

Analiza Kliniczna

Xofigo (dichlorek radu Ra-223)

w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację
rakiem gruczołu krokowego, z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wykonawca

Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik
ul. Krakowska 36/3
31-062 Kraków
Tel./fax. 12 430 08 73
Tel. kom. [REDACTED]
Internet: <http://www.aestimo.eu>
E-mail: biuro@aestimo.eu

Autorzy

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

Konflikt interesów

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę Bayer Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Wersja 1.1 – ostatnia aktualizacja dnia 28 lutego 2024 r.

Spis treści

Wykaz skrótów.....	8
Streszczenie	12
ANALIZA KLINICZNA	26
1 Cel opracowania.....	27
2 Metodyka	27
2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych	27
2.1.1 Źródła danych pierwotnych.....	28
2.1.2 Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych	28
2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych	30
2.1.4 Źródła danych wtórnych.....	34
2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	34
2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych	35
2.2 Ocena bezpieczeństwa	35
2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników.....	35
2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych	36
2.5 Analiza statystyczna	36
3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	38
4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	46
5 Ra-223 <i>versus</i> BSC – badania z randomizacją.....	50
5.1 Opis metodyki włączonych badań	50
5.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	55
5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	55
5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	57
5.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	60
5.4 Skuteczność kliniczna.....	63
5.4.1 Przeżycie całkowite	63
5.4.2 Czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym	69
5.4.2.1 Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości	73
5.4.3 Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym	74

5.4.4	Wystąpienie kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym	74
5.4.5	Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej	75
5.4.6	Czas do progresji PSA	79
5.4.7	Czas do pierwszego użycia opioidów	81
5.4.8	Hospitalizacje i inne wizyty medyczne	82
5.4.9	Jakość życia	84
5.5	Bezpieczeństwo	90
5.5.1	Ogólne kategorie AEs	90
5.5.2	Poszczególne AEs	91
5.5.3	Poszczególne AEs 3 lub 4 stopnia	96
5.5.3.1	AEs 3 lub 4 stopnia w podgrupach wyróżnionych z uwagi na poszczególne charakterystyki wyjściowe	99
5.5.4	AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak	101
5.5.5	AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak	109
5.5.6	AEs z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii	113
5.5.7	AEs prowadzące do zgonu	117
5.5.8	Długookresowa ocena bezpieczeństwa	118
5.5.9	Zgony	122
6	Ra-223 <i>versus</i> chemioterapia – porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie badań z randomizacją	125
6.1	Włączone badania	125
6.2	Analiza heterogeniczności	127
6.2.1	Metodyka	127
6.2.2	Populacja	130
6.2.2.1	Kryteria selekcji pacjentów do badań	130
6.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka pacjentów	132
6.2.3	Interwencje	134
6.3	Zakres przeprowadzonych analiz	135
6.4	Skuteczność kliniczna	139
6.4.1	Przeżycie całkowite	139
6.5	Bezpieczeństwo	139
6.5.1	Populacja ogólna badań	139

6.5.1.1	Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	139
6.5.1.2	Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	140
6.5.1.3	Biegunka	141
6.5.1.4	Zmęczenie.....	142
6.5.1.5	Duszności.....	143
6.5.2	Podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i>	144
6.5.2.1	Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	144
6.5.2.2	Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia	145
6.5.2.3	Biegunka	146
6.5.2.4	Zmęczenie.....	147
7	Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC – badanie obserwacyjne <i>Caffo 2021</i>	149
7.1	Opis metodyki włączonych badań	149
7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	150
7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	150
7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	150
7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	151
7.4	Skuteczność praktyczna	153
7.4.1	Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC.....	153
8	Ra-223 <i>versus</i> standardowe leczenie bez Ra-223 (w większości chemioterapia) – badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (<i>PRECISE</i>).....	155
8.1	Opis metodyki włączonych badań	155
8.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	158
8.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	158
8.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	160
8.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	163
8.4	Skuteczność praktyczna	166
8.4.1	Śmiertelność całkowita	167
8.4.2	Śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego	169
8.5	Bezpieczeństwo	170
8.5.1	Ryzyko złamań kości wymagających hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego	170

