istotna klinicznie choroba serca 	Istnieje wysoka heterogeniczność z uwagi na możliwość udziału chorych z przerzutami trzewnymi w badaniu COU-AA-301, jednak wyniki w podgrupie chorych bez takich przerzutów zmniejszają ją dając akceptowalną homogeniczność
Inne wcześniejsze leczenie raka gruczołu krokowego	<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia w okresie wcześniejszych 4 tygodni lub utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii ogólnoustrojowe zastosowanie preparatów radioizotopowych w leczeniu przerzutów do kości w okresie wcześniejszych 24 tygodni zewnętrzna radioterapia obejmująca połowę ciała terapia z zastosowaniem Ra-223 przetoczenie krwi lub stosowanie czynników stymulujących erytropoetynę w okresie wcześniejszych 4 tygodni 	<ul style="list-style-type: none"> terapia ketokonazolem terapia abirateronem, innymi inhibitorami CYP17 lub lekami eksperymentalnym celowanymi przeciw receptorom androgenowym w przerzutowym raku gruczołu krokowego radio-, chemo- lub immunoterapia w okresie 30 dni lub radioterapia paliatywna w okresie 14 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu operacja chirurgiczna lub lokalny zabieg w obrębie gruczołu krokowego w okresie 30 dni przed rozpoczęciem leczenia w badaniu jakakolwiek ostra toksyczność poprzedniej chemioterapii lub radioterapii 	Badania umiarkowanie homogenne pod względem wcześniejszego leczenia

[^] zwiększenie stężenia PSA powyżej wartości referencyjnej w 2 kolejnych pomiarach.

W badaniach ALSYMPCA i COU-AA-301 oceniano porównywalną liczbę pacjentów, odpowiednio 921 i 1195 chorych; w obu próbach wyjściowe charakterystyki chorych były dobrze zbalansowane między grupami. Oceniano chorych w podobnym wieku, o medianie wynoszącej około 70 lat, w bardzo dobrym stanie sprawności (0-1. stopień w ocenie ECOG u około 86-90%). Również parametry laboratoryjne pacjentów w obu badaniach były porównywalne. Natomiast w badaniu ALSYMPCA u wszystkich

chorych (100%) występowały przerzuty do kości, w tym około 86% pacjentów miało co najmniej 6 zmian kostnych (kryterium wymagane w programie lekowym dla produktu Xofigo), bez przerzutów do narządów trzewnych. Nieco ponad połowa (n = 526; 57%) chorych była wcześniej leczona docetakselem. Dla porównania w badaniu COU-AA-301 wszyscy pacjenci (100%) otrzymywali wcześniej docetaksel, przerzuty w kościach i były obecne u około 90% chorych i w przypadku znacznego odsetka (n = 843; 71%) nie doszło do rozsiewu nowotworu w narządach trzewnych.

Najbardziej zgodne między badaniami podgrupy chorych stanowili zatem – po stronie Ra-223 pacjenci (N = 526) leczeni docetakselem (100%), wszyscy z przerzutami ograniczonymi do kości (100%), a po stronie abirateronu – chorzy (N = 843) bez przerzutów trzewnych, u których w większości (92%) przerzuty były ograniczone do kości i u wszystkich (100%) stosowano wcześniej docetaksel. Wyjściowe charakterystyki pacjentów w tych podgrupach były zbliżone do populacji badań ALSYMPCA i COU-AA-301. Mediana wieku chorych bez przerzutów trzewnych wynosiła około 69 lat; w przypadku chorych leczonych wcześniej docetakselem wiadomo jedynie, że 14-30% z nich było w wieku ≥ 65 lat (udział pacjentów w tym wieku w grupach Ra-223 i placebo nie był równomierny, było ich mniej w grupie Ra-223). Ponadto większość chorych (≥ 90%) bez przerzutów trzewnych z badania COU-AA-301 odznaczała się bardzo dobrym stanem sprawności w ocenie ECOG (podobnie jak populacja ogółem tego badania); dla podgrupy pacjentów z badania ALSYMPCA nie podano takich danych (szczegóły patrz Tabela 52).

Tabela 52. Porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.

Wyjściowa charakterystyka	podgrupa uwzględniona w porównaniu pośrednim				populacja ITT				Ocena homogeniczności badań	
	ALSYMPCA [chorzy po terapii DOX]		COU-AA-301 ^a [chorzy bez VM]		ALSYMPCA		COU-AA-301			
	Ra-223	placebo	abirateron	placebo	Ra-223	placebo	abirateron	placebo		
Liczba chorych	352	174	544	299	614	307	797	398	Umiarkowana heterogeniczność, niemniej badania o dużych liczebnościach i ocenie mocy statystycznej	
Mediana wieku (zakres) [lata]	bd.	bd.	69,5 (50-88)	69 (50-88)	71 (49-90)	71 (44-94)	69 (42-95)	69 (39-90)	Badania homogeniczne w populacji ITT	
chorzy w wieku ≥ 75 lat (%)	51 (14%) ^b	53 (30%) ^b	bd.	bd.	171 (28%)	90 (29%)	220 (28%)	111 (28%)	Badania homogeniczne w populacji ITT	
Umiejscowienie przerzutów, n (%)	kości	352 (100%)	174 (100%)	492 (91%)	271 (92%)	614 (100%)	307 (100%)	709 (89%)	357 (90%)	Umiarkowana heterogeniczność w przypadku analizy w podgrupach oraz populacji ITT
	narządy trzewne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	253 (32%)	99 (25%)	Wysoka heterogeniczność (populacja ITT), homogeniczność w przypadku analizy

Wyjściowa charakterystyka	podgrupa uwzględniona w porównaniu pośrednim				populacja ITT				Ocena homogeniczności badań	
	ALSYMPCA [chorzy po terapii DOX]		COU-AA-301 ^a [chorzy bez VM]		ALSYMPCA		COU-AA-301			
	Ra-223	placebo	abirateron	placebo	Ra-223	placebo	abirateron	placebo		
węzły chłonne	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	361 (45%)	164 (41%)	Wysoka heterogeniczność (populacja ITT), homogeniczność w przypadku analizy podgrup	
Liczba przerzutów w kościach ≥6, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	511 (83%)	268 (87%)	bd.	bd.	Z powodu braku danych brak możliwości oceny, potencjalne istotne ograniczenie analizy pośredniej	
Wcześniejsza terapia docetakselam, n (%)	352 (100%)	174 (100%)	544 (100%)	299 (100%)	352 (57%)	174 (57%)	797 (100%)	398 (100%)	Wysoka heterogeniczność (populacja ITT), homogeniczność w przypadku analizy podgrup	
Wcześniejsza terapia bisfosfonianami, n (%)	bd.	bd.	bd.	bd.	250 (41%) [#]	124 (40%) [#]	328 (41,5%)	174 (44,2%)	Badania homogeniczne w populacji ITT	
ECOG, n (%)	0 lub 1	bd.	bd.	493 (91%)	270 (90%)	536 (87%)	265 (86%)	715 (90%)	353 (89%)	Badania homogeniczne w populacji ITT
	2	bd.	bd.	51 (9%)	29 (10%)	77 (13%) [^]	41 (13%) [^]	82 (10%)	45 (11%)	Badania homogeniczne w populacji ITT
Mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]	bd.	bd.	123,80 (0,4-5906) (n = 540)	129,20 (3,2-10114,0) (n = 295)	146 (3,8-6026)	173 (1,5-14500)	128,8 (0,4-9253,0) (n = 788)	137,7 (0,6-10114,0) (n = 393)	Badania homogeniczne w populacji ITT	
Mediana stężenia dehydrogenazy mleczanowej (zakres) [IU/l]	bd.	bd.	215 (84-2145)	227 (123-5125)	315 (76-2171)	336 (132-3856)	223,0 (84-3373) (n = 783)	237,5 (123-5125) (n = 386)	Badania homogeniczne w populacji ITT	
Mediana stężenia fosfatazy alkalicznej (zakres) [IU/l]	bd.	bd.	bd.	bd.	211 (32-6431)	223 (29-4805)	223 (84-3373) ^c	238 (123-5125) ^c	Badania homogeniczne w populacji ITT	
Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/dl]	bd.	bd.	11,9 (8,1-16,1)	11,9 (8,1-16,5)	12,2 (8,5-16,7)	12,1 (8,5-16,4)	11,8 (7,3-16,1) (n = 779)	11,8 (7,2-16,5) (n = 389)	Badania homogeniczne w populacji ITT	

^a dane zamieszczone w publikacji *Goodman 2014*;
^b chorzy wieku ≥ 65 lat (dane zamieszczone w doniesieniu *Wiechno 2013*);
^c dane zamieszczone w publikacji *Logothetis 2012*;
[#] podano dane dotyczące chorych kontynuujących terapię bisfosfonianami;
[^] ECOG ≥ 2;
 VM przerzuty w narządach trzewnych (ang. *visceral metastases*);
 DOX docetaksel.

1.7.3. Interwencje zastosowane w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim

W badaniu *ALSYMPCA* stosowano radioizotop radu (Ra-223), podawany w dawce 50 kBq/kg mc. w 6 iniekcjach, w odstępach 4 tygodni. Natomiast w próbie *COU-AA-301* ocenianą interwencją stanowił abirateron, przyjmowany doustnie w dawce 1000 mg dziennie w sposób ciągły; leczenie konty-

nuowano do momentu wystąpienia progresji choroby w ocenie stężenia PSA, radiograficznej i ocenie objawów. W obu próbach obecna była grupa kontrolna z dopasowanym placebo, dzięki czemu utrzymywano podwójne zaślepienie badaczy i pacjentów.

Dodatkowo chorzy w obu grupach w obu próbach klinicznych otrzymywali objawowe leczenie towarzyszące (najlepszą opiekę medyczną, BSC), które ogółem było zbliżone w analizowanych badaniach, co wskazywało na homogeniczność badań w tym zakresie. W badaniu *ALSYMPCA* była to terapia stosowana standardowo w ramach w praktyki klinicznej (obejmowała ona radioterapię oraz szereg leków, w tym ketokonazol, estrogeny i glikokortykoidy). W próbie *COU-AA-301* abirateron i placebo podawano w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem, który należy do grupy glikokortykosteroidów, a także dopuszczano stosowanie terapii wspomagającej, zgodnie z praktyką danego ośrodka. Jedyne różnice między badaniami dotyczyły terapii ketokonazolem i dietylstilbestrolem, które w próbie *ALSYMPCA* były jednymi z rutynowo stosowanych leków, natomiast w próbie *COU-AA-301* były ogólnie zabronione (tylko w ściśle określonych przypadkach dozwolone było ich zastosowanie, ale w takim przypadku u chorego przerywano leczenie i rozpoczynano obserwację). Ponadto w pierwszej z prób pacjenci mogli kontynuować wcześniejszą terapię bisfosfonianami (a jej obecność była czynnikiem stratyfikacyjnym randomizacji), podczas gdy w drugim badaniu (*COU-AA-301*) leki te mogły być podawane wyłącznie u chorych z progresją choroby, którzy nie spełniali w pełni kryteriów przerwania leczenia (tj. progresji potwierdzonej jednocześnie w ocenie PSA, radiograficznej i ocenie objawów). Szczegółowy opis procedur medycznych stosowanych w próbach uwzględnionych w porównaniu pośrednim zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Porównanie interwencji medycznych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.

ALSYMPCA		COU-AA-301	
interwencja	komparator	interwencja	komparator
dichlorek Radu 223 (Xofigo), w dawce 50 kBq/kg mc., 6 iniekcji dożylnych podawanych w odstępie 4 tygodni	placebo dopasowane do Ra-223 pod względem sposobu i częstości podawania	octan abirateronu (Zytiga), doustnie, w dawce 1000 mg/dzień (4 tabletki po 250 mg)	placebo dopasowane do abirateronu pod względem sposobu i częstości podawania
Okres leczenia			
<ul style="list-style-type: none"> zaplanowany okres terapii wynosił 6 miesięcy (od pierwszej iniekcji do 4 tygodni po ostatniej iniekcji) kryteria przedwczesnego przerwania leczenia: nieakceptowana toksyczność lub konieczność zastosowania chemioterapii cytostatykami, innych radioizotopów o działaniu ustrojowym, zewnętrznej radioterapii połowy ciała lub innego leku eksperymentalnego 		<ul style="list-style-type: none"> cykl leczenia wynosił 4 tygodnie nie zaplanowano z góry długości okresu terapii kryteria przerwania leczenia: wystąpienia progresji choroby w ocenie stężenia PSA[^], radiograficznej^{^^} i w ocenie objawów^{^^^} 	

ALSYMPCA		COU-AA-301	
interwencja	komparator	interwencja	komparator
<ul style="list-style-type: none"> po wykazaniu większej skuteczności klinicznej terapii Ra-223 vs placebo w analizie wstępnej przerwano badanie i chorym z grupy kontrolnej proponowano rozpoczęcie terapii Ra-223 (<i>crossover</i>) 		<ul style="list-style-type: none"> po wykazaniu większej skuteczności klinicznej abirateronu vs placebo w analizie wstępnej, przerywano badanie i chorym z grupy kontrolnej proponowano rozpoczęcie terapii abirateronem (<i>crossover</i>) 	
Dodatkowe leczenie			
<ul style="list-style-type: none"> standardowa praktyka kliniczna: EBRT, glikokortykoidy, antyandrogeny, ketokonazol lub estrogeny (w tym dietylstilbestrol i eksemestan) dozwolone: przetoczenie krwi, czynniki stymulujące hematopoezę, kontynuowanie wcześniejszych bisfosfonianów rozpoczęcie terapii hormonalnej z udziałem agonisty GnRH lub fosforanu poliestradiolu u chorych niepoddanych obustronnej orchidektomii lub kontynuacja supresji androgenów u chorych leczonych wcześniej w ten sposób 		<ul style="list-style-type: none"> prednizon (w razie niedostępności prednizolon), 5 mg 2 × dziennie, co 28 dni dozwolona terapia wspomagająca: agoniści LHRH (obligatoryjnie rozpoczęcie terapii hormonalnej u chorych niepoddanych wcześniej orchidektomii lub kontynuacja supresji androgenów u pacjentów leczonych wcześniej w ten sposób), tradycyjne multiwitaminy, suplementy selenu i soi, dodatkowe glikokortykoidy o działaniu ogólnym podawane w dawkach uderzeniowych[#], radioterapia paliatywna[#], przetoczenie krwi, czynniki stymulujące hematopoezę, kontynuowanie wcześniejszych bisfosfonianów[#] 	
Zabronione leczenie			
<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia, radioterapia połowy ciała, radioizotopy o działaniu ustrojowym 		<ul style="list-style-type: none"> chemioterapia[§], immunoterapia[§], ketokonazol[§], dietylstilbestrol[§], spironolakton (produkty Aldakton, Spironol)[§], PC-SPES[§], radiofarmaceutyki[§] (np. strontu ⁸⁹Sr lub samaru ¹⁵³Sm), inhibitory 5-α-reduktazy[§] leki eksperymentalne, inna terapia przeciwnowotworowa (w tym leki cytostatyczne i hormonalne, z wyjątkiem agonistów GnRH) 	
<p>[^] zwiększenie stężenia PSA o ≥ 5 ng/ml, 25% zwiększenie w porównaniu do wartości wyjściowej;</p> <p>^{^^} wystąpienie ≥ 2 nowych zmian patologicznych niezwiązanych z gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu, potwierdzonych drugim skanem po ≥ 6 tygodniach;</p> <p>^{^^^} progresja stopnia nasilenia bólu, rozwój zdarzeń związanych z układem kostnym, konieczność zwiększenia dawki prednizonu lub prednizolonu lub zmiana na silniej działający GKS, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej;</p> <p>[#] terapia dozwolona wyłącznie u pacjentów z progresją choroby, którzy nie spełniali w pełni kryteriów przerwania leczenia;</p> <p>[§] dopuszczano zastosowanie zabronionej interwencji medycznej na podstawie decyzji badacza i po uwzględnieniu bezpieczeństwa życia pacjenta, ale w takim przypadku u chorego przerywano leczenie i rozpoczynano obserwację.</p>			

1.7.4. Zakres przeprowadzonych analiz

W ramach porównania pośredniego zaplanowano ocenę przeżycia całkowitego (OS), czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE) oraz czasu do progresji choroby w ocenie PSA, a także jakości życia w podgrupach chorych najbardziej zgodnych między badaniami, czyli chorych leczonych wcześniej docetakselem (ALSYMPCA) i pacjentów bez przerzutów w narządach trzewnych (COU-AA-301) – „podgrupa chorych po terapii docetakselem, bez przerzutów trzewnych”. Dodatkowo zaplanowano porównanie pośrednie w obrębie chorych z ≥ 6 przerzutami w kościach (liczba przerzutów wymagana w programie lekowym dla produktu Xofigo). W przypadku braku danych dla wyróżnionych podgrup obliczenia przeprowadzono w populacji ITT (chorzy poddani randomizacji). Rozpatrywano również porównanie pośrednie bezpieczeństwa stosowania Ra-223 vs abirateron, które udało się wykonać w populacjach leczonych w próbach ALSYMPCA i COU-AA-301.

W podgrupie chorych leczonych wcześniej docetakselem, bez przerzutów trzewnych wykonano jedynie porównanie przeżycia całkowitego (OS). Możliwe było także wykonanie porównania pośredniego

dla analizy OS w podgrupie pacjentów z ≥ 6 zmianami kostnymi (stanowili oni podgrupę populacji ITT badania ALSYMPCA; w przypadku próby COU-AA-301 nie wyróżniono takiej podgrupy, wykorzystano zatem dane dla populacji ITT). W przypadku pozostałych punktów końcowych dostępne dane umożliwiły porównanie pośrednie skuteczności klinicznej Ra-223 vs abirateron dla uaktualnionej analizy w populacji ITT.

Autorzy obu prób klinicznych przeprowadzili wstępną (*interim*) analizę OS w populacji ITT, po wystąpieniu 314/921 (34%) zgonów w badaniu ALSYMPCA i 552/1195 (46%) zdarzeń po okresie obserwacji o medianie 12,8 miesiąca w próbie COU-AA-301, oraz aktualizację tej analizy, po odnotowaniu odpowiednio 528 (57%) i 775 (65%) zgonów (data odcięcia danych: 20 września 2010 roku; mediana okresu obserwacji 20,2 miesiąca w COU-AA-301). Wyniki wszystkich analiz przeprowadzonych w badaniu ALSYMPCA zawiera publikacja *Parker 2012*. Natomiast w przypadku próby COU-AA-301 wyniki dotyczące podgrupy chorych bez przerzutów trzewnych przedstawiono w dodatkowej publikacji *Goodman 2014*; wyniki dla populacji ITT tego badania zamieszczono w publikacjach *de Bono 2011* (analiza wstępna) i *Fizazi 2012* (analiza uaktualniona), a dane dotyczące oceny czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE) przedstawiono w publikacji *Logothetis 2012*. W publikacji *Harland 2013* przedstawiono ocenę jakości życia.

Porównanie pośrednie wykonano metodą Buchera, jako dane wyjściowe wykorzystując wartości HR oraz RR obliczone dla każdego z ramion porównania. Wyniki wyróżniano poprzez podkreślenie. Natomiast różnice istotne statystycznie zaznaczano pogrubioną czcionką.

1.7.5. Skuteczność kliniczna

1.7.5.1. Przeżycie całkowite

Przeżycie całkowite (OS) zdefiniowano jako czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla wstępnej i uaktualnionej analizy OS w badaniach ALSYMPCA i COU-AA-301. W przypadku podgrupy najbardziej zgodnej między badaniami (chorzy po terapii docetakselem, bez zajęcia narządów trzewnych) udało się wykonać jedynie obliczenia dla uaktualnionej analizy OS.

Tabela 54. Wyniki porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego (ocena OS); metoda Buchera.

Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
mediana OS [mies.]	HR (95% CI)	mediana OS [mies.]	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Podgrupa chorych po terapii docetakselem, bez przerzutów trzewnych				
<i>analiza uaktualniona: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>analiza uaktualniona: publikacja Goodman 2014; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
14,4 vs 11,3	0,71 (0,56; 0,89)	17,1 vs 12,3	0,69 (0,58; 0,83), p < 0,0001	<u>1,03 (0,77; 1,38); NS</u>
Populacja ITT				
<i>analiza wstępna: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>analiza wstępna: publikacja de Bono 2011; mediana okresu obserwacji: 12,8 mies.</i>		
analiza bez stratyfikacji:				
14,0 vs 11,2	0,70 (0,55; 0,88), p = 0,002			<u>1,08 (0,80; 1,45); NS</u>
-	≥ 6 zmian kostnych: 0,68 (0,53; 0,87), p = 0,0023	14,8 vs 10,9	0,65 (0,54; 0,77), p < 0,001	<u>1,05 (0,77; 1,42); NS</u>
analiza ze stratyfikacją ⁵ :				
14,0 vs 11,2	0,70 (0,55; 0,88), p = 0,002			<u>1,06 (0,79; 1,42); NS</u>
-	≥ 6 zmian kostnych: 0,68 (0,53; 0,87), p = 0,0023	14,8 vs 10,9	0,66 (0,55; 0,78), p < 0,001	<u>1,03 (0,76; 1,40); NS</u>
<i>uaktualniona analiza: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>uaktualniona analiza: publikacja Fizazi 2012; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
14,9 vs 11,3	0,70 (0,58; 0,83), p < 0,001			<u>0,95 (0,75; 1,19); NS</u>
-	≥ 6 zmian kostnych: 0,68 (0,56; 0,83), p < 0,0001	15,8 vs 11,2	0,74 (0,64; 0,86), p < 0,0001	<u>0,92 (0,72; 1,18); NS</u>

⁵ czynniki stratyfikacji: stan sprawności ECOG, obecność bólu, liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, rodzaj progresji choroby (wyłącznie PSA vs radiograficzna); NS nieistotne statystycznie.