9	Ra-223 po NHA <i>versus</i> CTH po NHA (porównanie sekwencji) – badanie obserwacyjne z równoległymi kohortami (<i>Bjartell 2022</i>)	172
9.1	Opis metodyki włączonych badań	172
9.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	174
9.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania	174
9.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych	175
9.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji.....	177
9.4	Skuteczność praktyczna	179
9.4.1	Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC.....	179
9.4.2	Przeżycie bez progresji od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC.....	180
9.5	Bezpieczeństwo	181
9.5.1	Przerwanie leczenia z powodu toksyczności	181
10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego	182
11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA.....	185
12	Badania w toku	187
13	Wyniki	192
14	Dyskusja	207
15	Ograniczenia	213
16	Wnioski	222
17	Załączniki.....	224
17.1	Skale wykorzystane w analizie własnej.....	224
17.1.1	Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)	224
17.1.2	Skala Jadad.....	229
17.1.3	Skala NOS.....	229
17.1.4	Skala AMSTAR 2	232
17.1.5	EQ-5D.....	238
17.1.6	Kwestionariusz FACT-P (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) ...	239
17.1	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	240
17.1	Publikacje włączone do przeglądu badań wtórnych.....	242
17.1	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	243
17.1	Szczegółowe wyniki oceny opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2.....	247

17.1	Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	249
17.1	Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia	251
17.2	Szczegółowe wyniki oceny jakości badań pierwotnych włączonych do analizy	263
17.2.1	Ocena ROB2 badań z randomizacją	263
17.2.2	Ocena badań obserwacyjnych w skali NOS	271
17.3	Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy.....	272
17.3.1	Badanie z randomizacją oceniające Ra-223	272
17.3.2	Badania z randomizacją wykorzystane w porównaniu pośrednim.....	278
17.3.3	Badania bez randomizacji, oceniające Ra-223	288
	Wkład autorów w opracowanie analizy	300
	Spis Tabel	301
	Spis Wykresów	308
	Piśmiennictwo	309

Wykaz skrótów

AA	Octan abirateronu
AAP	Abirateron + prednizon
ADT	Terapia deprivacja androgenów (z ang. <i>Androgen Deprivation Therapy</i>)
AEs	Zdarzenia niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i>)
ALP	Fosfataza alkaliczna
ALT	Aminotransferaza alaninowa
AMSTAR	<i>A Measurement Tool For Assessment Of Multiple Systematic Reviews</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APA	Apalutamid
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO-GU	<i>American Society of Clinical Oncology Genitourinary</i>
AST	Aminotransferaza asparaginianowa
AUA	<i>American Urological Association</i>
bd.	Brak danych
BM	Przerzuty do kości
BSC	Najlepsza dostępna opieka (z ang. <i>Best Supportive Care</i>)
CAB	Kabazytaksel
CCI	<i>Charlson Comorbidity Index</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHT	Chemioterapia
CI	Przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i>)
CINAHL	<i>The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CRPC	Oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
CS	kortykosteroidy
CTH	Chemioterapia
DAR	Darolutamid
DOC	Docetaksel
EAU	<i>European Association of Urology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EBRT	Napromienianie z pól zewnętrznych (z ang. <i>External-Beam Radiation Therapy</i>)
ECCO	<i>European CanCer Organisation</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i>)

ENZ	Enzalutamid
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FACT-P	<i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>
FAERS	<i>The FDA Adverse Event Reporting System</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i>)
FU	Okres obserwacji (z ang. <i>Follow-Up</i>)
GCS	Glikokortykosteroidy
GGN	Górna granica normy
HR	Hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i>)
HSPC	Hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICD	<i>Międzynarodową Statystyczną Klasyfikację Chorób i Problemów Zdrowotnych</i>
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
iEAP	Międzynarodowy Program Wczesnego Dostępu do Ra-223 (z ang. <i>International Ra-223 Early Access Program</i>)
IPW	Odwrotne ważenia prawdopodobieństwa (z ang. <i>inverse-probability weighting</i>)
IQR	Przedział międzykwartyłowy
IS	Istotne statystycznie
ISOQOL	<i>The International Society for Quality of Life Research</i>
ISPOR	<i>The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research</i>
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention To Treat</i>)
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LHRH	Hormon uwalniający hormon luteinizujący
LPAs	Leki przedłużające życie (z ang. <i>Life-Prolonging Agents</i>)
mCRPC	Przerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
MD	Średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i>)
mHSPC	Przerzutowy, hormonowrażliwy rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer</i>)
MMAT	<i>Mixed Methods Appraisal Tool</i>
mPC	Przerzutowy rak gruczołu krokowego
MXN	mitoksantron
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NAH	<i>Novel Anti-hormonal Therapy</i>
NCCN	<i>The National Comprehensive Cancer Network</i>

NCPR	<i>National Prostate Cancer Register</i>
ND	Nie dotyczy
NE	Nieemożliwe do oceny (z ang. <i>Not Assessable, Not Evaluable</i>)
NHA	Leki hormonalne nowej generacji (z ang. <i>Novel Hormonal Agents</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIST	<i>National Institute of Standards and Technology</i>
nmCRPC	Nieprzerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer</i>)
NNH	Liczba pacjentów leczonych, u których wystąpi dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpił dodatkowy punkt końcowy (z ang. <i>Number Needed to Treat</i>)
no.	Nie osiągnięto
NOS	<i>Newcastle Ottawa Scale</i>
NS	Nieistotne statystycznie
OR	Iloraz szans (z ang. <i>Odds Ratio</i>)
OS	Przeżycie całkowite (z ang. <i>Overall Survival</i>)
PASS	<i>Post-Authorisation Safety Study</i>
PBO	placebo
PC	Rak gruczołu krokowego (z ang. <i>Prostate Cancer</i>)
PFS	Przeżycie bez progresji choroby (z ang. <i>Progression-Free Survival</i>)
PICOS	Schemat definiujący problem decyzyjny: populacji, interwencji, punkty końcowe, rodzaj badań (z ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i>)
PLT	Płytki krwi
PP	<i>Per-Protocol</i>
PPI	Skala aktualnego nasilenia bólu (z ang. <i>Present Pain Intensity</i>)
PRAC	<i>The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PS	Przegląd systematyczny
PSA	Swoisty antygen sterczowy (z ang. <i>Prostate-Specific Antigen</i>)
QOL	Jakość życia (z ang. <i>Quality Of Life</i>)
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-analyses</i>
RB	Korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (z ang. <i>Risk Difference</i>)
RECIST	Radiologiczne kryteria oceny odpowiedzi na leczenie (z ang. <i>The Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>)

ROB	<i>Risk of Bias</i>
ROBINS-I	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
RR	Ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i>)
RTG	Rentgen
SD	Odchylenie standardowe (z ang. <i>Standard Deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (z ang. <i>Standard Error</i>)
SoC	Standardowa opieka medyczna (z ang. <i>Standard Of Care</i>)
SRE	Zdarzenia związane z układem kostnym (z ang. <i>Skeletal-Related Events</i>)
SSE	Objawowe zdarzenie kostne (z ang. <i>Symptomatic Skeletal Events</i>)
TAX	Taksany
TEAEs	Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i>)
TNM	Klasyfikacja, której nazwa pochodzi od pierwszych liter słów angielskich: <i>tumour</i> – guz (pierwotny), <i>node</i> – węzeł chłonny, <i>metastasis</i> – przerzut.
TTP	Czas do progresji (z ang. <i>Time To Progression</i>)
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Produktów Biobójczych
USA	Stany Zjednoczone
VAS	Wizualna skala analogowa (z ang. <i>Visual Analogue Scale</i>)
VM	Przerzuty do narządów trzewnych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	Wyżej wymienione

Streszczenie

Cel

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu; Ra-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w progresji po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania, w ramach programu lekowego.

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 o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym

wskazaniu oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4.