Populacja ITT. Ogółem stosowanie Ra-223 i abirateronu w porównaniu do placebo prowadziło do istotnej poprawy przeżycia całkowitego. W analizie wstępnej efekt powyższych leków był podobny – terapia Ra-223 w porównaniu ze schematem kontrolnym zmniejszała ryzyko zgonu w danej jednostce czasu o 30%, HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,88); w przypadku leczenia abirateronem redukcja ta wynosiła 35%, HR = 0,65 (95% CI: 0,54; 0,77), p < 0,001 i wynik ten nie zmienił się po uwzględnieniu czynników stratyfikacji. Powyższe wnioskowanie potwierdzono w uaktualnionych analizach OS. W wyniku porównania pośredniego nie wykazano istotnej różnicy w przeżyciu chorych leczonych Ra-223 i u pacjentów otrzymujących abirateron zarówno we wstępnej analizie (wynik nie zmienił się po uwzględnieniu dopasowania po stronie abirateronu), jaki i w dłuższym okresie obserwacji w analizie uaktualnionej.

Należy zaznaczyć, że w próbie *ALSYMPCA* również u chorych z co najmniej 6 przerzutami w kościach wykazano istotną redukcję ryzyka zgonu i efekt ten utrzymywał w dłuższym okresie obserwacji (uaktualniona analiza). Po uwzględnieniu w porównaniu pośrednim danych dotyczących powyższych chorych (po stronie badania *ALSYMPCA*) nie odnotowano różnicy między Ra-223 a abirateronem w ocenie przeżycia całkowitego.

Podgrupa chorych po terapii docetakselem, bez przerzutów trzewnych. W powyższej podgrupie chorych uzyskano podobne wyniki jak w populacji ITT badań *ALSYMPCA* i *COU-AA-301*, które wskazywały na około 30% do 40% zmniejszenie ryzyka zgonu w danej jednostce czasu w przypadku stosowania Ra-223 lub abirateronu, w porównaniu do placebo; obydwa wyniki były znamienne, odpowiednio HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89) i HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,83), $p < 0,0001$. Jednak w przeprowadzonym porównaniu pośrednim w wyróżnionej podgrupie pacjentów nie wykazano znamiennej różnicy między terapią Ra-223 a terapią abirateronem we wpływie przeżycie chorych, HR = 1,03 (95% CI: 0,77; 1,38).

1.7.5.2. Czas do progresji PSA

W badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim ocenę progresji stężenia PSA wykonywano w oparciu o kryteria *Prostate Specific Antigen Working Group* (PSAWG). Autorzy podali takie same referencje źródłowe tych kryteriów (*Bubley 1999, Scher 2008*). Progresję w ocenie PSA stwierdzano w zależności od odpowiedzi na leczenie, choć szczegółowe definicje różniły się nieco między badaniami:

- u chorych bez redukcji stężenia PSA progresję zdefiniowano jako 25% zwiększenie stężenia PSA w porównaniu z wartością wyjściową (przy czym w próbie *ALSYMPCA* było to zwiększenie o $\geq 25\%$, ocenianie w 12. tygodniu terapii) i bezwzględny wzrost wynoszący 2 ng/ml w badaniu *ALSYMPCA* i przynajmniej 5 ng/ml, potwierdzony w drugim pomiarze w próbie *COU-AA-301*;
- u chorych z redukcją stężenia PSA w badaniu *ALSYMPCA* progresję stwierdzano w przypadku $\geq 25\%$ zwiększenia stężenia PSA względem nadiru, przy bezwzględnym wzroście o ≥ 3 ng/ml, potwierdzonym w drugim pomiarze po 3 tygodniach; natomiast w próbie *COU-AA-301* progresję zdefiniowano jako zwiększenie stężenia PSA względem nadiru o 25% i 50% (w obu przypadkach przynajmniej o 5 ng/ml), odpowiednio u chorych bez odpowiedzi PSA ($\leq 50\%$ redukcja stężenia tego markera) oraz u chorych uzyskujących taką odpowiedź.

Wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego zamieszczono w poniższej tabeli. Wykorzystano dane z uaktualnionej analizy badaniach *ALSYMPCA* i *COU-AA-301* (odpowiednio publikacje *Parker 2012* i *Fizazi 2012*).

Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego dla czasu do progresji PSA (ocena TTPP); metoda Buchera.

Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
mediana TTPP [mies.]	HR (95% CI)	mediana TTPP [mies.]	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Populacja ITT				
<i>uaktualniona analiza: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>uaktualniona analiza: publikacja Fizazi 2012; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
analiza uwzględniająca dane po 12. tyg. leczenia [^]				
3,6 vs 3,4	0,64 (0,54; 0,77); p < 0,0001	8,5 vs 6,6	0,63 (0,52; 0,78); p < 0,0001	<u>1,02 (0,78; 1,33); NS</u>
analiza <i>post-hoc</i> ^{^^}				
2,4 vs 2,1	0,64 (0,55; 0,75); p < 0,00001			<u>1,02 (0,79; 1,31); NS</u>

[^] zgodnie z protokołem pierwszą ocenę stężenia PSA wykonywano w 12. tygodniu terapii;

^{^^} uwzględniająca dane od początku leczenia;

NS nieistotne statystycznie.

W analizie uwzględniającej dane zebrane po 12. tygodniu terapii w grupie Ra-223 mediana TTPP wyniosła 3,6 miesiąca i była istotnie ($p < 0,0001$) większa w porównaniu z medianą TTPP 3,4 miesiąca w grupie placebo, HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77). Wyniki te potwierdzono w analizie *post-hoc* uwzględniającej dane od początku leczenia. Podobny efekt uzyskano w wyniku stosowania abirateronu, który w porównaniu z placebo, prowadził do istotnego wydłużenia czasu do wystąpienia progresji PSA, odpowiednio mediana 8,5 i 6,6 miesiąca, HR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,78), $p < 0,0001$.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano znamiennej różnicy między Ra-223 a abirateronem w wydłużaniu czasu do progresji PSA. Obliczony współczynnik HR wyniósł 1,02 (95% CI: 0,78; 1,33). Wnioskowanie nie uległo zmianie, gdy po stronie Ra-223 uwzględniono dane w ramach analizy *post-hoc* opisywanego punktu końcowego.

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

W obu próbach oceniano czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE, z ang. *time to first skeletal event*) i definicja tych zdarzeń była spójna między badaniami, obejmowały one: jakiegokolwiek złamania patologiczne, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność zastosowania paliatywnej radioterapii (miejscowa radioterapia wiązką zewnętrzną w celu złagodzenia bólu kostnego w ALSYMPCA) lub zabiegi chirurgiczne kośćca. Dodatkowo w próbie ALSYMPCA wykonano analizę wrażliwości po zniesieniu zaślepienia i zaobserwowaniu rozbieżności między liczbą objawowych zdarzeń kostnych zebranych w formularzach oceny (*case report form*) i danych na temat tych zdarzeń przedstawionych na liście działań niepożądanych. Wyniki porównania pośredniego dla oceny powyższego punktu końcowego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 56. Wyniki porównania pośredniego dla czasu wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (ocena TSRE); metoda Buchera.

Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
mediana TSRE [mies.]	HR (95% CI)	mediana TSRE [mies.]	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Populacja ITT				
<i>analiza uaktualniona: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>analiza uaktualniona: publikacja Logothetis 2012; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
15,6 vs 9,8	0,66 (0,52; 0,83); p < 0,001			<u>1,07 (0,76; 1,51); NS</u>
analiza wrażliwości (post-hoc) [^] :		25,0 vs 20,3	0,615 (0,478; 0,791)[§]; p = 0,0001	
14,7 vs 8,1	0,629 (0,502; 0,789); p = 0,00005			<u>1,02 (0,73; 1,43); NS</u>

[^] wykonana po zniesieniu zaślepienia i stwierdzeniu nieściśności w liczbie zdarzeń związanych z układem kostnym raportowanych w formularzach oceny (ang. *case report form*) i liczby tych zdarzeń przedstawionych na liście działań niepożądanych;

[§] podano współczynnik HR z uwzględnieniem dopasowania stanu zdrowia wg ECOG (0-1 vs 2), obecności bólu (tak vs nie), liczby wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs 2) i rodzaju progresji (wyłącznie biochemiczna vs biochemiczna i radiograficzna);

NS nieistotne statystycznie.

W obu badaniach wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianych leków – Ra-223 i abirateronu w porównaniu z kontrolą placebo (odpowiednio $p < 0,001$ i $p = 0,0001$), w wydłużeniu czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym. Oszacowane współczynniki HR wyniosły 0,66 (95% CI: 0,52; 0,83) dla Ra-223 vs placebo oraz 0,615 (95% CI: 0,478; 0,791) dla porównania abirateronu z placebo.

W porównaniu pośrednim chorzy otrzymujący Ra-223 mieli podobne ryzyko wystąpienia zdarzenia kostnego w danej jednostce czasu w porównaniu do pacjentów leczonych abirateronem, HR = 1,07 (95% CI: 0,76; 1,51). Wnioskowanie to nie uległo zmianie po uwzględnieniu w obliczeniach współczynnika HR z analizy wrażliwości po stronie Ra-223 w próbie ALSYMPCA.

1.7.5.4. Jakość życia

W porównaniu pośrednim udało się ocenić jakość życia chorych w dwóch punktach końcowych: czasie do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia oraz odsetku chorych uzyskujących klinicznie istotną poprawę oceny jakości życia. Klinicznie istotną poprawę oceny jakości życia definiowano jako wzrost, natomiast pogorszenie jako spadek o 10 lub więcej punktów (od wartości wyjściowej) całkowitego wyniku kwestionariusza FACT-P. Wyniki dla tych punktów końcowych zamieszczono w tabelach poniżej.

Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego dla czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia; metoda Buchera.

Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
mediana [mies.]	HR (95% CI)	mediana [mies.]	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Populacja ITT				
<i>analiza uaktualniona: publikacja Parker 2013a; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>analiza uaktualniona: publikacja Harland 2013; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
6,3 vs 5,6	0,75 (0,59; 0,95); p = 0,016	14,0 vs 8,4	0,607 (0,495; 0,743); p < 0,0001	<u>1,24 (0,90; 1,69); NS</u>

NS nieistotne statystycznie.

Zarówno Ra-223, jak również abirateron znamienne wydłużały czas do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia w porównaniu do placebo, odpowiednio HR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), p = 0,016 oraz HR = 0,61 (95% CI: 0,50; 0,74), p < 0,0001. Wpływ obu leków na jakość życia był podobny: porównanie pośrednie obu tych leków nie wykazało znamienych statystycznie różnic w czasie do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia: HR = 1,24 (95% CI: 0,90; 1,69).

Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego dla oceny odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia; metoda Buchera.

Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
n/N (%)	RB (95% CI)	n/N (%)	RB (95% CI)	RR (95% CI)
Populacja ITT				
<i>analiza uaktualniona: publikacja Parker 2013; mediana okresu obserwacji: bd.</i>		<i>analiza uaktualniona: publikacja Harland 2013; mediana okresu obserwacji: 20,2 mies.</i>		
154*/614 (25%) vs 49*/307 (16%)	1,57 (1,18; 2,11)*; NNT = 11 (7; 28)*; p = 0,02	271/563 (48,1%) vs 87/273 (31,9%)	1,51 (1,25; 1,84)*; NNT = 7 (5; 11)*; p < 0,0001	<u>1,04 (0,73; 1,47); NS</u>

* obliczono na podstawie dostępnych danych;
NS nieistotne statystycznie.

W porównaniu do placebo, zarówno Ra-223 jak i abirateron skutkowały zwiększeniem prawdopodobieństwa uzyskania klinicznie istotnej poprawy jakości życia, odpowiednio RB= 1,57 (95% CI: 1,18; 2,11), NNT = 11 (95% CI: 7; 28), p = 0,02 oraz RB = 1,51 (95% CI: 1,25; 1,84), NNT = 7 (95% CI: 5; 11), p < 0,0001. Efekt obu leków był jednak zbliżony i w porównaniu pośrednim nie stwierdzono znamiennej różnicy pomiędzy nimi: RB = 1,04 (95% CI: 0,73; 1,47).

1.7.6. Ocena bezpieczeństwa

W badaniach ALSYMPCA i COU-AA-301 ocenę bezpieczeństwa wykonano w podobny sposób – w obrębie chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianego leku lub placebo. Dostępne dane (z dłuższego okresu obserwacji, odpowiednio w publikacjach Parker 2013 i Fizazi 2012) umożliwiły porównanie pośrednie dla oceny działań niepożądanych prowadzących

(AEs) do przerywania leczenia, a także częstości występowania działań niepożądanych, z podziałem na AEs hematologiczne i niehematologiczne (ogółem i występujących w 3. lub 4. stopniu nasilenia).

Ogółem profil bezpieczeństwa ocenianych leków był zbliżony w porównaniu do placebo i jedynie w ocenie kilku działań niepożądanych wykazano istotne statystycznie różnice między grupami obu badań. W przypadku Ra-223, istotnie częściej w porównaniu z placebo, obserwowano hematologiczne AEs – trombocytopenię i neutropenię, choć częstość ich występowania była niewielka, odpowiednio 12% vs 6%, RR = 2,04 (95% CI: 1,23; 3,39) i 5% vs 1%, RR = 5,02 (95% CI: 1,65; 15,41); po stronie abirateronu nie odnotowano różnic między grupami w ocenie hematologicznych AEs. Najczęstszym niehematologicznym AEs w próbie *ALSYMPCA* był ból kości (u 50% i 62% chorych odpowiednio w grupach Ra-223 i placebo), nudności (35% vs 36%), zmęczenie (26% vs 26%) i biegunka (25% vs 15%); różnice między grupami były istotne tylko w ocenie bólu kości, RR = 0,80 (95% CI: 0,72; 0,91) i biegunki, RR = 1,68 (95% CI: 1,25; 2,29). W próbie *COU-AA-301* najczęściej obserwowano zmęczenie (u 44% i 47% chorych odpowiednio w grupach abirateronu i placebo), nudności (33% vs 33%), zaparcia (28% vs 32%) i ból kości (27% vs 30%); większość AEs występowała u podobnego odsetka chorych w obu grupach, z wyjątkiem zakażeń dróg moczowych, istotnie częstszych w grupie abirateronu, odpowiednio 13% vs 7%, RR = 1,80 (95% CI: 1,22; 2,67). Ponadto u podobnego odsetka chorych w obu grupach stwierdzano AEs 3. lub 4. stopnia, który w większości przypadków był niewielki ($\leq 3\%$); najczęstszym działaniem niepożądanym w 3. lub 4. stopniu był ból kości (21-26% w próbie *ALSYMPCA*) i zmęczenie (9-10% w próbie *COU-AA-301*). Również odsetek pacjentów przerywających terapię z powodu działań niepożądanych nie różnił się znamienne w grupach Ra-223 i abirateronu w porównaniu z grupami kontrolnymi dla tych leków, wynosił od 16% do 25%.

Dla zdecydowanej większości działań niepożądanych, ogółem i występujących w 3. lub 4. stopniu, ocenianych w porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych różnic między Ra-223 a abirateronem, co może świadczyć o podobnym profilu bezpieczeństwa terapii z udziałem tych leków. Jedynie częstość występowania zakażeń dróg moczowych była prawie 2-krotnie niższa u pacjentów przyjmujących Ra-223 niż u chorych leczonych abirateronem i wynik ten był istotny, RR = 1,80 (95% CI: 1,22; 2,67), NNT = 19 (95% CI: 10; 1000).

Warto również zaznaczyć, że w każdym z badań wystąpiły działania niepożądane nie odnotowane w drugiej próbie. W przypadku próby *COU-AA-301* były to między innymi AEs związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów, takie jak zatrzymanie wody w organizmie i obrzęk, nadciśnienie tętnicze i hipokaliemia (występujące częściej w grupie abirateronu, wynikające z mechanizmu działania leku), a także działania niepożądane w postaci bólu. Natomiast po stronie Ra-223 obserwowano szereg różnych AEs, ale większość z nich występowała rzadziej w grupie tego leku niż w grupie

kontrolnej – istotne różnice wykazano tylko dla osłabienia mięśni. Szczegółowe dane liczbowe dotyczące oceny bezpieczeństwa stosowania Ra-223 i abirateronu i wyniki porównania pośredniego zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego dla oceny wybranych działań niepożądanych; metoda Buchera.

Działanie niepożądane	Działania niepożądane ogółem					Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu				
	Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron	Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
	n (%)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
Populacja ITT										
Przerwanie leczenia z powodu AEs	99 (16%) vs 62 (21%)	0,80 (0,60; 1,07)	178 (23%) vs 99 (25%)	0,90 (0,72; 1,11)	<u>0,89 (0,62; 1,28)</u>	bd.	bd.	bd.	bd.	-
Hematologiczne AEs										
Niedokrwistość	187 (31%) vs 92 (31%)	1,02 (0,83; 1,26)	198 (25%) vs 110 (28%)	0,90 (0,74; 1,10)	<u>1,13 (0,85; 1,51)</u>	77 (13%) vs 39 (13%)	0,99 (0,69; 1,42)	62 (8%) vs 32 (8%)	0,97 (0,64; 1,45)	<u>1,02 (0,59; 1,76)</u>
Trombocytopenia	69 (12%) vs 17 (6%)	2,04 (1,23; 3,39)	30 (4%) vs 15 (4%)	1,00 (0,55; 1,82)	<u>2,04 (0,93; 4,47)</u>	38 (6%) vs 6 (2%)	3,18 (1,40; 7,28)	11 (1%) vs 2 (0,5%)	2,74 (0,69; 10,99)	<u>1,16 (0,23; 5,81)</u>
Neutropenia	30 (5%) vs 3 (1%)	5,02 (1,65; 15,41)	8 (1%) vs 2 (0,5%)	1,99 (0,48; 8,27)	<u>2,52 (0,41; 15,40)</u>	13 (2%) vs 2 (1%)	3,26 (0,83; 12,89)	1 (0,1%) vs 1 (0,3%)	0,50 (0,05; 4,77)	<u>6,52 (0,46; 93,20)</u>
Gorączka neutropeniczna	bd.	bd.	3 (0,4%) vs 0 (0%)	3,49 (0,33; 37,26)	-	1 (0,2%) vs 1 (0,3%)	0,50 (0,07; 3,50)	3 (0,4%) vs 0 (0%)	3,49 (0,33; 37,26)	<u>0,14 (0,01; 3,08)</u>
Niehematologiczne AEs										
Biegunka	151 (25%) vs 45 (15%)	1,68 (1,25; 2,29)	156 (20%) vs 58 (15%)	1,34 (1,02; 1,58)	<u>1,25 (0,93; 2,13)</u>	9 (2%) vs 5 (2%)	0,90 (0,32; 2,55)	9 (1%) vs 5 (1%)	0,90 (0,32; 2,54)	<u>1,00 (0,23; 4,33)</u>
Nudności	213 (36%) vs 104 (35%)	1,03 (0,85; 1,25)	258 (33%) vs 130 (33%)	0,99 (0,83; 1,18)	<u>1,04 (0,80; 1,35)</u>	10 (2%) vs 5 (2%)	1,00 (0,36; 2,79)	17 (2%) vs 11 (3%)	0,77 (0,37; 1,60)	<u>1,30 (0,37; 4,57)</u>
Wymioty	111 (18%) vs 41 (14%)	1,36 (0,98; 1,89)	191 (24%) vs 101 (26%)	0,94 (0,77; 1,16)	<u>1,45 (0,98; 2,13)</u>	10 (2%) vs 7 (2%)	0,72 (0,29; 1,81)	21 (3%) vs 12 (3%)	0,87 (0,44; 1,73)	<u>0,83 (0,26; 2,60)</u>
Zaparcia	108 (18%) vs 64 (21%)	0,85 (0,64; 1,12)	223 (28%) vs 126 (32%)	0,88 (0,74; 1,06)	<u>0,97 (0,69; 1,35)</u>	6 (1%) vs 4 (1%)	0,75 (0,23; 2,47)	10 (1%) vs 4 (1%)	1,25 (0,42; 3,74)	<u>0,60 (0,12; 3,01)</u>
Zmęczenie	154 (26%) vs 77 (26%)	1,00 (0,80; 1,27)	372 (47%) vs 174 (44%)	1,06 (0,93; 1,22)	<u>0,94 (0,72; 1,23)</u>	24 (4%) vs 18 (6%)	0,67 (0,37; 1,21)	72 (9%) vs 41 (10%)	0,87 (0,61; 1,26)	<u>0,77 (0,38; 1,54)</u>
Astenia	35 (6%) vs 18 (6%)	0,98 (0,57; 1,69)	122 (15%) vs 54 (14%)	1,13 (0,84; 1,52)	<u>0,87 (0,47; 1,61)</u>	5 (1%) vs 4 (1%)	0,63 (0,18; 2,15)	26 (3%) vs 8 (2%)	1,62 (0,76; 3,48)	<u>0,39 (0,09; 1,67)</u>
Gorączka	38 (6%)	1,00	80 (10%)	1,11	<u>0,90 (0,47; 1,72)</u>	3 (1%)	0,50	3 (0,4%)	0,30	<u>1,67 (0,23; 11,83)</u>

Działanie niepożądane	Działania niepożądane ogółem					Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu				
	Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron	Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
	n (%)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
	vs 19 (6%)	(0,59; 1,70)	vs 36 (9%)	(0,76; 1,61)		vs 3 (1%)	(0,12; 2,16)	vs 5 (1%)	(0,08; 1,13)	
Ból kości	300 (50%) vs 187 (62%)	0,80 (0,72; 0,91)	216 (27%) vs 117 (30%)	0,92 (0,76; 1,11)	<u>0,87 (0,70; 1,09)</u>	125 (21%) vs 77 (26%)	0,81 (0,64; 1,05)	51 (6%) vs 31 (8%)	0,82 (0,54; 1,26)	<u>0,99 (0,60; 1,61)</u>
Duszności	49 (8%) vs 26 (9%)	0,95 (0,60; 1,49)	116 (15%) vs 49 (12%)	1,18 (0,87; 1,61)	<u>0,81 (0,46; 1,39)</u>	11 (2%) vs 7 (2%)	0,79 (0,32; 1,95)	14 (2%) vs 9 (2%)	0,77 (0,35; 1,74)	<u>1,03 (0,31; 3,43)</u>
Krwimocz	30 (5%) vs 15 (5%)	1,00 (0,55; 1,82)	73 (9%) vs 34 (9%)	1,07 (0,73; 1,58)	<u>0,93 (0,46; 1,90)</u>	7 (1%) vs 3 (1%)	1,17 (0,33; 4,14)	12 (2%) vs 9 (2%)	0,66 (0,29; 1,53)	<u>1,77 (0,39; 8,05)</u>
Zakażenie dróg moczowych	47 (8%) vs 28 (9%)	0,84 (0,54; 1,32)	105 (13%) vs 29 (7%)	1,80 (1,22; 2,67)	0,47 (0,26; 0,85); NNT = 19 (10; 1000)	7 (1%) vs 5 (2%)	0,70 (0,24; 2,08)	12 (2%) vs 3 (0,8%)	1,99 (0,61; 6,55)	<u>0,35 (0,07; 1,75)</u>
Działania niepożądane występujące w jednym z badań										
Ucisk rdzenia kręgowego	bd.	bd.	bd.	bd.	-	20 (3%) vs 17 (6%)	0,59 (0,32; 1,10)	-	-	nd.
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia	4% vs 7%	0,65 (0,37; 1,12)	-	-	nd.	2% vs 3%	0,55 (0,24; 1,26);	-	-	nd.
Obrzęk obwodowy	13% vs 10%	1,27 (0,86; 1,90)	-	-	nd.	2% vs 1%	1,25 (0,42; 3,76)	-	-	nd.
Zapalenie płuc	3% vs 5%	0,56 (0,30; 1,08)	-	-	nd.	2% vs 2%	0,65 (0,25; 1,66)	-	-	nd.
Utrata masy ciała	12% vs 15%	0,79 (0,56; 1,12)	-	-	nd.	1% vs 2%	0,40 (0,12; 1,37)	-	-	nd.
Anoreksja	17% vs 18%	0,93 (0,69; 1,25)	-	-	nd.	2% vs 1%	2,26 (0,56; 9,24)	-	-	nd.
Zmniejszenie apetytu	6% vs 4%	1,35 (0,74; 2,50)	-	-	nd.	0,3% vs 0%	2,51 (0,23; 27,92)	-	-	nd.
Oslabienie mięśni	2% vs 6%	0,27 (0,12; 0,58)	-	-	nd.	1% vs 2%	0,25 (0,07; 0,91)	-	-	nd.
Patologiczne złamania	4% vs 5%	0,74 (0,39; 1,39)	-	-	nd.	2% vs 3%	0,72 (0,32; 1,64)	-	-	nd.
Progresja złośliwego nowotworu	13% vs 15%	0,88	-	-	nd.	2% vs 2%	1,30	-	-	nd.

Działanie niepożądane	Działania niepożądane ogółem					Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu				
	Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron	Ra-223 vs placebo		abirateron vs placebo		Ra-223 vs abirateron
	n (%)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	n (%)	RR (95% CI)	RR (95% CI)
		(0,63; 1,24)					(0,49; 3,49);			
Zawroty głowy	7% vs 9%	0,83 (0,52; 1,32)	-	-	nd.	0,3% vs 1%	0,50 (0,09; 2,83)	-	-	nd.
Retencja moczu	4% vs 6%	0,70 (0,39; 1,25)	-	-	nd.	2% vs 2%	0,75 (0,28; 2,02);	-	-	nd.
Bezsenna	4% vs 7%	0,65 (0,37; 1,12)	-	-	nd.	0% vs 0,3%	0,17 (0,01; 2,03)	-	-	nd.
Zatrzymanie wody w organizmie lub obrzęk	-	-	33% vs 24%	1,38 (1,13; 1,70)	nd.	-	-	2,5% vs 1,0%	2,50 (0,90; 6,93)	nd.
Nadciśnienie tętnicze	-	-	11% vs 8%	1,37 (0,94; 2,02)	nd.	-	-	1,3% vs 0,3%	4,98 (0,83; 30,15)	nd.
Hipokaliemia	-	-	18% vs 9%	1,98 (1,41; 2,80)	nd.	-	-	4,4% vs 0,8%	5,81 (1,92; 17,75)	nd.
Ból	-	-	5% vs 5%	0,28 (0,16; 0,46)	nd.	-	-	0,9% vs 2%	0,44 (0,17; 1,15)	nd.
Ból stawów	-	-	30% vs 24%	1,25 (1,02; 1,54)	nd.	-	-	5% vs 4%	1,17 (0,68; 2,03)	nd.
Ból pleców	-	-	33% vs 36%	0,93 (0,79; 1,09)	nd.	-	-	7% vs 10%	0,70 (0,48; 1,03)	nd.
Ból kończyn	-	-	20% vs 21%	0,95 (0,75; 1,20)	nd.	-	-	3% vs 5%	0,60 (0,34; 1,06)	nd.
Ból brzucha	-	-	13% vs 12%	1,08 (0,79; 1,50)	nd.	-	-	2% vs 2%	1,12 (0,50; 2,50)	nd.
Zaburzenia czynności serca	-	-	16% vs 12%	1,36 (1,00; 1,87)	nd.	-	-	5% vs 2%	2,27 (1,13; 4,57)	nd.
Zaburzenia czynności wątroby	-	-	11% vs 9%	1,27 (0,88; 1,84)	<u>nd.</u>	-	-	4% vs 3%	1,07 (0,58; 1,97)	nd.

1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Xofigo jest oparty na danych uzyskanych od 600 pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo w badaniu fazy III.

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi ($\geq 10\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Xofigo były biegunka, nudności, wymioty i małopłytkowość.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane po zastosowaniu Ra-223 według Charakterystyki Produktu Leczniczego (*ChPL Xofigo 2014*). W charakterystyce tej działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 60. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo, ChPL Xofigo 2014.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	bardzo często	małopłytkowość
	często	neutropenia, pancytopenia, leukopenia
Zaburzenia żołądka i jelit	niezbyt często	limfopenia
	bardzo często	biegunka, wymioty, nudności
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Opis wybranych działań niepożądanych

Małopłytkowość i neutropenia

Małopłytkowość (wszystkich stopni) występowała u 11,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 5,6% pacjentów otrzymujących placebo. Małopłytkowość stopnia 3. i 4. była obserwowana u 6,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 2% pacjentów otrzymujących

placebo. Ogółem częstość występowania małopłytkowości stopnia 3. i 4. była mniejsza u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio docetakselu (2,8% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo wobec 0,8% u pacjentów otrzymujących placebo), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali uprzednio docetaksel (8,9% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo wobec 2,9% u pacjentów otrzymujących placebo). Wśród pacjentów w stadium EOD4 („superscan”) trombocytopenia (dowolnego stopnia) występowała u 19,6% pacjentów leczonych Xofigo i u 6,7 % pacjentów otrzymujących placebo. Trombocytopenia w stopniu 3. i 4. była obserwowana u 5,9% pacjentów leczonych Xofigo i u 6,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Neutropenia (wszystkich stopni) występowała u 5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Neutropenia stopnia 3. i 4. była obserwowana u 2,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Ogółem częstość występowania neutropenii stopnia 3. i 4. była mniejsza u pacjentów, którzy nie otrzymywali uprzednio docetakselu (0,8% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo wobec 0,8% u pacjentów otrzymujących placebo), w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali uprzednio docetaksel (3,2% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo wobec 0,6% u pacjentów otrzymujących placebo).

W badaniu fazy I najniższe punkty liczby (nadir) neutrofilii i płytek występowały po 2-3 tygodniach po podaniu dożylnym pojedynczej dawki produktu leczniczego Xofigo.

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejsce wstrzyknięcia stopnia 1. i 2., takie jak rumień, ból i obrzęk, zgłaszano u 1,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Wtórne nowotwory złośliwe

Produkt leczniczy Xofigo przyczynia się do ogólnej długoterminowej, kumulującej się ekspozycji pacjenta na promieniowanie. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad dziedzicznych. Szczególnie może dojść do zwiększenia ryzyka wystąpienia kostniakomięsaka (*osteosarcoma*), zespołu mielodysplastycznego i białaczki. W badaniach klinicznych w czasie obserwacji trwającej do trzech lat nie zgłoszono przypadków raka wywołanego przez produkt leczniczy Xofigo.

1.9. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania Ra-223 w populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania Ra-223.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u więcej niż 1 na 10 pacjentów) związanych ze stosowaniem Ra-223 należały: biegunka, nudności, wymioty, trombocytopenia. Najbardziej poważnymi były trombocytopenia i neutropenia. W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 155 pacjentów z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii Ra-223. Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólnoustrojowe i reakcje w miejscu podania (30,3%), konieczność wykonania dodatkowych badań (30,3%), zaburzenia układu nerwowego (16,8%) oraz zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (16,8%) (EMA 2014, *EudraVigilance* 2014).

Na stronach FDA odnaleziono dane podkreślające, że konieczne jest wykonanie morfologii krwi przed rozpoczęciem i każdą następną dawką Ra-223. Leczenie należy przerwać, jeżeli zaburzone wartości parametrów hematologicznych nie wrócą do normy w okresie 6-8 tygodni od zastosowania Ra-223. Wskazane jest także monitorowanie pacjentów z zaburzeniami rezerwy szpikowej. Terapię Ra-223 należy przerwać u chorych, u których stwierdzono wystąpienie reakcji zagrażających życiu, pomimo zastosowania środków zapobiegawczych (FDA 2013).

Data ostatniego wyszukiwania: do 19 września 2014 roku.

1.10. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających Ra-223 w populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (*radium 223 AND prostate cancer*). Wyszukiwanie przeprowadzono 19 września 2014 r. i otrzymano 24 trafienia. Zwrócono uwagę, aby lek był podawany w schemacie zgodnym z *ChPL Xofigo 2014*, czyli w dawce 50 kBq/kg co 4 tygodnie do 6 iniekcji – opisano także te badania, w których nie sprecyzowano sposobu dawkowania Ra-223. Ostatecznie uwzględniono 8 badań spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę prób podano w tabeli poniżej.

Tabela 61. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania Ra-223.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
NCT00459654	A Phase II Randomised, Placebo-controlled, Multicentre Study in Prostate Cancer Patients With Painful Bone Metastases to Evaluate the Efficacy of Repeated Radium-223 Injections	Metodyka: badanie z randomizacją i grupą kontrolną w postaci placebo, z podwójnym zaślepieniem. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RA-223 w porównaniu do placebo w populacji z chorych hormonooopnym rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych.	Rozpoczęcie: luty 2004 Zakończenie: maj 2007 (maj 2006 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 64 Sponsor: Bayer Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
NCT01618370	Radium-223 Dichloride (Alpharadin) in Castration-Resistant (Hormone-Refractory) Prostate Cancer Patients With Bone Metastases	Metodyka: badania obserwacyjne III fazy, bez grupy kontrolnej. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RA-223 w populacji chorych z hormonooopnym rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych.	Rozpoczęcie: lipiec 2012 Zakończenie: styczeń 2016 (grudzień 2015 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 1500 Sponsor: Bayer Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT02023697	A Three Arm Randomized Open-label Phase II Study of Radium-223 Dichloride 50 kBq/kg Versus 80 kBq/kg, and Versus 50 kBq/kg in an Extended Dosing Schedule in Subjects With Castration-resistant Prostate Cancer Metastatic to the Bone	Metodyka: badanie z randomizacją i grupą kontrolną, bez zaślepienia. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RA-223 w dawce standardowej 50kBq/kg do 6 iniekcji w porównaniu do dawki 80 kBq/kg do 6 iniekcji lub dawki 50 kBq/kg do 12 iniekcji, w populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych.	Rozpoczęcie: marzec 2014 Zakończenie: październik 2023 (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 360 Sponsor: Bayer Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01810770	A Single-arm, International, Prospective, Interventional, Open-label, Multicenter Study of Radium-223 Dichloride in the Treatment of Patients With Castration-	Metodyka: badania obserwacyjne III fazy, bez grupy kontrolnej. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RA-223 w azjatyckiej populacji chorych z opornym na kastrację ra-	Rozpoczęcie: marzec 2013 Zakończenie: wrzesień 2016 (wrzesień 2016 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego).

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastasis	kiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych.	Liczba uczestników: 230 Sponsor: Bayer Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01565746	Uncontrolled, Open-label, Non-randomized Phase I Study to Investigate Safety, Biodistribution, Radiation Dosimetry and Pharmacokinetics of a Single Dose of BAY88-8223 in Japanese Patients With Castration-resistant Prostate Cancer and Bone Metastases	Metodyka: badania obserwacyjne I fazy, bez grupy kontrolnej. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RA-223 w dawce standardowej i zwiększonej (50 lub 100 kBq/kg) oraz ocena wydłużonego czasu stosowania dawki standardowej RA-223, w japońskiej populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości.	Rozpoczęcie: marzec 2012 Zakończenie: kwiecień 2016 (październik 2012 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 19 Sponsor: Bayer Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT02034552	A Randomized Open-label Phase IIa Study Evaluating the Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Combination With Abiraterone Acetate or Enzalutamide in Subjects With CRPC Who Have Bone Metastases	Metodyka: badanie z randomizacją i grupą kontrolną, bez zaślepienia. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RA-223 w porównaniu do jego skojarzenia z abirateronem lub enzalutamidem, w populacji chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych.	Rozpoczęcie: grudzień 2013 Zakończenie: sierpień 2018 (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 66 Sponsor: Bayer Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.
NCT01929655	A Single-arm, Open-label, Multicenter, Phase II Study of BAY88-8223 in the Treatment of Japanese Patients With Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases	Metodyka: badania obserwacyjne II fazy, bez grupy kontrolnej. Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RA-223 w japońskiej populacji chorych z opornym na kastrację, objawowym rakiem gruczołu krokowego i przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych.	Rozpoczęcie: wrzesień 2013 Zakończenie: maj 2017 (listopad 2014 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 49 Sponsor: Bayer Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
NCT02141438	Radium-223 Alpha Emitter Agent in Non-intervention Safety Study in mCRPC population for Long-term Evaluation	Metodyka: obserwacyjne badanie kohortowe, bez grupy kontrolnej. Cel: krótkotrwała i długotrwała ocena profilu bezpieczeństwa RA-223 (stosowanego w rutynowych warunkach praktyki lekarskiej) oraz ryzyka rozwinięcia się wtórnych nowotworów złośliwych u pacjentów z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego.	Rozpoczęcie: sierpień 2014 Zakończenie: grudzień 2023 (wrzesień 2023 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). Liczba uczestników: 1334 Sponsor: Bayer Badanie w toku, rekrutacja pacjentów nie została rozpoczęta.

1.11. Wyniki

W przeprowadzonym wyszukiwaniu odnaleziono 10 przeglądów systematycznych: *Agarwal 2012*, *Hafeez 2013*, *Harrison 2013*, *Heidenreich 2014*, *Mackiewicz-Wysocka 2012*, *Mukherji 2014*, *Nachtnebel 2014*, *Shirley 2014*, *Seal 2013* i *Tuncer 2014*. Odnalezione opracowania potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania. Autorzy odnalezionych przeglądów systematycznych przedstawili wyniki zarówno badania *ALSYMPCA*, jak również próby *Nilsson 2007* włączonej celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej Ra-223. W ramach tych przeglądów stwierdzono istotnie dłuższe przeżycie całkowite i dłuższy czas do manifestacji pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do placebo, a powyższe efekty kliniczne uzyskano przy akceptowalnym bezpieczeństwie i stosunkowo dobrej tolerancji Ra-223 w porównaniu z placebo.

Ra-223 vs placebo – badanie RCT

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *ALSYMPCA* (*Parker 2013*), w którym dichlorek radu-223 porównywano z placebo wśród 921 chorych z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby, u których występowały objawowe przerzuty do kości (dwa lub więcej), a nie stwierdzono przerzutów do narządów trzewnych. Włączeni pacjenci powinni wcześniej przejść terapię docetakselem (57%) albo spełnić warunki braku takiego leczenia (43%): stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem, odmowa takiego leczenia lub brak dostępności docetakselu. Ponadto chorzy powinni otrzymywać najlepszą standardową opiekę/leczenie objawowe (BSC), obejmujące kontynuację hormonalnej terapii ablacyjnej, bisfosfoniany, leczenie przeciwbólowe, miejscową radioterapię paliatywną wiązkami zewnętrznymi, kortykosteroidy, estrogeny, estramustynę, ketokonazol, antyandrogeny, przetoczenia preparatów krwiopochodnych i czynniki stymulujące hematopoezę. U 85% włączonych chorych występowało co najmniej 6 przerzutów kostnych.

Dodatkowo odnaleziono publikację *Parker 2014* oraz 9 doniesień konferencyjnych, prezentujących uaktualnione bądź dodatkowe dane do badania *ALSYMPCA*: *Heinrich 2014*, *Michalski 2013*, *Michalski 2014*, *Nilsson 2013*, *Nilsson 2014*, *Parker 2013a*, *Sartor 2013*, *Vogelzang 2013* oraz *Wiechno 2013*.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Ra-223 znamienne wydłużał przeżycie całkowite w porównaniu do placebo. W analizie *interim* mediany OS wyniosły odpowiednio 14,0 vs 11,2 miesiąca; HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,88), p = 0,002. Wynik był istotny także zgodnie z kryteriami O'Briana-Fleminga, po czym moż-

liwiono podawanie Ra-223 chorym z grupy placebo (*cross-over*). W uaktualnionej analizie (przed *cross-over*) potwierdzono wstępne wyniki: mediany czasu przeżycia wyniosły odpowiednio 14,9 i 11,3 miesiąca; HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83), $p < 0,001$.

W podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu (uaktualniona analiza) mediany przeżycia wyniosły 16,1 vs 11,5 miesięcy, HR = 0,74 (95% CI: 0,56; 0,99), a u pacjentów z progresją po docetakselu – 14,4 vs 11,3 miesiąca, HR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89). W obu grupach obserwowano znamienne wydłużenie przeżycia przy zastosowaniu izotopu radu 223 w porównaniu do placebo.

Skuteczność Ra-223 była bardziej wyrażona w grupie chorych z co najmniej 6 przerzutami do kości (uaktualniona analiza): HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,83), $p < 0,0001$.

Czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. Stosowanie Ra-223 wiązało się ze znamionym wydłużeniem czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (zastosowanie zewnętrznej radioterapii, wystąpienie nowych objawowych złamań kości lub kręgow, ucisk rdzenia kręgowego, konieczność wykonania procedury chirurgicznej) w porównaniu do placebo: mediana 15,6 vs 9,8 miesięcy, HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,83), $p = 0,00037$, wyniki te zostały potwierdzone w dodatkowej analizie wrażliwości: HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,79), $p = 0,00005$. W podgrupie po docetakselu mediany wyniosły 13,5 vs 7,8 miesiąca, HR = 0,61 (95% CI: 0,46; 0,82), przy czym efekt był mniej wyrażony wśród chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu: 17,0 vs 19,5 miesiąca, HR = 0,74 (95% CI: 0,50; 1,00).

Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. Mediana tego punktu końcowego była istotnie statystycznie większa w grupie Ra-223 w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 9,0 vs 6,4, $p < 0,0001$. Ryzyko wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w określonym czasie było znamionnie mniejsze w grupie radiofarmaceutyku wobec grupy kontrolnej, HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82).

Wystąpienie kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. Spośród chorych, u których wyjściowo stwierdzono objawowe zdarzenia związane z układem kostnym, co najmniej 1 kolejne takie zdarzenie w trakcie leczenia wystąpiło 41% i 46% chorych, odpowiednio w grupach Ra-223 i kontrolnej, różnica między grupami nie była znamionna, RR = 0,90 (95% CI: 0,70; 1,17). Natomiast autorzy badania ALSYMPCA wykazali, że terapia radiofarmaceutykiem w porównaniu do placebo wydłużała czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, odpowiednio mediana 16,5 i 10,1 miesięcy, $p = 0,00039$, HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83).

Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej (ALP, marker metabolizmu kostnego). Ra-223 w porównaniu do placebo znamienne wydłużał czas do zwiększenia aktywności ALP: mediany wyniosły odpowiednio 7,4 miesiąca vs 3,8 miesiąca, HR = 0,17 (95% CI: 0,13; 0,22) i wynik był znamienno statystycznie ($p < 0,001$). Obserwacje te potwierdzono w dodatkowej analizie wrażliwości: mediany 7,4 vs 2,6 miesięcy, HR = 0,15 (95% CI: 0,12; 0,19), $p < 0,00001$.

Zmniejszenie aktywności ALP. Zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej $\geq 30\%$ wystąpiło u 47% pacjentów w grupie Ra-223 i 3% w placebo: RB = 14,13 (95% CI: 6,97; 29,17), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), $p < 0,001$. Normalizację aktywności ALP uzyskano u odpowiednio u 34% oraz 1% chorych: RB = 23,77 (95% CI: 6,66; 87,08), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,001$. W 12. tygodniu leczenia 87% i 23% chorych, odpowiednio w grupach Ra-223 i kontrolnej, uzyskało zmniejszenie aktywności ALP: RB = 3,75 (95% CI: 2,96; 4,84), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,001$.