Do analizy skuteczności klinicznej terapii Ra-223 włączano badania kliniczne według predefiniowanych kryteriów PICOS, opracowanych odpowiednio do zapisów wnioskowanego programu lekowego. Ogółem poszukiwano badań z randomizacją oraz bez randomizacji, przeprowadzonych w populacji pacjentów leczonych uprzednio nowoczesną hormonoterapią (w przypadku niedostępności badań RCT w takiej populacji: leczonych ADT), w których terapię Ra-223, stosowaną w schemacie zgodnym z aktualną ChPL Xofigo, porównano z chemioterapią kabazytakselem (CAB), z najlepszą standardową opieką/leczeniem objawowym (BSC)/placebo lub z chemioterapią docetakselem (DOC), w zakresie predefiniowanych punktów końcowych skuteczności i bezpieczeństwa. Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim.

Przeprowadzono również przegląd opublikowanych przeglądów systematycznych, przeprowadzonych przy zbliżonych definicjach problemu decyzyjnego, a także przegląd dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z ChPL, komunikatów urzędów rejestracji leków oraz baz nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Wyniki

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono 6 badań, opisanych w 27 publikacjach. W zakresie porównania z refundowanymi terapiami opcjonalnymi do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT (ALSYMPCA) oraz 3

badania bez randomizacji z porównaniami równoległych kohort (*Bjartell 2022, Caffo 2021, PRECISE*), jak również przeprowadzono porównanie pośrednie oparte na badaniach RCT.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opublikowanych przeglądów systematycznych odnaleziono 19 prac (*CADTH 2016, Denunzio 2018, Dinh 2016, Didarevic 2020, Gartrell 2015, Hatano 2023, Kretschmer 2021, McGann 2015, Nuhn 2019, Nussbaum 2016, Oudard 2016, Poorthuis 2017, Sartor 2014a, Seal 2013, Shirley 2014, Terrisse 2020, Tunio 2015, Yanagisawa 2023, Zustovich 2016*), w których dane na temat Ra-223 z PBO pochodzą w większości z próby *ALSYMPCA*, którą szczegółowo opisano w ramach analizy własnej. Włączono także trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, w których zaprezentowano informacje o porównaniu pośrednim Ra-223 i chemioterapii: *Chen 2021, McCool 2018* i *Tassinari 2018*. W opracowaniu *McCool 2018* wykazano, że u pacjentów z mCRPC bez wcześniejszej chemioterapii nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie OS między Ra-223, a docetakselem stosowanym co trzy tygodnie, HR = 0,91 (95% CrI: 0,68; 1,22), choć wyniki wskazują liczbowo na korzyść Ra-223. Z kolei w przeglądzie *Tassinari 2018* dowiedziano, że u chorych z mCRPC po wcześniejszym docetakselu nie wykazano znamienych różnic w ocenie tak OS, jak i progresji PSA między Ra-223, a kabazytakselem, odpowiednio HR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) i HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,09), z tym, że w ramach wykonanej metaanalizy sieciowej obrano jako wspólny komparator grupę, w której przyjęto *równoważność PBO i mitoksantronu*, co wiąże się z dużymi ograniczeniami wiarygodności wyników takiej analizy. Podobne założenie przyjęto także w przeglądzie *Chen 2021*, w którym otrzymane rezultaty również wskazywały na brak istotnych różnic między Ra-223, a CAB w ocenie OS i ciężkich AEs,

odpowiednio HR = 1,01 (95% CrI: 0,75; 1,37) i OR = 0,58 (95% CrI: 0,20; 1,69), u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetakselem. Natomiast biorąc pod uwagę porównanie Ra-223 z BSC na podstawie wykonanej metaanalizy sieciowej, zarówno w PS *Chen 2021*, jak i *McCool 2018* wykazano istotne różnice na korzyść radiofarmaceutyku w ocenie OS, odpowiednio: HR = 0,71 (95% CrI: 0,56; 0,90) i HR = 0,70 (95% CrI: 0,59; 0,84).

Włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy własnej, a nie zostały do niej włączone.

Ra-223 vs PBO/BSC – badanie RCT *ALSYMPCA*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – *ALSYMPCA*, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania Ra-223 (Xofigo) w porównaniu do placebo (PBO) u pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby, z ECOG 0-2, 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). U 85% włączonych chorych występowało co najmniej 6 przerzutów kostnych.