Czas do progresji PSA. W głównej analizie (zgodnej z protokołem badania) wykazano znamienne wydłużenie czasu do zwiększenia stężenia PSA u chorych otrzymujących Ra-223, w porównaniu do placebo: mediana 3,6 vs 3,4 miesiące, HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77), $p < 0,001$. Wyniki analizy *post-hoc* dały podobne wyniki: HR = 0,64 (95% CI: 0,55; 0,75), $p < 0,00001$.

Zmniejszenie stężenia PSA. Chorzy z grupy otrzymującej Ra-223 istotnie częściej uzyskiwali $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia w porównaniu do placebo: 16% vs 6%, RB = 2,72 (95% CI: 1,70; 4,41), NNT = 10 (95% CI: 8; 17), $p < 0,001$. Zmniejszenie stężenia PSA utrzymywało się do 4 tygodni po zastosowaniu ostatniej dawki leku u 14% chorych z grupy Ra-223 oraz u 4% chorych z grupy placebo: RB = 3,58 (95% CI: 2,02; 6,43), NNT = 10 (95% CI: 8; 16), $p < 0,001$,

Czas do pierwszego użycia opioidów. Wykazano, że stosowanie opioidów w celu zmniejszenia bólu nowotworowego było istotnie rzadziej wymagane u chorych otrzymujących Ra-223, niż u chorych otrzymujących placebo: 36% vs 50%, RR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,90), NNT = 7 (95% CI: 5; 24). Stosowanie Ra-223 wiązało się również z istotnym wydłużeniem czasu do pierwszego użycia opioidów w porównaniu do placebo: HR = 0,621 (95% CI: 0,456; 0,846).

Jakość życia. Znamienne klinicznie poprawę jakości życia w okresie podawania leku uzyskało 25% chorych z grupy otrzymującej Ra-223, w porównaniu do 16% chorych z grupy placebo, różnice były istotne statystycznie: RB = 1,57 (95% CI: 1,18; 2,11), $p = 0,02$, NNT = 11 (95% CI: 7; 28).

Średnia zmiana ogólnego wyniku FACT-P od wartości wyjściowej do wartości w 16. tygodniu leczenia różniła się statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami: -2,7 vs -6,8, $p = 0,006$, wskazując na korzyść w grupie Ra-223. Dla okresu obserwacji do 44 tygodni, zmiana całkowitego wyniku FACT-P od wartości wyjściowej wciąż wskazywała na istotną korzyść interwencji i wyniosła -4,8 vs -8,7, $p = 0,004$ odpowiednio dla grup Ra-223 oraz placebo. Ponadto wynik podskali oceniającej elementy związane z bólem uległ poprawie w grupie Ra-223, a pogorszeniu w grupie placebo: 0,6 vs -0,2, $p < 0,001$.

Wykazano, że stosowanie Ra-223 wiąże się ze statystycznie przedłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu do placebo: mediany wyniosły 6,3 vs 5,6 miesiąca odpowiednio w grupie interwencji oraz kontrolnej, HR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), $p = 0,016$.

Bezpieczeństwo

Ryzyko występowania **jakichkolwiek działań niepożądanych** było nieznacznie mniejsze u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do placebo (na granicy istotności statystycznej): RR = 0,97 (0,94; 1,00); NNT = 30 (17; 1023). Nie stwierdzono różnic w częstości **przerwywania leczenia z powodu działań niepożądanych**, a **poważne (serious) działania niepożądane** występowały z istotnie mniejszą częstością u pacjentów otrzymujących Ra-223, w porównaniu do grupy kontrolnej (47% vs 60%), RR = 0,78 (95% CI: 0,69; 0,88), NNT = 8 (95% CI: 5; 16).

W większości przypadków rozpatrywane poszczególne **działania niepożądane (bez względu na stopień ciężkości)** występowały z podobną częstością u chorych otrzymujących Ra-223 oraz placebo. Wśród hematologicznych działań niepożądanych wyjątek stanowiła trombocytopenia: RR = 2,04 (95% CI: 1,23; 3,39); NNH = 18 (95% CI: 11; 52), oraz neutropenia: RR = 5,02 (95% CI: 1,65; 15,41); NNH = 25 (95% CI: 17; 58), które statystycznie częściej występowały w grupie Ra-223. Wśród niehematologicznych działań niepożądanych ryzyko wystąpienia biegunki było statystycznie większe u chorych otrzymujących Ra-223: RR = 1,68 (95% CI: 1,25; 2,29); NNH = 10 (95% CI: 7; 22), natomiast ryzyko wystąpienia bólu kości (RR = 0,80 [95% CI: 0,72; 0,91]; NNT = 9 [95% CI: 6; 20]), osłabienia mięśni (RR = 0,27 [95% CI: 0,12; 0,58]; NNT = 25 [95% CI: 14; 59]) oraz ucisku rdzenia kręgowego (RR = 0,55 [95% CI: 0,32; 0,94]; NNT = 29 [95% CI: 14; 291]) statystycznie mniejsze w porównaniu z placebo.

W przypadku **działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia ciężkości** ryzyko trombocytopenii było statystycznie wyższe w grupie Ra-223 w porównaniu z placebo: RR = 3,18 (95% CI: 1,40; 7,28); NNH = 24 (95% CI: 15; 64), natomiast istotnie rzadziej występowało osłabienia mięśni: RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,91); NNT = 67 (95% CI: 27; 880).

W uaktualnionej analizie bezpieczeństwa (dane z półtorarocznego okresu obserwacji po otrzymaniu przez danego pacjenta ostatniej dawki leku) nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy Ra-223 a placebo w żadnym z rozpatrywanych działań niepożądanych, zarówno ogółem jak i 3. lub 4. stopnia.

Poszerzona ocena Ra-223 – próba Nilsson 2007

W celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej włączono badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem (Nilsson 2007, opisane w publikacjach Nilsson 2007 i Nilsson 2013a), w którym porównywano Ra-223 z placebo u 64 chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości (u 70% co najmniej 6 zmian kostnych). W badaniu zaplanowano podanie tylko 4 iniekcji radiofarmaceutyku, co może zaniżyć skuteczność kliniczną Ra-223, a wyniki mogą być obciążone ograniczeniami.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Po 18 miesiącach obserwacji mediana OS wynosiła 65,3 tygodnia w grupie Ra-223 i 46,4 tygodnia w grupie kontrolnej (ITT), po uwzględnieniu w analizie czynników dopasowania: HR = 0,47 (95% CI: 0,25; 0,88), p = 0,020. Wydłużenie przeżycia w grupie Ra-223 w porównaniu z placebo utrzymywał się w dłuższym okresie obserwacji (24 miesiące): HR = 0,476 (95% CI: 0,258; 0,877), p = 0,017.

Czas do pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym. Mediana była większa w grupie Ra-223 w porównaniu do placebo (14 vs 11 tygodni), ale wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej: HR = 1,75 (95% CI: 0,96; 3,19), p = 0,065.

Zmniejszenie aktywności ALP. W grupie Ra-223 doszło do zmniejszenia całkowitej aktywności fosfatazy zasadowej (mediana zmian -65,6% [95% CI: -92,2; 124,9]) oraz jej frakcji kostnej (mediana zmian -46,2% [95% CI: -89,3; 102,5]) w 4. tygodniu po zakończeniu terapii, natomiast w grupie kontrolnej obserwowano wzrost tych wartości, odpowiednio 9,3% (95% CI: -77,4; 384,1) oraz 30,7% (95% CI: -75,4; 212,9). W obu przypadkach różnice między grupami były statystycznie znamienne (p < 0,0001).

Czas do progresji PSA. Zastosowanie Ra-223 znamienne wydłużało czas do progresji PSA w porównaniu z placebo: mediany 26 vs 8 tygodni, p = 0,048.

Zmniejszenie stężenia PSA. Odpowiedź PSA odnotowano u 35% chorych w grupie Ra-223 w porównaniu do 18% pacjentów w grupie kontrolnej, różnica między grupami nie była znamienna, p = 0,153. W 4. tygodniu po ostatniej iniekcji odnotowano redukcję wyjściowego stężenia PSA o około 24%

w grupie izotopu radu 223, natomiast w grupie placebo zaobserwowano zwiększenie stężenia PSA o 45%. Różnica między grupami była istotna, $p = 0,003$.

Bezpieczeństwo

Nie stwierdzono znamienych różnic w bezpieczeństwie pomiędzy grupami w ryzyku **działań niepożądanych ogółem** jak również **zgonów z powodu działań niepożądanych**. Wśród **hematologicznych AEs** wśród chorych otrzymujących Ra-223 znamienne częściej była neutropenia (zdarzenia tylko w 1 stopniu ciężkości): 24% vs 0%, RR = 15,48 (95% CI: 1,69; 153,25), NNH = 5 (95% CI: 3; 10) i leukopenia (zdarzenia tylko w 1 i 2 stopniu ciężkości): 33% vs 10%, RR = 3,33 (95% CI: 1,13; 10,45), NNH = 5 (95% CI: 3; 36). Większość **niehematologicznych AEs** (występujących u $\geq 15\%$ chorych) miała łagodne nasilenie i jedyne różnice między grupami dotyczyły zaparć, które stwierdzano istotnie częściej u pacjentów leczonych Ra-223: 36% vs 6%, RR = 5,64 (95% CI: 1,59; 21,53), NNH = 4 (95% CI: 3; 10). Jedyнным **AE o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu**, występującym istotnie częściej w grupie Ra-223, było zmęczenie: 15% vs 0%, RR = 10,34 (95% CI: 1,09; 104,96), NNH = 7 (95% CI: 3; 17).

Ra-223 vs abirateron – porównanie pośrednie

W wyniku przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z abirateronem. W podgrupie chorych z progresją choroby po zastosowaniu docetakselu możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator (placebo) uwzględniając badanie *ALSYMPCA* (wyniki w podgrupie po docetakselu) oraz próbę kliniczną z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *COU-AA-301* po stronie abirateronu (w skojarzeniu z prednizonem), opisaną w publikacji *de Bono 2011*, a także w dodatkowych publikacjach *Fizazi 2012*, *Goodman 2014*, *Logothetis 2012* i *Harland 2013*. W badaniu tym uczestniczyło 1195 chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją choroby po leczeniu docetaksem (przerzuty kostne stwierdzono u 90%, a do narządów trzewnych – 23%), przy czym możliwe było wyróżnienie wyników dla podgrupy bez przerzutów do narządów trzewnych. W badaniu u chorych także możliwe było stosowanie najlepszej opieki medycznej (BSC) obejmującej kontynuację hormonalnej terapii ablacyjnej i bisfosfonianów, radioterapię paliatywną wiązkami zewnętrznymi, kortykosteroidy, przetoczenia preparatów krwiopochodnych i czynniki stymulujące hematopoezę.

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w przeżyciu całkowitym w populacji chorych po niepowodzeniu docetakselu, bez przerzutów do narządów trzewnych: HR = 1,03 (95% CI: 0,77; 1,38). Takich różnic także nie stwierdzono uwzględniając

wyniki dla populacji ogólnych z obu badań (ITT): HR = 1,08 (95% CI: 0,80; 1,45) dla analizy wstępnej bez stratyfikacji, HR = 1,06 (95% CI: 0,79; 1,42) dla analizy wstępnej ze stratyfikacją oraz HR = 0,95 (95% CI: 0,75; 1,19) dla analizy uaktualnionej. Dodatkowe obliczenia dla podgrupy chorych z ≥ 6 przerzutami do kości po stronie radu 223 dały podobne wyniki (analiza uaktualniona): HR = 0,92 (95% CI: 0,72; 1,18).

Czas do progresji PSA. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim nie wykazano znamiennej różnicy między Ra-223 a abirateronem w wydłużaniu czasu do progresji PSA. Obliczony HR (populacja ogólna) wyniósł 1,02 (95% CI: 0,78; 1,33). Wnioskowanie nie uległo zmianie, gdy po stronie Ra-223 uwzględniono dane w ramach analizy *post-hoc* opisywanego punktu końcowego.

Czas do pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym. W porównaniu pośrednim chorzy otrzymujący Ra-223 mieli podobne ryzyko wystąpienia zdarzenia kostnego w danej jednostce czasu w porównaniu do pacjentów leczonych abirateronem, HR = 1,07 (95% CI: 0,76; 1,51). Wnioskowanie to nie uległo zmianie po uwzględnieniu w obliczeniach współczynnika HR z analizy wrażliwości po stronie Ra-223 w próbie *ALSYMPCA*: HR = 1,02 (95% CI: 0,73; 1,43).

Jakość życia. Wpływ obu leków na jakość życia był podobny i nie wykazano znamienych statystycznie różnic w czasie do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia, HR = 1,24 (95% CI: 0,90; 1,69) oraz w prawdopodobieństwie uzyskania przez pacjentów klinicznie istotnej poprawy jakości życia u chorych otrzymujących Ra-223 lub abirateron :RB = 1,04 (95% CI: 0,73; 1,47).

Bezpieczeństwo

Dla zdecydowanej większości działań niepożądanych, ogółem i występujących w 3. lub 4. stopniu ciężkości, ocenianych w porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych różnic między Ra-223, a abirateronem. Jedynie częstość występowania zakażeń dróg moczowych była prawie 2-krotnie niższa u pacjentów przyjmujących Ra-223 niż u chorych leczonych abirateronem i wynik ten był istotny statystycznie: RR = 1,80 (95% CI: 1,22; 2,67), NNT = 19 (95% CI: 10; 1000).

Po stronie abirateronu występowały także istotnie częściej (w porównaniu do placebo) działania niepożądane nie obserwowane w przypadku zastosowania Ra-223 – zatrzymanie wody w organizmie lub obrzęk: RR = 1,38 (95% CI: 1,13; 1,70); hipokaliemia: RR = 1,98 (95% CI: 1,41; 2,80); ból: RR = 0,28 (95% CI: 0,16; 0,46); ból stawów: RR = 1,25 (95% CI: 1,02; 1,54), oraz w stopniu 3 lub 4 – hipokaliemia: RR = 5,81 (95% CI: 1,92; 17,75) oraz zaburzenia czynności serca: RR = 2,27 (95% CI: 1,13; 4,57).

Tabela 62. Podsumowanie wyników badania ALSYMPCA wg GRADE: Ra-223 vs placebo.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						Ra-223 N = 614	Placebo (N = 307)	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Przeżycie całkowite (OS) – wyniki uaktualnionej analizy											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	333/614 (54%)†	195/307 (64%)†	HR = 0,70 (0,58; 0,83); p < 0,001	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym – analiza główna											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	202/614 (33%)†	116/307 (38%)†	HR = 0,66 (0,52; 0,83); p = 0,00037	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,69 (0,57; 0,82); p < 0,0001	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,65 (0,51; 0,83); p = 0,00039	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej – analiza zgodna z protokołem											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,17 (0,13; 0,22); p < 0,001	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
≥ 30% zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	233/497 (47%)†	7/211 (3%)†	RB = 14,13 (6,97; 29,17);	NNT = 3 (3; 3)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych							Podsumowanie wyników				
							p < 0,001				
Normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	109/321 (34%) [†]	2/140 (1%) [†]	RB = 23,77 (6,66; 87,08); p < 0,001	NNT = 4 (3; 4)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w 12. tygodniu leczenia											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	433/497 (87%) [†]	49/211 (23%) [†]	RB = 3,75 (2,96; 4,84); p < 0,001	NNT = 2 (2; 2)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do zwiększenia stężenia PSA – analiza zgodna z protokołem											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	bd.	bd.	HR = 0,64 (0,54; 0,77); p < 0,001	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
≥ 30% zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	98/614 (16%) [†]	18/307 (6%) [†]	RB = 2,72 (1,70; 4,41) p < 0,001	NNT = 10 (8; 17)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
≥ 30% zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	109/321 (34%) [†]	12/307 (4%) [†]	RB = 3,58 (2,02; 6,43); p < 0,001	NNT = 10 (8; 16)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Czas do pierwszego użycia opioidów											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	97/269 (36%) [†]	70/139 (50%) [†]	HR = 0,621 (0,456; 0,846) RR = 0,72 (0,57; 0,90);	NNT = 7 (5; 24)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
Klinicznie istotna poprawa jakości życia											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	154/614 (25%) [†]	49/307 (16%) [†]	RB = 1,57 (1,18; 2,11); p = 0,02	NNT = 11 (7; 28)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Jakiegokolwiek działania niepożądane											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	558/600 (93%) [†]	290/301 (96%) [†]	RR = 0,97 (0,94; 1,00); IS	NNT = 30 (17; 1023)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Poważne (z ang. <i>serious</i>) działania niepożądane											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	281/600 (47%) [†]	181/301 (60%) [†]	RR = 0,78 (0,69; 0,88); IS	NNT = 8 (5; 16)	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych											
1	RCT	brak	brak	brak	brak	99/600 (16%) [†]	62/301 (21%) [†]	RR = 0,80 (0,60; 1,07); NS	ND	⊕⊕⊕⊕ wysoka	krytyczna

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

† n/N (%);

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

ND nie dotyczy.

1.12. Dyskusja

Niniejsza analiza miała na celu ocenę efektywności klinicznej radiofarmaceutyka Xofigo (dichlorek radu 223) w leczeniu chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, przy jednoczesnym braku przerzutów do narządów trzewnych, z progresją choroby, po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu. Wśród komparatorów zdefiniowano najlepszą dostępną opiekę medyczną/leczenie objawowe, oraz abirateron u chorych z progresją po leczeniu docetakselem.

Przeprowadzając wyszukiwanie systematyczne pierwotnych badań klinicznych oceniających efektywność Ra-223 opracowano strategię wyszukiwania, którą zastosowano w bazach Pubmed, Embase oraz Cochrane. Poszukiwano badań (zarówno z randomizacją, jak i bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej) oceniających Ra-223 stosowany w zarejestrowanym dawkowaniu (6 iniekcji co 4 tygodnie w dawce 50 kBq/kg masy ciała) w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów. W wyniku tego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie RCT spełniające przyjęte kryteria włączenia, próbę *ALSYMPCA* opisaną w publikacji *Parker 2013*, porównującą Ra-223 z najlepszą opieką medyczną zarówno u chorych po niepowodzeniu docetakselu, jak również tych z przeciwwskazaniami do jego stosowania. Dodatkowe wyniki do tej próby klinicznej pochodziły z publikacji *Sartor 2014*, a także z odnalezionych doniesień konferencyjnych (*Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Nilsson 2014, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013* oraz *Wiechno 2013*). W badaniu tym przeprowadzono analizy w podgrupach, pozwalające wyróżnić chorych ze względu na uprzednie zastosowanie docetakselu oraz z licznymi przerzutami do kości (co najmniej 6). Celem poszerzenia oceny efektywności klinicznej włączono również odnalezione w przeglądzie systematycznym badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Nilsson 2007*, w którym oceniano podobną populację co w badaniu *ALSYMPCA* i zastosowano podobną metodykę badania, ale zaplanowano podanie tylko 4 dawek radiofarmaceutyku. Skuteczność kliniczna radu 223 może być zatem zaniżona, a wyniki obciążone są ograniczeniami.

Odnalezione badanie *ALSYMPCA* wykazało znamienne wyższą skuteczność kliniczną Ra-223 w stosunku do placebo – lek ten wydłużał przeżycie chorych, opóźniał czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym oraz skracał czas do pierwszego odnotowanego zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej oraz progresji PSA. Chorzy otrzymujący Ra-223 rzadziej wymagali zastosowania opioidów w celu zmniejszenia objawów bólu, niż chorzy z grupy placebo oraz znamienne częściej występowała u nich klinicznie istotna poprawa jakości życia. Korzystny wpływ Ra-223 na przeżycie całkowite utrzymywał się również w podgrupach szczególnie interesujących z punktu widzenia niniejszej analizy: pacjentów otrzymujących wcześniej docetaksel lub nie otrzymujących takie-

go leczenia, oraz pacjentów z 6 lub więcej przerzutami do kości (populacja uwzględniona we wnioskowanym programie lekowym). Wykazano również, że efekt kliniczny stosowania Ra-223 w przypadku objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym występował niezależnie od stosowania bisfosfonianów w momencie rozpoczęcia terapii oraz, podobnie jak w ocenie przeżycia całkowitego, wcześniejszego leczenia docetakselem i rozsiewy choroby. Profil bezpieczeństwa leku był bardzo dobry, wykazano nawet nieznacznie mniej przypadków wystąpienia działań niepożądanych ogółem (wynik na granicy znamienności statystycznej) oraz mniejszą częstość występowania ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych w porównaniu do grupy otrzymującej placebo wraz z najlepszą standardową opieką medyczną. Stosowanie Ra-223 wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia hematologicznych działań niepożądanych, w szczególności trombocytopenii, natomiast wśród niehematologicznych działań niepożądanych odnotowano działania ze strony układu pokarmowego (biegunki). Odnotowane działania niepożądane nie były na tyle istotne, by przyczyniały się do przedwczesnego zakończenia leczenia w ramach badania – nie stwierdzono znamiennych różnic wobec grupy placebo w ryzyku przerwania terapii z powodu działań niepożądanych.

Ponieważ w przeprowadzonym wyszukiwaniu nie zidentyfikowano badań, które bezpośrednio porównywałyby Ra-223 z octanem abirateronu u chorych po niepowodzeniu terapii docetakselem, opracowano dodatkową strategię wyszukiwania pozwalającą na identyfikację badań, które potencjalnie mogłyby umożliwić porównanie pośrednie tych dwóch interwencji przez wspólny komparator – placebo (najlepszą standardową opieką medyczną). W wyniku tego dodatkowego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – próbę *COU-AA-301*, w której porównano octan abirateronu z placebo u chorych z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z progresją choroby po leczeniu docetakselem, co umożliwiło wykonanie porównania pośredniego z Ra-223. W badaniu tym możliwa była do wyróżnienia podgrupa bez przerzutów do narządów trzewnych, w obrębie której ponad 90% chorych wykazywało przerzuty do kości.

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim Ra-223 oraz abirateronu u chorych po niepowodzeniu terapii docetakselem nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w ocenianych punktach końcowych – przeżyciu całkowitym, czasie do pierwszego zdarzenia w układzie kostnym, czasie do progresji PSA oraz jakości życia. W przypadku przeżycia całkowitego spójne wnioski pochodziły z analizy wyników zarówno w obrębie wyróżnionych podgrup, korespondujących z populacją docelową, jak również w obrębie populacji całkowitej w obu próbach klinicznych. Profil bezpieczeństwa wynikający z porównania pośredniego wskazywał również na podobne ryzyka wystąpienia określonych działań niepożądanych w przypadku Ra-223 oraz abirateronu – jedynie częstość występowania zakażeń dróg moczowych była prawie 2-krotnie niższa u pacjentów przyjmujących Ra-223 niż u chorych leczonych

abirateronem, co było znamiennej statystycznie różnicą. Zaznaczyć należy, że stosowanie każdego z tych leków może się wiązać również z pojawieniem się specyficznych działań niepożądanych, wynikających z różnych mechanizmów działania tych leków, których nie da się porównać w ramach oszacowania pośredniego – np. działania niepożądane związane z gospodarką mineralokortykoidów po stronie abirateronu.

Ze względu na różny mechanizm działania obu leków stosowanych po leczeniu docetaksemem do dalszej oceny w ramach przyszłych prób klinicznych pozostaje określenie efektywności skojarzonego zastosowania radu-223 i abirateronu w grupie chorych z przerzutami kostnymi.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również 10 aktualnych przeglądów systematycznych: *Agarwal 2012, Hafeez 2013, Harrison 2013, Heidenreich 2014, Mackiewicz-Wysocka 2012, Mukherji 2014, Nachtnebel 2014, Shirley 2014, Seal 2013 i Tuncer 2014*, które zostały opisane w ramach niniejszej analizy.

Odnalezione przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – uwzględniono w nich oba badania włączone w wyniku głównego wyszukiwania, natomiast nie zidentyfikowano prób klinicznych, które mogły zostać pominięte w wyniku zastosowanej strategii. Autorzy wszystkich opracowań wtórnych przedstawili wyniki obu badań dotyczących Ra-223 (*Nilsson 2007, ALSYMPCA*). Ogółem stwierdzono istotnie dłuższe przeżycie całkowite i dłuższy czas do manifestacji pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu do placebo. Powyższe efekty kliniczne uzyskano przy akceptowalnym bezpieczeństwie i stosunkowo dobrej tolerancji Ra-223 w porównaniu z placebo.

1.13. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, oceniające Ra-223 w porównaniu do placebo (najlepszej opieki medycznej), należy jednak pamiętać, że próba *ALSYMPCA* jest poprawnie przeprowadzonym badaniem o bardzo dobrej jakości i dużej liczebności, a dodatkowe badanie *Nilsson 2007* potwierdzało jej wyniki;
- badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem *Nilsson 2007* zostało opisane oddzielnie, ze względu na mniejszą niż zalecana zaplanowaną liczbę podań radiofarmaceutyku (4 iniekcje), co może zaniżyć skuteczność kliniczną Ra-223;
- nie odnaleziono prób klinicznych zaplanowanych w populacji docelowej z licznymi (co najmniej 6) przerzutami do kości, takie wyniki były natomiast dostępne w ramach analizy podgrup badania *ALSYMPCA* i wskazują na wyższą skuteczność Ra-223 w porównaniu do chorych z mniejszą liczbą przerzutów kostnych;
- nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących Ra-223 z abirateronem u chorych po niepowodzeniu terapii docetakselem, konieczne było wykonanie porównania pośredniego przez wspólny komparator – zmniejszało to zakres punktów końcowych możliwych do oceny, a konieczność wykorzystania danych z określonych podgrup (aby uzyskać odpowiadające sobie informacje) ograniczała wyniki z uwagi na mniejszą liczebność pacjentów w takich podgrupach;
- w przypadku niektórych punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim dane z uwzględnianych podgrup chorych nie były dostępne, co wiązało się z koniecznością wykonania porównania pośredniego w populacji ITT nie do końca zgodnej z populacją docelową;
- w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono badań bez grupy kontrolnej oraz badań oceniających użycia Ra-223 w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, więc efektywność kliniczna tego leku poza ujęciem eksperymentalnym nie jest dobrze poznana – ograniczenie to może zmniejszać fakt, że w próbie *ALSYMPCA* wprowadzono szerokie kryteria odnośnie definicji najlepszej opieki medycznej, która mogła być zastosowana w ramach badania, co zbliżało warunki eksperymentalne w tej próbie do rzeczywistej praktyki klinicznej; istnieje jednak konieczność dalszych badań pozwalających ocenić efektywność praktyczną tego leku.

1.14. Wnioski końcowe

Xofigo, izotop radu 223, selektywny radiofarmaceutyk emitujący cząstki alfa, zastosowany u chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, jest istotnie skuteczniejszy klinicznie od placebo w połączeniu z najlepszą standardową opieką medyczną/leczeniem objawowym zarówno w populacji z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu docetakselem, jak również z udokumentowanymi przeciwwskazaniami do zastosowania docetakselu. Wnioski te płyną z wiarygodnego badania z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, o dużej liczebności, w którym udowodniono wpływ radu 223 na wydłużanie przeżycia całkowitego, czasu do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do zwiększenia markerów obrotu kostnego, czasu do progresji PSA oraz czasu do pierwszego użycia opioidów. Zastosowanie tego farmaceutyku wiąże się z istotną statystycznie i klinicznie poprawą jakości życia oraz wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia. Profil bezpieczeństwa radu 223 jest akceptowalny, w odniesieniu do placebo wykazano wyższe ryzyko zdarzeń hematologicznych (głównie trombocytopenia) oraz związanych z układem pokarmowym.

W populacji pacjentów z progresją choroby po docetakselu, w porównaniu pośrednim nie wykazano znamienych różnic z abirateronem odnośnie przeżycia całkowitego i jakości życia oraz czasu do progresji PSA i pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym. Porównanie bezpieczeństwa leczenia wskazuje na korzystniejszy profil izotopu radu 223.

Izotop radu 223 jest nową i obiecującą opcją terapeutyczną u chorych z licznymi, objawowymi przerzutami ograniczonymi do kości, zapewniając nie tylko wydłużenie przeżycia całkowitego i czasu do zdarzeń w obrębie układu kostnego, ale także działanie objawowe w zakresie objawów bólowych i jakości życia.

2. Piśmiennictwo

- Agarwal 2012** Agarwal N, Sonpavde G, Sternberg CN. Novel molecular targets for the therapy of castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2012;61(5):950-960.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
- Bubley 1999** Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-7. [Errata, *J Clin Oncol* 2000;18:2644, 2007;25:1154.]
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50(6): 683-91.
- Carrasquillo 2010** Carrasquillo JA, Donoghue JAO, Pandit-Taskar N, et al. Phase I pharmacokinetic (PK) and biodistribution study of radium-223 chloride in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone. *J Clin Oncol.* 2010;28(15s):Abstr 4680.
- ChPL Xofigo 2014** Xofigo -EMA/H/C/002653 Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 7 maja 2014 r. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf
Data ostatniego dostępu: 19 wrzesień 2014 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med.* 1997, 126, 5: 376-80.
- de Bono 2011** De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011;364(21):1995-2005.
- Edwards 2009** Edwards SJ, Clarke MJ, Wordsworth S, Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009;63(6):841-54.
- EMA 2014** European Medicines Agency. Kadcyła (trastuzumab emtansine). Dostępne on-line pod adresem: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
Data ostatniego dostępu: 19 wrzesień 2014 r.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: http://www.adrreports.eu/PL/search_subst.html#.
Data ostatniego dostępu: 19 wrzesień 2014 r.
- FACIT 2014** Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT). Questionnaire FACT-P. Dostępne online pod adresem: <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>. Data ostatniego dostępu: 22.04.2014.

- FDA 2013** Food and Drug Administration. Xofigo (radium Ra 223 dichloride). Injection, for intravenous use. 05.2013. Dostępne on-line pod adresem: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203971lbl.pdf.
Data ostatniego dostępu: 19 września 2014 r.
- Fizazi 2012** Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10):983-992
- Gartlehner 2008** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008; 24(2):170-7
- Glenny 2005** Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ i Group., International Stroke Trial Collaborative. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005; 9(26):1-134.
- Goodman 2014** Goodman OB Jr, Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H, Li J, Kheoh T, de Bono JS, Scher HI. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(1):34-39
- GRADE 2008** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:1106-1110.
- Hafeez 2013** Hafeez S, Parker C. Radium-223 for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Invest Drugs*. 2013;22(3):379-387.
- Harland 2013** Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, Cella D, Fizazi K, Logothetis CJ, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS, Scher HI. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013; 49(17):3648-3657
- Harrison 2013** Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res* 2013;5:1-14.
- Heidenreich 2014** Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Van Der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65(2):467-479.
- Heinrich 2014** Heinrich D, Parker C, Shan M, Wilhelm S, Garcia-Vargas J, O'Bryan-Tear CG, Sartor O. Effects of radium-223 on total alkaline phosphatase (ALP) and prostate-specific antigen (PSA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA trial. *Eur Urol Suppl*. 2014;13:e865.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Logothetis 2012** Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efsthathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-

301 randomised trial. The lancet oncology 2012; 13(12):1210-1217

- Mackiewicz-Wysocka 2012** Mackiewicz-Wysocka M, Pankowska M, Wysocki PJ. Progress in the treatment of bone metastases in cancer patients. Expert Opin Invest Drugs. 2012;21(6):785-795.
- Michalski 2013** Michalski J, Sartor O, Parker C, et al. Radium-223 Dichloride (Ra-223) Impact on Skeletal-Related Events, External Beam Radiation Therapy (EBRT), and Pain on Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Updated Results From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. International Journal of Radiation Oncology. 2013;87(2_suppl):S108.
- Michalski 2014** Michalski JM, Parker C, Sartor O, Vogelzang N, Haugen I, Wahba M, Nilsson S. Impact of Prior Docetaxel, Extent of Disease (EOD), and Prior Bisphosphonates (Bp) on Hematologic (Hema) Safety of Radium-223 Dichloride (Ra-223) Form ALSYMPCA. International Journal of Radiation Oncology. 2014;90(1_suppl):S441.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of metaanalyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. Lancet. 1999;354(9193):1896-900.
- Mukherji 2014** Mukherji D, Dika IE, Temraz S, Haidar M, Shamseddine A. Evolving treatment approaches for the management of metastatic castration-resistant prostate cancer - Role of radium-223. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2014;10(1):373-380.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Nachtnebel 2014** Nachtnebel A, Breuer J, Joppi R, Poggiani C, Polkowska M. Alpharadin, radium-223 Chloride (Xofigo®) for the treatment of patients with symptomatic hormone refractory prostate cancer with skeletal metastases (Structured abstract). Health Technology Assessment Database 2014.
- Nilsson 2005** Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res. 2005;11(12):4451-9
- Nilsson 2007** Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernas B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, Yachnin J, Garkavij M, Strang P, Harmenberg J, Bolstad B, Bruland OS. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. Lancet Oncol 2007; 8(7):587-594.
- Nilsson 2009** Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Alpha-emitting radium-223: Two years follow up from a randomized phase II study in patients with bone metastases from hormone refractory prostate cancer. Eur J Cancer Suppl. 2009;7:411(Abstract P-7018).
- Nilsson 2011** Nilsson S, O'Bryan-Tear CG, Bolstad B, Lokna A, Parker C. Alkaline phosphatase (ALP) normalization and overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC) treated with Radium-223 (Alpharadin™). J Clin Oncol. 2011;29(Suppl):Abstr 4620^
- Nilsson 2012** Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, et al. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. Eur J Cancer 2012;48(5):678-86
- Nilsson 2013** Nilsson S, Sartor AO, Bruland OS, et al. Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant

prostate cancer (CRPC) with bone metastases. J Clin Oncol. 2013;31(suppl_6):abstr 19.

- Nilsson 2013a** Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernas B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, O'Bryan-Tear CG, Thuresson M, Bolstad B, Bruland OS. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Clin Genitourin Cancer 2013; 11(1):20-26.
- Nilsson 2014** Nilsson S, Nicholas J, Vogelzang A, et al. 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study. J Clin Oncol. 2014;32(suppl_4):abstr 9.
- Parker 2011** Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Overall survival benefit of radium-223 chloride (Alpharadin) in the treatment of patients with symptomatic bone metastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase III randomized trial (ALSYMPCA) [abstract no. 1LBA]. Eur J Cancer. 2011;47(Suppl 2):3.
- Parker 2011a** Parker C, O'Bryan-Tear CG, Bolstad B, et al. Alkaline phosphatase (ALP) normalization and overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer (CRPC) treated with radium-223 [abstract no. 49]. J Clin Oncol. 2011;29(7 Suppl): 49.
- Parker 2012** Parker C. Phase III trial of alpharadin (radium-223) for metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases. Paper presented at: European Society for Medical Oncology European Multidisciplinary Cancer Congress; September 23-27, 2011; Stockholm, Sweden.
- Parker 2012a** Parker CNS, Heinrich D, O'Sullivan JM, et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). J Clin Oncol. 2012;30(suppl):LBA4512.
- Parker 2013** Parker C, Nilsson D, Heinrich S, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. New Engl J Med 2013; 369(3):213-223.
- Parker 2013a** Parker C, Heinrich D, Bottomley D, et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) on health-related quality of life (QoL) outcomes in the phase 3 ALSYMPCA study in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases. European Journal of Cancer. 2013;49(suppl_2):S689.
- Parker 2013b** Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2013;6(2):189-97
- Sartor 2012** Radium-223 chloride impact on skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: A phase III randomized trial (ALSYMPCA). J Clin Oncol. 2012;30(Suppl 5):Abstr 9.
- Sartor 2013** Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Vogelzang N. Radium-223 (Ra-223) safety and efficacy in prostate cancer with bone metastases: phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age. BJU International 2013;112(Supplement 1): abstract 24966.
- Sartor 2014** Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Shan M, Bruland Ø S, Parker C. Effect of radium-223

- dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet. Oncology*. 2014;15:738-746. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4.
- Scher 2008** Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
- Seal 2013** Seal BS, Asche CV, Puto K, Allen PD. Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): A systematic literature review. *Value Health*. 2013;16(5):872-890.
- Shirley 2014** Shirley M, McCormack PL. Radium-223 dichloride: a review of its use in patients with castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. *Drugs*. 2014;74(5):579-586.
- Tombyln 2013** Tombyln M, Nilsson S, Vogelzang N, et al. Pain and quality of life (QoL) analyses from the phase 3 randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant cancer (CRPC) patients with bone metastases [abstract no. 714]. *J Urol*. 2013;189(4 Suppl).e293.
- Turner 2014** Turner PG, O'Sullivan J. Radium-223 dichloride for the treatment of metastatic prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(14):2105-2111.
- Vogelzang 2013** Vogelzang NJ, Helle SI, Johannessen DC, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel (D) in the phase III ALSYMPCA trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(suppl):abstr 5068.
- Vogelzang 2013a** Vogelzang N, Parker C, Nilsson S, et al. Updated analysis of radium-223 dichloride impact on skeletal-related events (SRE) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 randomized trial (ALSYMPCA) [abstract no. 11 plus poster]. *J Clin Oncol*. 2013;31(6 Suppl):11.
- Wiechno 2013** Wiechno P, Helle SI, Logue J, et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) efficacy and safety in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: Phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age groups. *European Journal of Cancer*. 2013;49(suppl_2):S690.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych – wyszukiwanie do porównania pośredniego

W wyniku zastosowania opracowanej strategii wyszukiwania do dnia 15 września 2014 r. w analizowanych bazach danych uzyskano łącznie 224 trafienia: 23 w bazie Cochrane, 125 w bazie Embase oraz 76 w bazie Pubmed. Wśród tych rekordów zidentyfikowano 49 duplikaty, które usunięto z analizy – pozostałe 175 publikacji analizowano w postaci tytułów oraz streszczeń. Poszukiwano badań oceniających abirateron w skojarzeniu z prednizonem w populacji chorych na raka gruczołu krokowego, u których stwierdzono niepowodzenie wcześniejszego leczenia docetakselem.

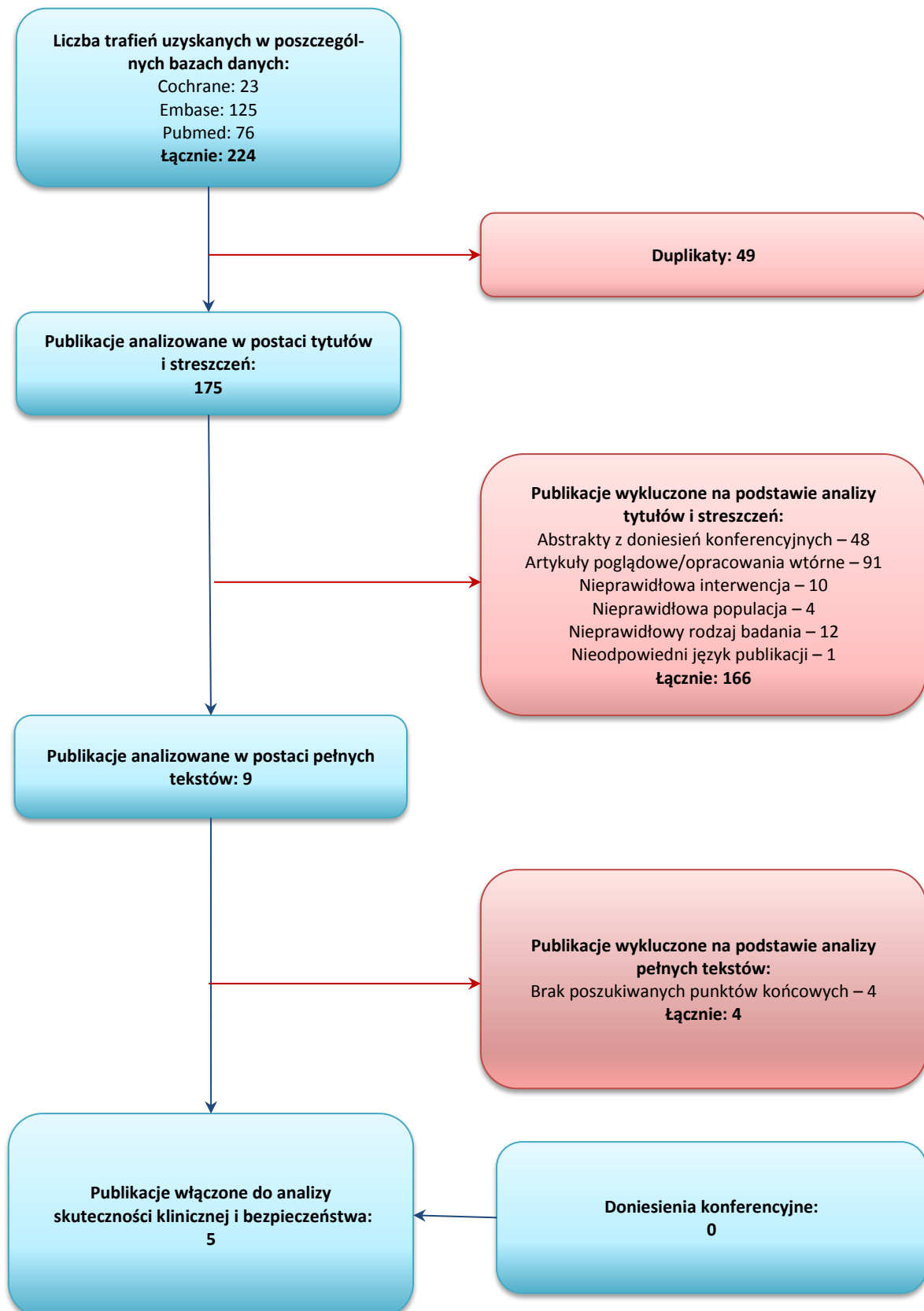
W wyniku analizy tytułów oraz streszczeń wykluczono łącznie 166 publikacji. Wśród nich znalazło się 48 abstraktów doniesień konferencyjnych, 91 publikacji będących opracowaniami wtórnymi lub pracami poglądowymi, 10 publikacji oceniających nieprawidłową interwencję, 12 opisujących nieprawidłową metodykę, 4 publikacje uwzględniające nieprawidłową populację oraz 1 publikacja w języku nie uwzględnianym w niniejszej analizie (innym niż polski, angielski, francuski lub niemiecki).

Ostatecznie do analizy pełnych tekstów włączono 9 publikacji. W 4 publikacjach nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych. Publikacje wykluczone z analizy wraz z dokładnym opisem przyczyny wykluczenia zebrano w tabeli znajdującej się w załączniku do niniejszej analizy.

Pozostałe pięć publikacji (*de Bono 2013, Fizazi 2012, Goodman 2014, Harland 2013, Logothetis 2012*), które opisywały badanie *COU-AA-301*, włączono do niniejszej analizy.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami przeprowadzającymi proces wyszukiwania był wysoki (współczynnik kappa = 0,9). Wyniki wyszukiwania przedstawiono dodatkowo na diagramie poniżej.

Wykres 3. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.



3.2. Opis skal wykorzystanych w raporcie

3.2.1. Kwestionariusz FACT-P

Kwestionariusz FACT-P (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate*) to złożony instrument służący ocenie funkcjonowania chorych na raka gruczołu krokowego, który składa się z 37 pytań ujętych w 5 podskalach oceniających funkcjonowanie fizyczne (7 pytań), społeczne (7 pytań) oraz emocjonalne (6 pytań), ogólne funkcjonowanie (7 pytań), a także dodatkowe elementy istotne dla jakości życia mężczyzn z rakiem prostaty (10 pytań). Na każde pytanie udzielana jest odpowiedź w skali od 0-4, gdzie najwyższy wynik oznacza najlepszą jakość życia. Kwestionariusz wypełniany jest samodzielnie przez pacjenta, a po wypełnieniu musi zostać odesłany podmiotowi przeprowadzającemu ocenę w ciągu 7 dni (*FACIT 2014*).