Badanie opisano w 9 publikacjach: *Parker 2013* – publikacja główna, *Hoskin 2014* – analiza wyników z podziałem na chorych stosujących wcześniej docetaksel lub bez takiej terapii, *Nilsson 2016* – analiza jakości życia, *Parker 2016* – analiza wyników z podziałem na chorych stosujących wyjściowo opioidy lub bez takiego leczenia oraz ocena bezpieczeństwa z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii; *Parker 2017* – ocena wpływu stosowania Ra-223 na hospitalizacje i inne wizyty medyczne chorych, *Parker 2018* – 3-letnia, długookresowa ocena bezpieczeństwa, *Sartor 2014* – szczegółowa ocena zdarzeń związanego z układem kostnym (SRE; ang. *skeletal-related events*), w tym objawowe zdarzenia związane z układem kostnym (SSE; ang. *symptomatic skeletal events*), *Sartor 2016* – analiza chemioterapii stosowanych po Ra-223 i *Vogelzang 2017* – szczegółowa ocena bezpieczeństwa hematologicznego.

Dodatkowo włączono także 12 doniesień konferencyjnych, prezentujących uaktualnione, bardziej szczegółowe bądź dodatkowe dane do badania *ALSYMPCA*: *Cislo 2015*, *Coleman 2013*, *Donga 2014*, *Finkelstein 2015*, *Heinrich 2014*, *Michalski 2013*, *Michalski 2014*, *Nilsson 2013*, *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 = 0,695 (95% CI: 0,552; 0,875), $p = 0,00185$. Ponieważ poziom istotności statystycznej dla tej oceny wskazywał na znamienne wyniki po uwzględnieniu kryteriów O’Brien-Fleminga ($p \leq 0,0028$), niezależna komisja podjęła decyzję

o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z placebo na Ra-223. W uaktualnionej analizie (przed *cross-over*) potwierdzono wstępne wyniki: mediany czasu przeżycia wyniosły odpowiednio 14,9 i 11,3 miesiąca, a HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83), $p < 0,001$.

We wszystkich przeprowadzonych ocenach w podgrupach, zarówno w analizie *interim*, jak i analizie uaktualnionej, uzyskano spójny jak w głównej analizie, czyli hazard względny dla zgonu w grupie interwencji wobec grupy kontroli wskazywał na korzyść Ra-223. W podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu (uaktualniona analiza, model regresji Coxa) mediany przeżycia wyniosły 16,1 vs 11,5 miesięcy, HR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,92), a u pacjentów z progresją po docetakselu – 14,4 vs 11,3 miesiąca, HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88), co wskazywało na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego podczas stosowania Ra-223.

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 znamienne zmniejszało ryzyko zgonu w takiej podgrupie chorych w porównaniu do placebo zarówno w analizie *interim*: HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87); $p = 0,0022$, jak i w uaktualnionej: 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 znamieniem 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 miesiący, HR = 0,658 (95% CI: 0,522; 0,830), p = 0,00037, wyniki te zostały potwierdzone w dodatkowej analizie wrażliwości: HR = 0,629 (95% CI: 0,502; 0,789), p = 0,00005. W podgrupie pacjentów po docetakselu (model regresji Coxa) mediany wyniosły 13,5 vs 7,8 miesiąca, HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,82), p = 0,0009, a wśród chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu 17,0 vs 19,5 miesiąca, HR = 0,74 (95% CI: 0,50; 1,09), p = 0,12.

Biorąc pod uwagę poszczególne zdarzenia składające się na SSE, odnotowano liczbowo podobne hazardy względne, jednak w wykonanej analizie mediany nie zostały osiągnięte jeszcze w większości grup zdarzeń, a wyniki były znamienne statystycznie dla EBRT oraz przypadków wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego, których ryzyko pojawienia się w określonym czasie było istotnie niższe podczas terapii Ra-223, odpowiednio HR = 0,670 (0,525; 0,854), p = 0,00117 i HR = 0,52 (95% CI: 0,29; 0,93), p = 0,025.

Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. 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, mediana 9,0 vs 6,4 miesiąca, HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82), p < 0,0001.

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 znamienna, RR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16), p = 0,4203. Natomiast autorzy badania *ALSYMPCA* wykazali, że terapia

radiofarmaceutykiem w porównaniu do PBO istotnie wydłużała czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, odpowiednio mediana 16,5 i 10,1 miesiący, HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), p = 0,00039.

Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej (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 w analizie zgodnej z protokołem, HR = 0,17 (95% CI: 0,13; 0,22) i wynik był znamienny statystycznie (p < 0,00001). Obserwacje te potwierdzono w dodatkowej analizie wrażliwości: mediany 7,4 vs 2,6 miesiący, 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.

W publikacji *Hoskin 2014* zaprezentowano dane na temat HR zwiększenia aktywności ALP w podgrupach z wcześniejszą terapią docetakselam, jak i bez takiej terapii. W obu przypadkach wyniki te były istotne na korzyść Ra-223, odpowiednio HR = 0,16 (95% CI: 0,12; 0,23), p < 0,0001 i HR = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,27), p < 0,0001.

Dodatkowo odnotowano, że istotnie wyższa podczas terapii Ra-223 jest częstość

występowania $\geq 30\%$ zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej: RB = 14,13 (95% CI: 6,78; 29,45), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), $p < 0,0001$, normalizacji aktywności fosfatazy alkalicznej: RB = 23,77 (95% CI: 5,95; 94,90), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$ oraz potwierdzonego zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w 12 tygodniu leczenia: RB = 3,75 (95% CI: 2,93; 4,81), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$.

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), $p < 0,00001$. Wyniki analizy *post-hoc* dały podobne wyniki, HR = 0,64 (95% CI: 0,55; 0,75), $p < 0,00001$.

Analizując podgrupy z wcześniejszą terapią docetakselem, jak i bez takiej terapii, w obu przypadkach wyniki wskazywały istotnie na korzyść Ra-223, odpowiednio HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,93), $p = 0,01$ i HR = 0,52 (95% CI: 0,39; 0,68), $p < 0,0001$.

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: 1,68; 4,42), NNT = 10 (95% CI: 8; 17), $p < 0,0001$. 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: 1,99; 6,45), NNT = 10 (95% CI: 8; 16), $p < 0,0001$.

Czas do pierwszego użycia opioidów. Wykazano, że stosowanie opioidów w celu zmniejszenia bólu nowotworowego było istotnie rzadziej konieczne u chorych otrzymujących Ra-223, niż u chorych z grupy placebo: 36% vs 50%, RR =

0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 7 (95% CI: 5; 22), $p = 0,0034$. 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).

Hospitalizacje i inne wizyty medyczne. Jedyne istotne różnice między grupami odnotowano w przypadku ryzyka występowania jakichkolwiek hospitalizacji, które było o 19% niższe podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), NNT = 12 (95% CI: 7; 62), $p = 0,0130$. W przypadku oceny czasu trwania hospitalizacji wykazano jej znaczące skrócenie podczas terapii Ra-223 w porównaniu do PBO, odpowiednio 4,44 vs 6,68 dnia, MD = -2,24 (SD: 10,78), $p = 0,004$.

W doniesieniu konferencyjnym *Cislo 2015* podano, że wśród pacjentów leczonych wcześniej docetakselem wskaźnik hospitalizacji wyniósł 1,18 w grupie Ra-223 vs 1,70 w grupie kontrolnej, RR = 0,69 (95% CI: 0,53; 0,90), $p = 0,006$, natomiast średnia liczby dni hospitalizacji/rok odpowiednio 8,53 vs 16,51, $p = 0,001$, a wśród pacjentów z ≥ 1 hospitalizacją średnia liczby dni hospitalizacji/rok wyniosła 19,65 vs 33,02, $p = 0,003$. Dla podgrupy bez wcześniejszej terapii docetakselem wartości te wyniosły odpowiednio 1,02 vs 1,10, RR = 0,92 (95% CI: 0,66; 1,29), $p = 0,643$; 7,53 vs 12,11, $p = 0,027$ i 19,12 vs 26,61, $p = 0,063$.

Jakość życia. Szansa uzyskania minimalnej różnicy istotnej klinicznie zarówno dla wskaźnika użyteczności EQ-5D, jak i całkowitej punktacji FACT-P była istotnie większa podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RB = 1,58 (95% CI: 1,14; 2,18), NNT = 10 (95% CI: 6; 26), $p = 0,0055$ i RB = 1,52 (95% CI: 1,06; 2,20), NNT = 12 (95% CI: 7; 56), $p = 0,0243$.