3.2.2. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (*Jadad 1996*). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 63. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]

Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

[^] aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

3.3. Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania RCT włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa (główna oraz poszerzona ocena efektywności klinicznej efektywności Ra-223)	
ALSYMPCA (Parker 2013)	Parker C, Nilsson D, Heinrich S, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. <i>New Engl J Med</i> 2013; 369(3):213-223.
ALSYMPCA (doniesienie Heinrich 2014)	Heinrich D, Parker C, Shan M, Wilhelm S, Garcia-Vargas J, O'Bryan-Tear CG, Sartor O. Effects of radium-223 on total alkaline phosphatase (ALP) and prostate-specific antigen (PSA) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA trial. <i>Eur Urol Suppl.</i> 2014;13:e865.
Nilsson 2007 (Nilsson 2013a)	Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernas B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, O'Bryan-Tear CG, Thuresson M, Bolstad B, Bruland OS. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. <i>Clin Genitourin Cancer</i> 2013; 11(1):20-26.
Nilsson 2007 (Nilsson 2007)	Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernas B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, Yachnin J, Garkavij M, Strang P, Harmenberg J, Bolstad B, Bruland OS. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. <i>Lancet Oncol</i> 2007; 8(7):587-594.
ALSYMPCA (doniesienie Sartor 2013)	Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Vogelzang N. Radium-223 (Ra-223) safety and efficacy in prostate cancer with bone metastases: phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age. <i>BJU International</i> 2013;112(Supplement 1): abstract 24966.
ALSYMPCA (doniesienie Nilsson 2013)	Nilsson S, Sartor AO, Bruland OS, et al. Pain analysis from the phase III randomized ALSYMPCA study with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(suppl_6):abstr 19.
ALSYMPCA (doniesienie Nilsson 2014)	Nilsson S, Nicholas J, Vogelzang A, et al. 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study. <i>J Clin Oncol.</i> 2014;32(suppl_4):abstr 9.
ALSYMPCA (doniesienie Michalski 2013)	Michalski J, Sartor O, Parker C, et al. Radium-223 Dichloride (Ra-223) Impact on Skeletal-Related Events, External Beam Radiation Therapy (EBRT), and Pain on Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) With Bone Metastases: Updated Results From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. <i>International Journal of Radiation Oncology.</i> 2013;87(2_suppl):S108.
ALSYMPCA (doniesienie Michalski 2014)	Michalski JM, Parker C, Sartor O, Vogelzang N, Haugen I, Wahba M, Nilsson S. Impact of Prior Docetaxel, Extent of Disease (EOD), and Prior Bisphosphonates (Bp) on Hematologic (Hema) Safety of Radium-223 Dichloride (Ra-223) Form ALSYMPCA. <i>International Journal of Radiation Oncology.</i> 2014;90(1_suppl):S441.
ALSYMPCA (doniesienie Parker 2013a)	Parker C, Heinrich D, Bottomley D, et al. Effects of radium-223 dichloride (Ra-223) on health-related quality of life (QoL) outcomes in the phase 3 ALSYMPCA study in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases. <i>European Journal of Cancer.</i> 2013;49(suppl_2):S689.
ALSYMPCA (doniesienie Vogelzang 2013)	Vogelzang NJ, Helle SI, Johannessen DC, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel (D) in the phase III ALSYMPCA trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2013;31(suppl):abstr 5068.
ALSYMPCA (doniesienie Wiechno 2013)	Wiechno P, Helle SI, Logue J, et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) efficacy and safety in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) with bone metastases: Phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age groups. <i>European Journal of Cancer.</i> 2013;49(suppl_2):S690.
Badania RCT włączone do porównania pośredniego po stronie abirateronu	

- CUA-AA-301 (de Bono 2011)** De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2011; 364(21):1995-2005
- CUA-AA-301 (Fizazi 2012)** Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012; 13(10):983-992
- CUA-AA-301 (Goodman 2014)** Goodman OB Jr, Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H, Li J, Kheoh T, de Bono JS, Scher HI. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17(1):34-39
- CUA-AA-301 (Harland 2013)** Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, Cella D, Fizazi K, Logothetis CJ, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS, Scher HI. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013; 49(17):3648-3657
- CUA-AA-301 (Logothetis 2012)** Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Mainwaring PN, Sternberg CN, Efstathiou E, Gagnon DD, Rothman M, Hao Y, Liu CS, Kheoh TS, Haqq CM, Scher HI, Bono JS. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *The lancet oncology* 2012; 13(12):1210-1217

3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

Carrasquillo JA, O'Donoghue JA, Pandit-Taskar N, Humm JL, Rathkopf DE, Slovin SF, Williamson MJ, Lacuna K, Aksnes A-K, Larson SM, Scher HI, Morris MJ. Phase I pharmacokinetic and biodistribution study with escalating doses of ²²³Ra-dichloride in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40(9):1384-1393.

Nilsson S, Strang P, Aksnes AK, Franzčn L, Olivier P, Pecking A, Staffurth J, Vasanthan S, Andersson C, Bruland RS. A randomized, dose-response, multicenter phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2012; 48(1900-01-04):678-686.

Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, O'Sullivan JM, Germa JR, O'Bryan-Tear CG, Haider T, Hoskin P. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (²²³Ra) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 63(2):189-197.

Nieodpowiednia interwencja - badanie I fazy oceniające głównie farmakokinetykę i farmakodynamikę Ra-223; chorych włączano do kohort otrzymujących pojedynczą iniekcję Ra-223 kolejno w dawce 50 kBq/kg mc., 100 kBq/kg mc. i 200 kBq/kg mc.; 6/10 pacjentów ocenianych w badaniu otrzymało drugą iniekcję Ra-223 w dawce 50 kBq/kg mc.

Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT II fazy, w którym oceniano Ra-223 podawany w różnych dawkach (w tym 50 kBq/kg mc.) w pojedynczej iniekcji w porównaniu do placebo; schemat dawkowania Ra-223 niezgodny z *ChPL Xofigo 2014*

Nieodpowiedni a interwencja - porównanie trzech dawek Ra-223 - 25 kBq/kg mc vs 50 kBq/kg mc vs 80 kBq/kg mc.; ponadto każdą dawkę podawano w trzech iniekcjach, co 6 tygodni

3.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń – wyszukiwanie dla porównania pośredniego

Montgomery B, Kheoh T, Molina A, Li J, Bellmunt J, Tran N, Lorient Y, Efsthathiou E, Ryan CJ, Scher HI, de Bono JS. Impact of Baseline Corticosteroids on Survival and Steroid Androgens in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Exploratory Analysis from COU-AA-301. *Eur Urol* 2014.

Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, Li J, Kheoh T, Haqq CM, Fizazi K. Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate in an Elderly Patient Subgroup (Aged 75 and Older) with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Docetaxel-based Chemotherapy. *Eur Urol* 2013.

Ryan CJ, Molina A, Li J, Kheoh T, Small EJ, Haqq CM, Grant RP, Bono JS, Scher HI. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013; 31(22):2791-2798.

Sternberg CN, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, Rothman M, Gagnon DD, Kheoh T, Haqq CM, Cleeland C, Bono JS, Scher HI. Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2013; 24(4):1017-1025.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *COU-AA-301*, w której przedstawiono ocenę wpływu stosowania kortykosteroidów w momencie rozpoczęcia leczenia u chorych w obu grupach na przeżycie całkowite

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *COU-AA-301*, analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wieku (< 75 lat i ≥ 75 lat)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *COU-AA-301*, ocena stężenia androgenów w surowicy pacjentów chorych na CRPC jako czynników prognostycznych

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa analiza do badania *COU-AA-301*, ocena wpływu abirateronu na zmęczenie u chorych na CRPC (wyniki niemożliwe do wykorzystania w porównaniu pośrednim)

3.6. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów

Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. *Cancer J.* 2013;19(1):71-78.

Cheetham PJ, Petrylak DP. Alpha particles as radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases: Mechanism of action of radium-223 chloride (Alpharadin) and radiation. *Oncology (USA).* 2012; 26(4).

Brak znamion przeglądu systematycznego

Brak znamion przeglądu systematycznego

Den RB, Doyle LA, Knudsen KE. Practical guide to the use of radium 223 dichloride. <i>Can J Urol</i> . 2014;21(2 Supp 1):70-76.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Dreicer R. How to approach sequencing therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. <i>Can J Urol</i> 2014;21(2 Supp 1):93-97.	Brak znamion przeglądu systematycznego
George D, Moul JW. Emerging treatment options for patients with castration-resistant prostate cancer. <i>Prostate</i> . 2012;72(3):338-349.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. <i>Cancer Lett</i> . 2012;323(2):135-146.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Higano CS. New treatment options for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2012;38(5):340-345.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Jadvar H, Quinn DI. Targeted (alpha)-particle therapy of bone metastases in prostate cancer. <i>Clin Nucl Med</i> . 2013;38(12):966-971.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Joung JY, Ha Y-S, Kim IY. Radium Ra 223 dichloride in castration-resistant prostate cancer. <i>Drugs Today</i> . 2013;49(8):483-490.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Kluetz PG, Pierce W, Maher VE, Zhang H, Tang S, Song P, Liu Q, Haber MT, Leutzing EE, Al-Hakim A, Chen W, Palmby T, Alebachew E, Sridhara R, Ibrahim A, Justice R, Pazdur R. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration drug approval summary. <i>Clin Cancer Res</i> . 2014;20(1):9-14.	Brak znamion przeglądu systematycznego
MacVicar GR, Hussain MH. Emerging therapies in metastatic castration-sensitive and castration-resistant prostate cancer. <i>Curr Opin Oncol</i> . 2013;25(3):252-260.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Pinto A, Cruz P. Radium-223 chloride: A new treatment option for metastatic castration-resistant prostate carcinoma. <i>Drugs R D</i> 2012; 12(03.01.1900):227-233.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Roqué i Figuls Marta, Martínez-Zapata María José, Scott-Brown Martin, Alonso-Coello Pablo. Radioisotopes for metastatic bone pain. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2011 (7).	Brak znamion przeglądu systematycznego
Rubini G, Nicoletti A, Rubini D, Asabella AN. Radiometabolic treatment of bone-metastasizing cancer: from 186rhenium to 223radium. <i>Cancer Biother Radiopharm</i> . 2014; 29(1):1-11.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Saylor PJ, Armstrong AJ, Fizazi K, Freedland S, Saad F, Smith MR, Tombal B, Pienta K. New and emerging therapies for bone metastases in genitourinary cancers. <i>Eur Urol</i> . 2013;63(2):309-320.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Saylor PJ, Lee RJ, Smith MR. Emerging therapies to prevent skeletal morbidity in men with prostate cancer. <i>J Clin Oncol</i> . 2011;29(27):3705-3714.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Tu S, Lin S, Podoloff DA, Logothetis CJ. Multimodality therapy: Bone-targeted radioisotope therapy of prostate cancer. <i>Clin Adv Hematol Oncol</i> . 2010;8(5):341-351.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Vengalil S, O'Sullivan JM, Parker CC. Use of radionuclides in metastatic prostate cancer: pain relief and beyond. <i>Curr Opin Support Palliat Care</i> . 2012;6(3):310-315.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Wissing MD, van Leeuwen FW, van der Pluijm G, Gelderblom H. Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases. <i>Clin Cancer Res</i> . 2013;19(21):5822-5827.	Brak znamion przeglądu systematycznego
Zustovich F, Fabiani F. Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2014.	Brak znamion przeglądu systematycznego

3.7. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie do 15 września 2014 roku.

Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	radium-223	136
2	xofigo	35
3	(#1 OR #2)	150
	prostate cancer[all]	120991
	(#3 AND #4)	138

Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'radium 223' AND [embase]/lim	349
2	'xofigo'/exp AND [embase]/lim	274
3	#1 OR #2	524
4	'prostate cancer' AND [embase]/lim	125429
5	#3 AND #4	427

Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	radium-223	17
2	xofigo	3
3	(#1 OR #2)	17

3.8. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend – strategia dla wyszukiwania do porównania pośredniego

Wyszukiwanie do 15 września 2014 roku.

Tabela 67. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie) wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	abiraterone[all]	593
2	zytiga[all]	76
3	(#1 OR #2)	611
4	prostate cancer[all]	120991
5	(#3 AND #4)	583
6	randomized controlled trial[pt]	372151
7	random allocation[mh]	80518
8	random*[tiab]	733392
9	controlled[tiab]	499104
10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9)	1176002
11	(#5 AND #10)	76

Tabela 68. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie) wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	'abiraterone'/exp AND [embase]/lim	1011
2	zytiga AND [embase]/lim	184
3	(#1 OR #2)	1137
4	'prostate cancer'/exp AND [embase]/lim	134450
5	(#3 AND #4)	1042
6	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	270294
7	random*.:ab,ti AND [embase]/lim	769585
8	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	513159
9	randomization:de AND [embase]/lim	39264
10	(#6 OR #7 OR #8 OR #9)	1128238

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
11	(#5 AND #10)	125

Tabela 69. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie) wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	abiraterone in Trials	24
2	zytiga in Trials	1
3	#1 or #2 in Trials	24
4	prostate cancer in Trials	5347
5	#3 and #4 in Trials	23

3.9. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

Tabela 70. Charakterystyka (critical appraisal) badania ALSYMPCA.

Metodyka	
ALSYMPCA (publikacje Parker 2013 i Sartor 2014, doniesienia konferencyjne Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Nilsson 2014, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013)	
Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo
Zaślepienie	podwójne
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)
Liczba ośrodków	136 (19 krajów, w tym Polska – ośrodki w 7 miastach)
Okres obserwacji	chorych włączono do badania w okresie od czerwca 2008 do lutego 2011, planowany okres obserwacji wynosił 3 lata, jednak nie podano informacji o medianie okresu obserwacji dla analizowanej grupy
Oszacowanie wielkości próby	Tak, założono, że należy włączyć około 900 chorych by wykryć z mocą statystyczną 90%; hazard względny zgonu w danym punkcie czasowym na poziomie 0,76 (Ra-233 vs placebo) przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ (dla testu dwustronnego)
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ dla oceny głównego punktu końcowego
Punkty końcowe	<p>Główne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <p>Dodatkowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia objawów związanych z układem kostnym • czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej • $\geq 30\%$ zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej • normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej • czas do zwiększenia stężenia PSA • $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia • $\geq 30\%$ zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku • czas do pierwszego użycia opioidów • jakość życia • ocena bezpieczeństwa
Interwencja i komparatory	
<ul style="list-style-type: none"> • Ra-223: 6 iniekcji dożylnych radu 223 (Xofigo) w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tygodni • Placebo: placebo dopasowane pod względem częstości i sposobu dawkowania do Ra-223 	
Dodatkowe leczenie:	
<u>Dozwolone:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • standardowa opieka medyczna stosowana w każdym ośrodku (np. lokalna zewnętrzna radioterapia, leczenie glikokortykoidami, leki antyandrogenowe, ketokonazol, estrogeny takie jak dietylstilbestrol lub estramustyna) 	
<u>Zabronione:</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • Zabroniono stosowania chemioterapii, zewnętrznej radioterapii połowy ciała oraz systemowego leczenia 	

ALSYMPCA (publikacje Parker 2013 i Sartor 2014, doniesienia konferencyjne Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Nilsson 2014, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013)

preparatami radioizotopowymi, w okresie od pierwszej iniekcji leku w ramach badania, do 4 tygodni po iniekcji ostatniej dawki leku

Populacja													
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację¹, z progresją choroby (wyjściowe stężenie PSA ≥ 5 ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA [dwa kolejne zwiększenia stężenia powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej]) • dwa lub więcej przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym • choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem zewnętrzną radioterapią wymaganym przy bólu kości związanym z nowotworem w ciągu uprzednich 12 tygodni • brak przerzutów do narządów trzewnych • zastosowanie najlepszej standardowej opieki (BSC, z ang. <i>best supportive care</i>) • brak intencji zastosowania chemioterapii cytotoksycznej w najbliższych 6 miesiącach • wcześniejsze leczenie docetakselem • stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetakselem lub odmowa takiego leczenia, lub brak leczenia docetakselem z powodu jego niedostępności • stężenie Hb $\geq 10,0$ g/dl • całkowita liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ • liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ • stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5 \times$ GGN • aktywność ALT i AST $\leq 2,5 \times$ GGN • stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times$ GGN • stężenie albuminy > 25 g/l • wiek ≥ 18 lat • stopień sprawności ECOG 0-2 • przewidywana dalsza długość życia 6 miesięcy lub dłużej • odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek 												
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi • obecność przerzutów do narządów trzewnych (lub obecność takich przerzutów w wywiadzie) • wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego • inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat • zaburzenia czynności układu krwiotwórczego, wątroby lub nerek • chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie, lub utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii • radioterapia połowy ciała • ogólnoustrojowa radioterapia z wykorzystaniem preparatów radioizotopowych w ciągu 24 tygodni poprzedzających badanie • przetoczenie krwi lub użycie środków stymulujących erytropoetynę na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania • terapia z zastosowaniem Ra-223 												
Charakterystyka populacji	<p>¹ oporność na kastrację definiowano jako stężenie testosteronu w osoczu ≤ 50 ng/dl ($\leq 1,7$ nmol/l) po obustronnej orchiektomii, lub w trakcie hormonalnej ablacji przy pomocy agonistów LHRH lub fosforanu poliestradiolu.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Mediana wieku (zakres) [lata]</th> <th>Wcześniejsze użycie docetakselu, n (%)</th> <th>Aktualne użycie bisfosfonianów, n (%)</th> <th>ECOG; n (%)</th> <th>Przerzuty do kości, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsze użycie docetakselu, n (%)	Aktualne użycie bisfosfonianów, n (%)	ECOG; n (%)	Przerzuty do kości, n (%)						
N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Wcześniejsze użycie docetakselu, n (%)	Aktualne użycie bisfosfonianów, n (%)	ECOG; n (%)	Przerzuty do kości, n (%)								

ALSYMPCA (publikacje Parker 2013 i Sartor 2014, doniesienia konferencyjne Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Nilsson 2014, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013)

Ra-233	614	71 (49-90)	tak: 352 (57%) nie: 262 (43%)	tak: 250 (41%) nie: 364 (59%)	0: 165 (27%) 1: 371 (60%) ≥2: 77 (13%)	< 6: 100 (16%) 6-20: 262 (43%) > 20: 195 (32%) SS: 54 (9%)
Placebo	307	71 (44-94)	tak: 174 (57%) nie: 133 (43%)	tak: 124 (40%) nie: 183 (60%)	0: 78 (25%) 1: 187 (61%) ≥2: 41 (13%)	< 6: 38 (12%) 6-20: 147 (48%) > 20: 91 (30%) SS: 30 (10%)

SS – superskan, skan kości wykazujący szerokie, intensywne pochłanianie środka kontrastowego przez szkielet bez aktywności tła (tkanek miękkich) oraz aktywności nerek (brak wydalania środka kontrastowego)

Wyjściowe różnice między grupami

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach między grupami

Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji (analiza skuteczności)	Chorzy otrzymujący leczenie	Chorzy którzy przedwcześnie zakończyli badanie
Ra-223	614	614 (100%)	599 (98%)	370 (60%)
placebo	307	307 (100%)	302 (98%)	212 (69%)
łącznie	921	921 (100%)	901 (98%)	582 (63%)

Wyniki

Skuteczność kliniczna (Ra-223 vs placebo; populacja ITT: N = 614 vs N = 307)

- **OS:** mediana 14,0 vs 11,2 miesiący, HR = 0,70 (95% CI: 0,55; 0,88), p = 0,002 (analiza *interim*); mediana 14,9 vs 11,3 miesiący, HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83), p < 0,001 (uaktualniona analiza)
- **czas do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym:** mediana 15,6 vs 9,8 miesiący, HR = 0,66 (95% CI: 0,52; 0,83), p = 0,00037 (analiza główna); mediana 14,7 vs 8,1 miesiący, HR = 0,63 (95% CI: 0,50; 0,79), p = 0,00005 (analiza wrażliwości), NNT = 7,6 (95% CI: 4,9; 16,4)
- **czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości (patologicznego lub nie) [mies.]:** nie osiągnięto median, HR = 0,80 (95% CI: 0,50; 1,30)
- **przeżycie wolne do objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym [mies.]:** mediana (95% CI): 9,0 (8,0; 10,3) vs 6,4 (5,6; 6,8), HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82), p < 0,0001
- **≥ 1 objawowe zdarzenie związane z układem kostnym (chorzy ze zdarzeniem kostnym w momencie rozpoczęcia leczenia):** n = 202 vs n = 116): 83 (41%) vs 53 (46%)
- **czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym [mies.]:** mediana (95% CI): 16,5 (13,6; 18,5) vs 10,1 (7,6; 23,6), HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,00039
- **czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej:** mediana 7,4 vs 3,8 miesiący, HR = 0,17 (95% CI: 0,13; 0,22), p < 0,001 (analiza zgodna z protokołem); mediana 7,4 vs 2,6 miesiący, HR = 0,15 (95% CI: 0,12; 0,19), p < 0,00001 (analiza *post hoc*)
- **≥ 30% zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej:** 233/497 (47%) vs 7/211 (3%); RB = 14,13 (95% CI: 6,97; 29,17); NNT = 3 (95% CI: 3; 3), p < 0,001
- **normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej (w podgrupie chorych z wyjściowo podniesionym poziomem aktywności fosfatazy alkalicznej):** 109/321 (34%) vs 2/140 (1%); RB = 23,77 (95% CI: 6,66; 87,08), p < 0,001
- **czas do zwiększenia stężenia PSA:** mediana 3,6 vs 3,4 miesiący, HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77), p < 0,001 (analiza zgodna z protokołem); mediana 2,4 vs 2,1 miesiący, HR = 0,64 (95% CI: 0,55; 0,75), p < 0,00001 (analiza *post hoc*)
- **≥ 30% zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia:** 98/614 (16%) vs 18/307 (6%), RB = 2,72 (95% CI: 1,70; 4,41), NNT = 10 (95% CI: 8; 17); p < 0,001
- **≥ 30% zmniejszenie stężenia PSA w 12. tygodniu leczenia utrzymujące się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku:** 86/614 (14%) vs 12/307 (4%), RB = 3,58 (95% CI: 2,02; 6,43); NNT = 10 (95% CI: 8; 16), p < 0,001

ALSYMPCA (publikacje Parker 2013 i Sartor 2014, doniesienia konferencyjne Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Nilsson 2014, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013)

- **czas do pierwszego użycia opioidów:** HR = 0,621 (95% CI: 0,456; 0,846); liczba zdarzeń: 97/269 (36%) vs 70/139 (50%), RR = 0,72 (95% CI: 0,57; 0,90); NNT = 7 (95% CI: 5; 24)
- **klinicznie istotna poprawa jakości życia:** 154/614 (25%) vs 49/307 (16%), RB = 1,57 (95% CI: 1,18; 2,11); NNT = 11 (95% CI: 7; 28), p = 0,02.
- **ocena jakości życia:** odnotowano znamienne poprawę jakości życia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do placebo w zakresie ogólnego wyniku FACT-P w 16. tygodniu leczenia (zmiana -2,7 vs -6,8, p = 0,006), po 44 tygodniach (zmiana -4,8 vs -8,7, p = 0,004), odnotowano też poprawę objawów bólu (zmiana 0,6 vs -0,2, p < 0,001)

Bezpieczeństwo (Ra-223 vs placebo; populacja bezpieczeństwa: N = 600 vs N =301)

- **jakiegokolwiek działania niepożądane:** ogółem 558/600 (93%) vs 290/301 (96%), RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 30 (95% CI: 17; 1023); w 3. lub 4. stopniu ciężkości: 339/600 (56%) vs 188/301 (62%), RR = 0,90 (95% CI: 0,81; 1,02)
- **poważne (z ang. *serious*) działania niepożądane:** 281/600 (47%) vs 181/301 (60%), RR = 0,78 (95% CI: 0,69; 0,88); NNT = 8 (95% CI: 5; 16)
- **przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych:** 99/600 (16%) vs 62/301 (21%), RR = 0,80 (95% CI: 0,60; 1,07)
- **hematologiczne działania niepożądane:** znamienne różnice odnotowano: ogółem dla trombocytopenii RR = 2,04 (95% CI: 1,23; 3,39), NNH = 18 (95% CI: 11; 52) oraz neutropenii RR = 5,02 (95% CI: 1,65; 15,41), NNH = 25 (95% CI: 17; 58); w 3. lub 4. stopniu ciężkości trombocytopenia: 38/600 (6%) vs 6/301 (2%), RR = 3,18 (95% CI: 1,40; 7,28), NNH = 24 (95% CI: 15; 64)
- **niehematologiczne działania niepożądane:** znamienne różnice odnotowano: ogółem dla biegunki RR = 1,68 (95% CI: 1,25; 2,29), NNH = 10 (95% CI: 7; 22), bólu kości RR = 0,80 (95% CI: 0,72; 0,91), NNT = 25 (95% CI: 14; 59), osłabienia mięśni RR = 0,27 (95% CI: 0,12; 0,58), NNT = 25 (95% CI: 14; 59), ucisku rdzenia kręgowego RR = 0,55 (95% CI: 0,32; 0,94), NNT = 29 (95% CI: 14; 291); w 3. lub 4. stopniu ciężkości dla osłabienia mięśni RR = 0,25 (95% CI: 0,07; 0,91), NNT = 67 (95% CI: 27; 880)
- **uaktualniona analiza bezpieczeństwa** przedstawiona w doniesieniu Nilsson 2014 nie wykazała znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych

Uwagi

- **randomizacja:** w stosunku 2:1; czynniki stratyfikacji: wcześniejsze użycie docetakselu, wyjściowa aktywność fosfatazy alkalicznej (<200 IU/l vs ≥220 IU/l), aktualne użycie bisfosfonianów (obecne vs brak)
- podwójne zaślepienie utrzymywane za pomocą placebo
- ponieważ jeden chory przydzielony do grupy placebo otrzymał w tygodniu 0 przypadkowo Ra-223, został w analizie skuteczności uwzględniony w grupie placebo, natomiast w analizie bezpieczeństwa – w grupie interwencji, z tego powodu populacja w której oceniano bezpieczeństwo liczyła 600 vs 301 pacjentów, a nie 599 vs 302 jakby wynikało z otrzymanego leczenia
- w publikacji Sartor 2014 przedstawiono dodatkowe dane dotyczące oceny zdarzeń związanych z układem kostnym
- do badania odnaleziono 9 doniesień konferencyjnych prezentujących dodatkowe dane, najczęściej analizy w określonych podgrupach chorych – z uwagi na skrótowy charakter streszczenia charakterystyki badania nie przedstawiono ich wyników (zamieszczono je w głównej analizie); wyniki w poszczególnych podgrupach były zgodne z wynikami głównych analiz

Tabela 71. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nilsson 2007.

Nilsson 2007 (publikacje: Nilsson 2007, Nilsson 2013a; NCT00459654)

Metodyka

Rodzaj badania prospektywne badanie z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo

Nilsson 2007 (publikacje: Nilsson 2007, Nilsson 2013a; NCT00459654)

Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)	Klasyfikacja AOTM	IIA
Liczba ośrodków	11 (Szwecja, Norwegia, Wielka Brytania)	Sponsor	Algeta ASA (Oslo, Norway), TFS Trial Form Support (Lund, Sweden), Harrison Clinical Research (Ely, UK), Statisticon AB (Uppsala, Sweden)
Okres obserwacji	18 miesięcy dla pierwszej analizy OS i 24 miesiące do analizy uaktualnionej		
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania, z 80% mocą statystyczną, 15 p.p. różnicy między grupami w średniej zmianie frakcji kostnej ALP w 4. tygodniu po ostatniej iniekcji w porównaniu do wartości wyjściowych, do badania należało włączyć 60 chorych, po 30 do każdej z grup		
Analiza statystyczna	ocena wyższości (<i>superiority</i>) Ra-223 nad placebo; przyjęto poziom istotności $p < 0,05$; ocena różnic między grupami za pomocą testów Wilcoxon i X^2 ; w analizach przeżycia stosowano test log-rank (bez dopasowania) i model proporcjonalnego hazardu Coxa (z dopasowaniem wieku, stanu sprawności ECOG, wyjściowego stężenia: albumin, hemoglobiny, dehydrogenazy mleczanowej, PSA i ALP)		
Punkty końcowe	Główne:		
	<ul style="list-style-type: none"> • czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE) • mediana procentowej zmiany frakcji kostnej ALP w 4. tygodni po ostatniej iniekcji w porównaniu z wartością początkową 		
	Dodatkowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) – od daty pierwszej iniekcji Ra-223 lub placebo do zgonu • odpowiedź PSA – redukcja wyjściowego stężenia PSA o $\geq 50\%$, potwierdzona drugim pomiarem po ≥ 4 tygodniach • mediana procentowej zmiany stężenia PSA w 4. tygodniu po ostatniej iniekcji w porównaniu z wartością początkową • czas do progresji PSA – progresja zdefiniowana jako zwiększenie stężenia PSA o 25% i 50% względem nadiru odpowiednio u chorych bez odpowiedzi PSA i u uzyskujących tą odpowiedź • markery obrotu kostnego – aktywność całkowita ALP, propeptydu prokolagenu I z końca aminowego (PINP), C-końcowego usieciowanego telopeptydu kolagenu typu I (S-CTX-I), karboksyterminalny telopeptyd kolagenu typu I zawierający wiązanie sieciujące (ICTP) • bezpieczeństwo 		

Interwencja i komparatory

- **Ra-223:** dichlorek radu 223 (Alpharadin, Algeta ASA, Oslo, Norwegia), w dawce 50 kBq/kg mc., cztery iniekcje dożylnie, w odstępie 4 tygodni każda
- **placebo:** roztwór soli fizjologicznej, cztery iniekcje dożylnie, w odstępie 4 tygodni każda

Pierwsza iniekcja: w dniu zastosowania radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) lub do 7 dni po tym zabiegu

Okres leczenia wynosił 12 tygodni

Dodatkowe leczenie:

- radioterapia wiązką zewnętrzną (EBRT) obejmująca najbardziej bolesne miejsca (obszar $\leq 400 \text{ cm}^2$), jednorazowo 8 Gy lub 4 Gy \times 5 (20 Gy)/tydzień lub 3 Gy \times 10 (30 Gy)/2 tygodnie;
- w przypadku progresji dopuszczano rozpoczęcie terapii kortykosteroidami, hormonami, EBRT, chemioterapii cytostatykami, innymi radiofarmaceutykami i i bisfosfonianami; w obu grupach kontynuowano podawanie ocenianej interwencji

Nilsson 2007 (publikacje: Nilsson 2007, Nilsson 2013a; NCT00459654)

Populacja

Kryteria włączenia

- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację chemiczną lub chirurgiczną
- wiek > 40 lat
- trwająca supresja androgenów z udziałem GnRH
- liczne przerzuty w kościach lub jedna bolesna zmiana ze wzrostem stężenia PSA potwierdzonym w 2 kolejnych pomiarach
- konieczność zastosowania radioterapii wiązką zewnętrzną (EBRT) z powodu bólu kości
- ECOG 0-2
- oczekiwana długość życia > 3 miesiące
- prawidłowa czynność układu krwiotwórczego (liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, stężenie hemoglobiny > 10 g/dl), nerek (stężenie kreatyniny w surowicy < $1,5 \times$ GGN), wątroby (stężenie bilirubiny w zakresie akceptowanym w danym ośrodku, aktywność ALT i AST < $2,5 \times$ GGN)

Kryteria wyłączenia

- inna aktywna choroba złośliwa
- chemioterapia, immunoterapia lub radioterapia wiązką zewnętrzną w okresie wcześniejszych 6 tygodni
- zmiana terapii hormonalnej w okresie 6 tygodni lub bisfosfonianów w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia w badaniu
- jakkolwiek ustrojowa radioterapia z udziałem strontu, samaru lub renu

Charakterystyka populacji

	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Stan sprawności ECOG, n (%)	Liczba przerzutów, n (%)	Mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]
Ra-223	33	73 (57-88)	0: 9 (27%) 1: 18 (55%) 2: 6 (18%)	> 6: 12 (36%) 6-20: 10 (30%) > 20: 11 (33%)	167 (10-6000)
placebo	31	72 (60-84)	0: 6 (19%) 1: 20 (65%) 2: 5 (16%)	> 6: 7 (23%) 6-20: 13 (42%) > 20: 11 (35%)	233 (1-4002)

Wyjściowe różnice między grupami

wyjściowe charakterystyki pacjentów były dobrze zbalansowane między grupami

Liczba chorych:

	Randomizacja	Rozpoczęcie leczenia	Ukończenie leczenia	Okres obserwacji			Utrata z obserwacji
				12. mies.	18. mies.	24. mies.	
Ra-223	33	33	28	19	14	10	0
placebo	31	31	21	12	5	3	0
łącznie	64	64	49	31	19	13	0

Wyniki

Skuteczność kliniczna (Ra-223 vs placebo: N = 33 vs N = 31):

Okres obserwacji – 18 miesięcy (Nilsson 2007):

- **OS [tyg.]**: mediana (95% CI): 65,3 (48,7; NE) vs 46,4 (32,1; 77,4), p = 0,066 (log-rank); HR = 2,12 (95% CI: 1,13; 3,98), p = 0,020 (Cox)
- **TSRE [tyg.]**: mediana (95% CI): 14 (9-30) vs 11 (5-25), p = 0,257 (log-rank); HR = 1,75 (95% CI: 0,96; 3,19), p = 0,65 (Cox)
 - liczba zdarzeń kosztnych: do 16. tyg. (17 vs 18): 34 vs 44, p = 0,625; do 52. tyg.: ≥ 1 u wszystkich chorych

Nilsson 2007 (publikacje: Nilsson 2007, Nilsson 2013a; NCT00459654)

- **zmiana frakcji kostnej PSA w 4. tyg. po ostatniej iniekcji vs w.p.:** mediana (95% CI): -65,6% (od -69,5% do -57,7%) vs 9,3% (od 3,8% do 60,9%), $p < 0,0001$
- **zmiana PSA w 4. tyg. po ostatniej iniekcji vs w.p.:** mediana (zakres): -23,8% (od -98,6% do 545,6%) vs 44,9% (od -91,3% do 563,5%), $p = 0,003$
- **odpowiedź PSA:** 11/31 (35%) vs 5/28 (18%), $p = 0,153$
- **czas do progresji PSA [tyg.]:** mediana (95% CI): 26 (16; 39) vs 8 (4; 12), $p = 0,048$

Okres obserwacji – 24 miesiące (Nilsson 2013a):

- **OS [tyg.]:** mediana: 65,3 vs 46,4, $p = 0,56$ (log-rank), HR = 0,476 (95% CI: 0,258; 0,877), $p = 0,017$ (Cox)
- **OS [tyg.] (per-protocol, N = 31 vs N = 27):** mediana: 71,0 vs 46,4, $p = 0,025$ (log-rank), HR = 0,445 (95% CI: 0,232; 0,851), $p = 0,014$
- **OS [tyg.] w podgrupie chorych otrzymujących 4. iniekcje (28 vs 21):** mediana 93 vs 49, $p = 0,0427$ (log-rank); w grupie Ra-223 wraz z liczbą iniekcji leku obserwowano zwiększenie mediany OS w porównaniu do braku takiego efektu w grupie kontrolnej

Bezpieczeństwo (Ra-223 vs placebo: N = 33 vs N = 31):

Okres obserwacji – 18 miesięcy (Nilsson 2007):

- **≥ 1 SAEs:** 8 (24%) vs 14 (45%), liczba przypadków 12 vs 19, w tym: 1 przypadek związany z leczeniem; w 3 przypadkach nie potwierdzono związku z leczeniem; pozostałe przypadki niezwiązane z leczeniem
- **AEs u ≥ 15% pacjentów:** biegunka (27% vs 32%, NS), wymioty (24% vs 19%, NS), nudności (27% vs 32%, NS), zmęczenie (24% vs 23%, NS), ból kości (30% vs 52%, NS), ból mięśni (15% vs 13%, NS), zaostrzenie objawów nowotworu (*tumor flare*) (18% vs 23%, NS), niedokrwistość (15% vs 23%)
- **AEs istotnie częstsze w grupie Ra-223:** zaparcia: 12 (36%) vs 2 (6%); głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu; mediana (zakres) czasu do wystąpienia zaparć w grupie Ra-223: 4 (1-12) tyg.
- nie odnotowano znaczących różnic między grupami w częstości występowania hematologicznych AEs i żaden chory w grupie Ra-223 nie przerwał leczenia z powodu tych AEs

Okres obserwacji – 12-24. miesiąc (Nilsson 2013a):

- nie odnotowano AEs związanych z leczeniem
- nie odnotowano istotnych różnic między grupami w ocenie parametrów hematologicznych
- nie odnotowano przypadków białaczki, zespołu mielodysplastycznego i niedokrwistości aplastycznej
- AEs w grupie Ra-223: u 3 (9%) chorych; dodatkowo przed wizytą w 12. miesiącu odnotowano przypadek raka odbytnicy i osteoporotyczne złamanie kompresyjne odcinka piersiowego kręgosłupa); żadne z AEs nie było uznane za związane z leczeniem

Uwagi

- randomizacja – centralna, w stosunku 1:1, za pomocą generatora numerów randomizacyjnych; czynniki stratyfikacji: ośrodek leczenia
- podwójne zaślepienie – badacze i pacjenci; w każdym z ośrodków wyznaczono osobę odpowiedzialną za przygotowanie iniekcji i oznaczenie (*labeling*) Ra-223 i placebo w celu utrzymania zaślepienia
- w 12. miesiącu zniesiono zaślepienie i kontynuowano obserwację chorych do 24. miesiąca
- ocena efektywności klinicznej – chorzy otrzymujący ≥ 1 dawkę leku; wykonano dodatkową ocenę z cenzorowaniem danych w momencie rozpoczęcia dodatkowej terapii poza ocenianą w badaniu
- populacja *per-protocol* – chorzy otrzymujący ≥ 2 dawki leku

Tabela 72. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania COU-AA-301.

COU-AA-301 (publikacje: de Bono 2011, Fizazi 2012, Goodman 2014, Logothetis 2012, Harland 2013; NCT00638690)

Metodyka

Rodzaj badania prospektywne badanie fazy III, randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo

COU-AA-301 (publikacje: *de Bono 2011, Fizazi 2012, Goodman 2014, Logothetis 2012, Harland 2013; NCT00638690*)

Zaślepienie	podwójne	Klasyfikacja AOTM	IIA
Skala Jadad	5 (R2; B2; W1)		Sponsor
Liczba ośrodków	147		
Okres obserwacji	mediana okresu obserwacji 12,8 miesiąca dla wstępnej (<i>interim</i>) analizy przeżycia i 20,2 miesiąca dla analizy uaktualnionej		
Oszacowanie wielkości próby	Aby wykazać hazard względny zgonu wynoszący 0,80 (interwencja vs kontrola) założono, że należy włączyć około 1158 chorych – liczebność ta wystarczała do wykazania wspomnianego hazardu z mocą statystyczną 85%, przy zakładanych medianach przeżycia 15 vs 12 miesięcy w analizowanych grupach, przy poziomie istotności $p = 0,05$ (test dwustronny)		
Analiza statystyczna	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ dla oceny głównego punktu końcowego, w badaniu staro się wykazała wyższość abirateronu nad placebo (hipoteza <i>superiority</i>)		
Punkty końcowe	Główne:		
	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny 		
	Dodatkowe:		
	<ul style="list-style-type: none"> • czas do progresji PSA (TTPP) – wg kryteriów PSAWG • przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – w ocenie radiologicznej • czas do progresji PSA • odpowiedź na leczenie w ocenie PSA – wg kryteriów PSAWG: zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ w porównaniu do wartości wyjściowych, potwierdzone drugim pomiarem po ≥ 4 tygodniach • palacja objawów bólowych – $\geq 30\%$ zmniejszenie wyniku w ocenie stopnia nasilenia najgorszego bólu według skali BPI-SF, odnotowane do 24 godzin po wykonaniu dwóch kolejnych pomiarów w odstępie 4 tygodni • czas do wystąpienia palpacji objawów bólowych (TPR) • palacja wpływu bólu na codzienną aktywność • czas do wystąpienia palacji bólu na codzienną aktywność (TPF) • progresja nasilenia bólu • czas do progresji nasilenia bólu (TPPI) • progresja nasilenia wpływu bólu na codzienną aktywność • czas do progresji wpływu bólu na codzienną aktywność (TPPF) • czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (TSRE) – jakiegokolwiek złamania patologicznego, wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego, zastosowania radioterapii paliatywnej kośćca i operacji na kościach • ocena bezpieczeństwa 		

Interwencja i komparatory

- **Abirateron:** octan abirateronu, doustnie, 1000 mg 1 × dziennie (4 tabletki po 250 mg), przynajmniej 1 godz. przed lub 2 godz. po posiłku, co 28 dni (1 cykl leczenia)
- **Placebo:** tabletki placebo dopasowane pod względem wyglądu i częstości podawania do abirateronu

Leczenie kontynuowano do momentu wystąpienia progresji choroby w ocenie stężenia PSA (25% zwiększenie stężenia PSA w stosunku do wartości wyjściowej, przy minimalnym wzroście o 5 ng/ml), radiograficznej (wystąpienie ≥ 2 nowych zmian patologicznych niezwiązanych z gwałtownym zwiększeniem stężenia testosteronu; potwierdzona drugą oceną po ≥ 6 tygodniach, wykazującą ≥ 1 nową zmianę) oraz w ocenie progresji objawów (progresja stopnia nasilenia bólu, rozwój zdarzeń związanych z układem kostnym, konieczność zwiększenia dawki prednizonu lub prednizolonu lub zmiana na silniej działający GKS, rozpoczęcie nowej terapii przeciwnowotworowej)

COU-AA-301 (publikacje: *de Bono 2011, Fizazi 2012, Goodman 2014, Logothetis 2012, Harland 2013; NCT00638690*)

Po przeprowadzeniu analizy wstępnej chorym z grupy kontrolnej zaproponowano terapię abirateronem (*cross-over*)

Dodatkowe leczenie:

- prednizon (w razie niedostępności prednizolon), 5 mg 2 × dziennie, co 28 dni;
- dozwolona terapia wspomagająca: agoniści GnRH (obowiązkowe u chorych niepoddanych wcześniej orchidektomii), tradycyjne multiwitaminy, suplementy soi i selenu, przetoczenie krwi, czynniki stymulujące hematopoezę; wyłącznie u pacjentów z progresją choroby, niespełniających kryteriów przerwania leczenia: inne glikokortykoidy o działaniu ustrojowym, radioterapia paliatywna, możliwość kontynuowania wcześniejszych bisfosfonianów
- zabronione: leki eksperymentalne, inna terapia przeciwnowotworowa (w tym leki cytostatyczne i hormonalne, z wyjątkiem agonistów GnRH); dopuszczone w określonych przypadkach, na podstawie decyzji badacza i uwzględnieniu bezpieczeństwa życia pacjenta: chemioterapia, immunoterapia, ketokonazol, dietylostilbestrol, aldakton, spironol, radiofarmaceutyki (np. strontu ⁸⁹Sr lub samaru ¹⁵³Sm), inhibitory 5-α-reduktazy

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację chemiczną lub chirurgiczną • wiek ≥ 18 lat • trwająca supresja androgenów (stężenie testosteronu w surowicy ≤ 50 ng/dl [≤ 2,0 nmol/l]) • progresja choroby w ocenie PSA (wg kryteriów PCWG) lub radiograficznej (zmiany w tkankach miękkich lub kośćcu, z lub bez progresji PSA) • niepowodzenie ≤ 2 schematów chemioterapii (w tym ≥ 1 z docetakselem) • status sprawności ECOG ≤ 2 • stężenie Hb ≥ 9,0 g/dl • liczba płytek krwi ≥ 100000/μl • stężenie albuminy w surowicy ≥ 3,0 g/dl • stężenie bilirubiny w surowicy < 1,5 × GGN • stężenie kreatyniny w surowicy < 1,5 × GGN lub klirens kreatyniny ≥ 60 ml/min. • aktywność ALT i AST < 2,5 × GGN • stężenie potasu w surowicy ≥ 3,5 mmol/l
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone przerzuty w mózgu • poważna lub niekontrolowana niezłośliwa choroba współistniejąca • inny nowotwór złośliwy z ≥ 30% prawdopodobieństwem nawrotu, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry • aktywne lub objawowe wirusowe zapalenie wątroby lub przewlekła choroba wątroby • niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe BP ≥ 160 mmHg lub rozkurczowe BP ≥ 95 mmHg) • zaburzenia czynności przysadki lub nadnerczy w wywiadzie • istotna klinicznie choroba serca • wcześniejsza terapia ketokonazolem • wcześniejsza terapia abirateronem, innymi inhibitorami CYP17 lub lekami eksperymentalnym celowanymi przeciw receptorom androgenowym w przerzutowym raku gruczołu krokowego • radio-, chemo- lub immunoterapia w okresie 30 dni lub radioterapia paliatywna w okresie 14 dni przed rozpoczęciem terapii w badaniu

COU-AA-301 (publikacje: *de Bono 2011, Fizazi 2012, Goodman 2014, Logothetis 2012, Harland 2013; NCT00638690*)

Charakterystyka populacji	N	Mediana wieku (zakres) [lata]	Umiejscowienie przerzutów, n (%)	Liczba wcześniejszych schematów chemioterapii, n (%)		Stan sprawności ECOG, n (%)	Mediana stężenia PSA (zakres) [ng/ml]
				1:	2:		
<ul style="list-style-type: none"> operacja chirurgiczna lub lokalny zabieg w obrębie gruczołu krokowego w okresie 30 dni przed rozpoczęciem terapii w badaniu jakakolwiek ostra toksyczność poprzedniej chemioterapii lub radioterapii 							
Populacja ITT							
abirateron	797	69 (42-95)	B: 709 (89%) N: 361 (45%) L: 90 (11%)	1: 558 (70%) 2: 239 (30%)	0-1: 715 (90%) 2: 82 (10%)	128,8 (0,4-9253,0)	
placebo	398	69 (39-90)	B: 357 (90%) N: 164 (41%) L: 30 (8%)	1: 275 (69%) 2: 123 (31%)	0-1: 353 (89%) 2: 45 (11%)	137,7 (0,6-10114,0)	
Podgrupa chorych bez przerzutów trzewnych							
abirateron	544	69,5 (45-95)	B: 492 (91%) N: 237 (44%)	1: 383 (70%) 2: 161 (30%)	0-1: 493 (91%) 2: 51 (9%)	123,80 (0,4-5906) (n = 540)	
placebo	299	69 (39-90)	B: 271 (92%) N: 120 (41%)	1: 210 (70%) 2: 89 (30%)	0-1: 300 (90%) 2: 29 (10%)	129,20 (3,2-10011,4) (n= 295)	
Wyjściowe różnice między grupami	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach między grupami						
Liczba chorych:	Chorzy włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji (analiza skuteczności)	Chorzy otrzymujący leczenie (analiza bezpieczeństwa)	Chorzy utraceni z obserwacji			
abirateron	797	797	791	bd.			
placebo	398	398	394	bd.			
łącznie	1195	1195	1185	bd.			

Wyniki

Skuteczność kliniczna (abirateron vs placebo; populacja ITT: N = 797 vs N = 394)

Analiza wstępna – mediana okresu obserwacji 12,8 miesiąca (*de Bono 2011*):

- okres leczenia [mies.]: mediana 8 vs 4;
- OS [mies.]**: mediana: 14,8 vs 10,9; liczba zgonów 333 (42%) vs 219 (55%), HR = 0,54 (95% CI: 0,54; 0,77), p < 0,001
- PFS [mies.]**: mediana: 5,6 vs 3,6, HR = 0,67 (95% CI: 0,59; 0,78), p < 0,001
- TTTP [mies.]**: mediana 10,2 vs 6,6, HR = 0,58 (95% CI: 0,46; 0,73), p < 0,001
- odpowiedź w ocenie PSA**: 232 (29,1%) vs 22 (5,5%), p < 0,001
- odpowiedź radiologiczna**: 55/392 (14,0%) vs 5/181 (2,8%), p < 0,001
- paliacja objawów bólowych**: 155/349 (44%) vs 44/163 (27%), p = 0,0002
- TPR [dni]**: mediana (95% CI): 169 (113; 302) vs 312 (165; 450), p = 0,001
- paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność**: 132/223 (59,2%) vs 38/100 (38,0%), p = 0,0004

COU-AA-301 (publikacje: de Bono 2011, Fizazi 2012, Goodman 2014, Logothetis 2012, Harland 2013; NCT00638690)

- **TPF [dni]:** mediana (95% CI): 21 (28; 58) vs 113 (82; 135), p = 0,0009
- **progresja nasilenia bólu:** 6. miesiąc: 22% vs 28%; 12. miesiąc 30% vs 38%; 18. miesiąc 30% vs 35%
- **progresja nasilenia bólu na codzienną aktywność:** 6. miesiąc: 20% vs 31%; 12. miesiąc 28% vs 32%; 18. miesiąc: 30% vs 35%
- **TPPI [dni]:** 25 percentyl (95% CI): 225 (171; 315) vs 142 (91; 253), p = 0,0056
- **TPPF [dni]:** 25 percentyl (95% CI): 282 (225; 392) vs 139 (85; 197), p = 0,0019
- **TSRE [mies.]:** mediana 9,9 vs 4,9, p = 0,0006

Uaktualniona analiza – mediana okresu obserwacji 20,2 miesiąca (Fizazi 2012, Logothetis 2012, Goodman 2012, Harland 2013):

- **okres leczenia [mies.]:** mediana (zakres): 7,4 (0,2-25,6) vs 3,6 (0,1-24,9); mediana (zakres) liczby cykli: 8 (1-28) vs 4 (1-27)
- **OS [mies.]:** mediana (95% CI): 15,8 (14,8; 17,0) vs 11,2 (10,4; 13,1), HR = 0,74 (95% CI: 0,64; 0,86), p < 0,0001
- **PFS [mies.]:** mediana (95% CI): 5,6 (5,6; 6,5) vs 3,6 (2,9; 5,5), HR = 0,63 (95% CI: 0,58; 0,76), p < 0,0001
- **TPPF [mies.]:** mediana (95% CI): 8,5 (8,3; 11,1) vs 6,6 (5,6; 8,3), HR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,78), p < 0,0001
- **odpowiedź w ocenie PSA:** 235 (29,5%) vs 22 (5,5%), p < 0,0001
- **odpowiedź radiologiczna:** 118 (14,8%) vs 13 (3,3%), p < 0,0001
- **paliacja objawów bólowych:** 157/349 (45,0%) vs 47/163 (28,8%), p = 0,0005
- **TPR [mies.]:** mediana (95% CI): 5,6 (3,7; 9,2) vs 13,7 (5,4; NE), p = 0,0018
- **czas trwania paliacji objawów bólowych [mies.]:** mediana (95% CI): 4,2 (3,0; 4,9) vs 2,7 (1,4; 3,7), p = 0,0056
- **paliacja wpływu bólu na codzienną aktywność:** 134/223 (60,1%) vs 38/100 (38,0%), p = 0,0002
- **TPF [mies.]:** mediana (95% CI): 1,0 (0,9; 1,9) vs 2,1 (2,7; NE), HR = 1,893 (95% CI: 1,306; 2,742), p = 0,0004
- **TPPI [mies.]:** 25 percentyl (95% CI): 9,3 vs (7,4; 12,3) vs 4,6 (2,8; 6,5), HR = 0,648 (95% CI: 0,505; 0,831), p = 0,006
- **TSRE [mies.]:** mediana (95% CI): 25,0 (25,0; NE) vs 20,3 (16,9; NE), liczba zdarzeń: 180 (22,6%) vs 98 (24,6%), HR = 0,615 (95% CI: 0,478; 0,791), p = 0,0001
- **Ocena jakości życia:** w ocenie wg skali FACT-P:
 - mediana czasu do poprawy jakości życia [dni]: 114 vs 170, p = 0,1085, HR = 1,213 (95% CI: 0,950; 1,550)
 - mediana czasu do pogorszenia jakości życia [dni]: 419 vs 253, p < 0,0001, HR = 0,607 (95% CI: 0,495; 0,743)
 - % chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia (zwiększenie wyniku skali FACT-P o ≥ 10 punktów): 271/563 (48,1%) vs 87/273 (31,9%), p < 0,0001

Podgrupa chorych bez przerzutów w narządach trzewnych (N = 544 vs N = 299):

- **okres leczenia:** mediana (zakres): 8,2 (0,2-25,6) vs 3,7 (0,4-23,9)
- **OS [mies.]:** mediana: 17,1 vs 12,3, HR = 0,69 (95% CI: 0,58; 0,83), p < 0,0001
- **PFS [mies.]:** mediana: 5,9 vs 5,1, HR = 0,68 (95% CI: 0,58; 0,80), p < 0,0001
- **odpowiedź w ocenie PSA:** 30% vs 5%, p < 0,0001
- **odpowiedź radiologiczna:** 19% vs 5%, RB = 3,51 (95% CI: 1,53; 8,04), p = 0,0010

Bezpieczeństwo (abirateron vs placebo; populacja poddana leczeniu: N = 791 vs N = 394)

Wstępna analiza – mediana okresu obserwacji 12,8 miesiąca (de Bono 2011):

- **zgon z powodu AEs:** 12% vs 15%
- **zgon w okresie 30 dni od ostatniej dawki leku:** 11% vs 13%; głównie z powodu progresji choroby
- **przerwanie leczenia z powodu AEs:** 19% vs 23%, p = 0,09
- **AEs prowadzące do modyfikacji dawki leków występowały z podobną częstością obu grupach**
- **najczęstsze AEs:** zmęczenie (44% vs 43%, NS), ból pleców (30% vs 33%), nudności (30% vs 32%), zaparcia (26% vs 21%), ból kości (25% vs 28%), ból stawów (27% vs 23%)
- **AEs istotnie częstsze w grupie abirateronu:** zakażenie dróg moczowych, 12% vs 7%, p = 0,02
- **AEs związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów były częstsze w grupie abirateronu:** zatrzymanie wody w organizmie lub obrzęk (31% vs 22%, p = 0,04), hipokaliemia (17% vs 8%, p < 0,001), nadciśnienie tętnicze (10% vs < 1%)
- **AEs związane z zaburzeniami pracy serca:** 13% vs 11%, p = 0,14; najczęstsze: tachykardia 3% vs 2%, p = 0,22, migotanie przedsionków 2% vs 1%, p = 0,29; AEs prowadzące do zgonu 1,1% vs 1,3%

COU-AA-301 (publikacje: de Bono 2011, Fizazi 2012, Goodman 2014, Logothetis 2012, Harland 2013; NCT00638690)

- częstość występowania AEs 4. stopnia: $\leq 2\%$ w obu grupach
- zaburzenia wyników testów wątrobowych: ogółem: 10% vs 8%; 3. lub 4. stopnia: 3,5% vs 3,0%

Uaktualniona analiza – mediana okresu obserwacji 20,2 miesiąca (Fizazi 2012):

- AEs związane z leczeniem: 610 (77%) vs 305 (77%)
- zgony z powodu AEs: 105 (13%) vs 61 (16%)
- przerwanie leczenia z powodu AEs: 105 (13%) vs 71 (18%)
- przerwanie leczenia z powodu SAEs lub przyjęcia do szpitala: 73 (9%) vs 28 (7%)
- najczęstsze AEs: zmęczenie (47% vs 44%), ból pleców (33% vs 36%), nudności (33% vs 33%), zaparcia (28% vs 32%), ból kości (27% vs 30%)
- AEs związane z podwyższonym stężeniem mineralokortykoidów były częstsze w grupie abirateronu: zatrzymanie wody w organizmie lub obrzęk (33% vs 24%), hipokaliemia (18% vs 9%), nadciśnienie tętnicze (11% vs 8%)
- częstość występowania AEs 3. lub 4. stopnia i zaburzeń wyników testów laboratoryjnych była zbliżona w porównaniu z analizą wstępną
- najczęstsze AEs związane z zaburzeniami pracy serca: tachykardia 1. lub 2. stopnia, migotanie przedsionków $\leq 3.$ stopnia

Uwagi

- randomizacja – blokowa, w stosunku 2:1, na podstawie list randomizacyjnych, z zastosowaniem interaktywnego systemu internetowego; czynniki stratyfikacji: stan sprawności wg ECOG (0-1 vs 2), największy wynik oceny bólu wg skali BPI-SF (0-3 vs 4-10), liczba wcześniejszych schematów chemioterapii (1 vs 2), rodzaj progresji (wyłącznie biochemiczna vs biochemiczna i radiograficzna)
- okres obserwacji – 60 miesięcy (5 lat) lub do momentu zgonu albo utraty chorego z badania
- z powodu wysokiej skuteczności badanego leku przewyższającej oczekiwane efekty dla planowanej analizy wstępnej zdecydowano się na zniesienie zaślepienia i zaproponowanie abirateronu chorym z grupy kontrolnej
- uaktualniona analiza – przeprowadzona przed podaniem abirateronu chorym z grupy kontrolnej; data odcięcia danych: 20 września 2010 roku
- w publikacji *Fizazi 2012* przedstawiono wyniki uaktualnionej analizy OS, a także oceny dodatkowych punktów końcowych; w publikacji *Logothetis 2012* przedstawiono wyniki uaktualnionej oceny nasilenia bólu i zdarzeń związanych z układem kostnym
- w publikacji *Goodman 2014* przedstawiono wyniki analizy *post hoc* w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie obecności przerzutów trzewnych (tak vs nie); w niniejszym raporcie przedstawiono dane dotyczące chorych bez przerzutów, gdyż była to podgrupa uwzględniona w porównaniu pośrednim Ra-223 z abirateronem
- w publikacji *Harland 2013* przedstawiono wyniki analizy jakości życia z uaktualnionej analizy z okresu obserwacji 20,2 miesiąca

B kości (*bones*), N węzły chłonne (*nodes*), L płuca (*lungs*); NE nie uzyskano (*not estimable*).

3.10. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	wyszukiwanie badań do porównania pośredniego, opis wyszukiwania badań do porównania pośredniego, weryfikacja obliczeń porównania pośredniego, opis badań w toku, ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA oraz URPL, ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL
[Redacted]	wyszukiwanie badań do porównania pośredniego, opis skal, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych, opis wyszukiwania badań wtórnych, opis skuteczności, bezpieczeństwa oraz charakterystyka badania włączonego do poszerzonej oceny Ra-223, porównanie pośrednie, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	wyszukiwanie badań pierwotnych oraz wtórnych, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opis skuteczności oraz bezpieczeństwa oraz charakterystyka badania ALSYMPCA, opis wyników, dyskusja, ograniczenia analizy i wnioski, opracowanie skrótów i piśmiennictwa, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	analiza problemu decyzyjnego, bieżące konsultacje medyczne
[Redacted]	bieżące konsultacje statystyczne

3.11. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.	17
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.	17
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.	17
Tabela 4. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej Ra-223.	23
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności (ALSYMPCA).	35
Tabela 6. Wynik oceny jakości badania ALSYMPCA według skali Jadad.	35
Tabela 7. Przepływ chorych w badaniu ALSYMPCA.	36
Tabela 8. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 z placebo, badanie ALSYMPCA.	37
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	38
Tabela 10. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	40
Tabela 11. Przeżycie całkowite; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	41
Tabela 12. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA. ...	41
Tabela 13. Przeżycie całkowite w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienia Wiechno 2013 oraz Sartor 2013.	43
Tabela 14. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	44
Tabela 15. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, publikacja Sartor 2014.	45
Tabela 16. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie Wiechno 2013.	46
Tabela 17. Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, publikacja Sartor 2014.	46
Tabela 18. Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, publikacja Sartor 2014.	47
Tabela 19. Ocena występowania kolejnych objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, publikacja Sartor 2014.	47
Tabela 20. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	48
Tabela 21. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie Wiechno 2013.	49
Tabela 22. Ocena aktywności fosfatazy alkalicznej; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	49

Tabela 23. Czas do zwiększenia stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.....	51
Tabela 24. Ocena zmian stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	51
Tabela 25. Czas do pierwszego użycia opioidów; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienia Michalski 2013 oraz Nilsson 2013.	52
Tabela 26. Klincycznie istotna poprawa jakości życia; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	53
Tabela 27. Średnia zmiana wyniku kwestionariusza FACT-P oraz jego podskal; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie Parker 2013a.	53
Tabela 28. Czas do pogorszenia jakości życia; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie Parker 2013a.....	53
Tabela 29. Poszczególne działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu ciężkości; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	54
Tabela 30. Poszczególne działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.	56
Tabela 31. Poszczególne działania niepożądane ogółem; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, uaktualniona analiza z doniesienia Nilsson 2014.	58
Tabela 32. Poszczególne działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości; Ra-223 vs PBO; uaktualniona analiza z doniesienia Nilsson 2014.	59
Tabela 33. Hematologiczne działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości w wyróżnionych podgrupach chorych; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienia konferencyjne Michalski 2014 i Wiechno 2013.	60
Tabela 34. Działania niepożądane w 3. lub 4. stopniu ciężkości w podgrupach wyróżnionych pod względem wcześniejszego użycia docetakselu; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA, doniesienie konferencyjne Vogelzang 2013.	61
Tabela 35. Charakterystyka metodyki badania RCT włączonego do oceny efektywności Ra-223; badanie Nilsson 2007.	63
Tabela 36. Wynik oceny jakości badania Nilsson 2007 według skali Jadad.	64
Tabela 37. Przepływ chorych w badaniu Nilsson 2007.	64
Tabela 38. Kryteria selekcji chorych w badaniu Nilsson 2007.....	65
Tabela 39. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu Nilsson 2007... ..	66
Tabela 40. Opis interwencji medycznych stosowanych u chorych w badaniu Nilsson 2007.	67
Tabela 41. Przeżycie całkowite; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007.	68
Tabela 42. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007 (publikacja Nilsson 2013a).....	69
Tabela 43. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007.	69
Tabela 44. Ocena markerów obrotu kostnego; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007.....	70

Tabela 45. Ocena stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie Nilsson 2007.....	70
Tabela 46. Częstość występowania zgonów w badaniu Nilsson 2007 (publikacja Nilsson 2013a); Ra-223 vs PBO.....	71
Tabela 47. Ocena działań niepożądanych w badaniu Nilsson 2007; Ra-223 vs PBO.....	72
Tabela 48. Porównanie metodyki badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.....	76
Tabela 49. Opis procesu randomizacji w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.....	77
Tabela 50. Opis przepływu chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.....	77
Tabela 51. Zestawienie kryteriów selekcji chorych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.....	79
Tabela 52. Porównanie charakterystyk pacjentów włączonych do badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.....	81
Tabela 53. Porównanie interwencji medycznych w badaniach uwzględnionych w porównaniu pośrednim: ALSYMPCA i COU-AA-301.....	83
Tabela 54. Wyniki porównania pośredniego dla przeżycia całkowitego (ocena OS); metoda Buchera.....	86
Tabela 55. Wyniki porównania pośredniego dla czasu do progresji PSA (ocena TTPP); metoda Buchera.....	88
Tabela 56. Wyniki porównania pośredniego dla czasu wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym (ocena TSRE); metoda Buchera.....	89
Tabela 57. Wyniki porównania pośredniego dla czasu do klinicznie istotnego pogorszenia jakości życia; metoda Buchera.....	90
Tabela 58. Wyniki porównania pośredniego dla oceny odsetka chorych z klinicznie istotną poprawą jakości życia; metoda Buchera.....	90
Tabela 59. Wyniki porównania pośredniego dla oceny wybranych działań niepożądanych; metoda Buchera.....	93
Tabela 60. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo, ChPL Xofigo 2014.....	96
Tabela 61. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania Ra-223.....	99
Tabela 62. Podsumowanie wyników badania ALSYMPCA wg GRADE: Ra-223 vs placebo.....	108
Tabela 63. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.....	124
Tabela 64. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....	129
Tabela 65. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.....	129

Tabela 66. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.....	129
Tabela 67. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie) wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.	130
Tabela 68. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie) wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.	130
Tabela 69. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych (porównanie pośrednie) wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.	131
Tabela 70. Charakterystyka (critical appraisal) badania ALSYMPCA.	132
Tabela 71. Charakterystyka (critical appraisal) badania Nilsson 2007.	135
Tabela 72. Charakterystyka (critical appraisal) badania COU-AA-301.	138

3.12. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	34
Wykres 2. Schemat zależności w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.....	75
Wykres 3. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	123