Nie stwierdzono przy tym znamienych różnic między Ra-223, a PBO w ocenie samopoczucia fizycznego i rodzinnego/społecznego, natomiast w przypadku pozostałych podskal kwestionariusza FACT-P odnotowane różnice wskazywały istotnie na korzyść terapii Ra-223 – dla samopoczucia emocjonalnego RB = 1,60 (95% CI: 1,13; 2,28), NNT = 11 (95% CI: 7; 31), p = 0,0086; dla samopoczucia funkcjonalnego RB = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,19), NNT = 14 (95% CI: 8; 83), p = 0,0336; dla podskali dotyczącej raka prostaty RB = 1,41 (95% CI: 1,07; 1,87), NNT = 10 (95% CI: 6; 39), p = 0,0154 i dla punktacji oceniającej ból RB = 1,50 (95% CI: 1,09; 2,07), NNT = 10 (95% CI: 6; 36), p = 0,0132.

Dodatkowo autorzy publikacji *Nilsson 2016* podali także dane na temat odsetka chorych ze znaczącym pogorszeniem (*meaningful worsening*) wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P. Tylko w przypadku pierwszego z nich różnice między Ra-223, a grupą kontrolną były znamienne, RB = 0,67 (95% CI: 0,56; 0,79), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p < 0,001.

Biorąc pod uwagę analizę z uwzględnieniem całkowitego okresu badania (*entire trial period*) istotnie mniejszą redukcję wartości odnotowano w przypadku tak wskaźnika użyteczności EQ-5D, jak i ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-P i punktacji jego poszczególnych podskali, z wyjątkiem analizy samopoczucia rodzinnego/społecznego i podskali punktacji niedotycającej oceny bólu.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy podstawowej odnotowano, że ryzyko występowania **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych** oraz **ciężkich AEs** było istotnie mniejsze w grupie Ra-223, odpowiednio RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 30 (95% CI: 16;

249), p = 0,0258 i RR = 0,78 (95% CI: 0,69; 0,88), NNT = 8 (95% CI: 5; 16), p < 0,0001. Nie stwierdzono znamienych różnic pod względem częstości **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia** i **zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**.

Podobne obserwacje dla **jakichkolwiek TEAEs** dotyczyły także zaktualizowanej analizy bezpieczeństwa, RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 34 (95% CI: 18; 328), p = 0,0292. Także ryzyko pojawienia się **AEs prowadzących do zgonu** było istotnie niższe podczas terapii Ra-223, RR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 147), p = 0,0216. W przypadku analizy **zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia** różnice między grupami nie były istotne.

W ramach aktualizacji oceny bezpieczeństwa wśród hematologicznych AEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia istotnie różnice między analizowanymi grupami odnotowano jedynie dla **trombocytopenii**: RR = 2,04 (95% CI: 1,22; 3,40), NNH = 18 (95% CI: 11; 46), p = 0,0065 i **neutropenii**: RR = 5,02 (95% CI: 1,54; 16,31), NNH = 25 (95% CI: 17; 52), p = 0,0073. W publikacji *Vogelzang 2017* wskazano też, że nie stwierdzono istotnego związku między toksycznością hematologiczną, a liczbą otrzymanych dawek Ra-223 i podkreślono, że leczenie to ma korzystny profil bezpieczeństwa z niską częstością występowania mielosupresji. W ocenie niehematologicznych AEs tylko dla **biegunki** i **wymiotów** odnotowano istotne różnice na niekorzyść Ra-223, odpowiednio RR = 1,72 (95% CI: 1,27; 2,32), NNH = 10 (95% CI: 7; 19), p = 0,0005 i RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 1,97), NNH = 18 (95% CI: 10; 141), p = 0,0252. Z kolei znamienne rzadsza podczas terapii radiofarmaceutykami była częstość występowania **ucisku rdzenia kręgowego**: RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,94), NNT = 29 (95% CI: 15; 1351), p = 0,0304 i **bólów kości**:

RR = 0,81 (95% CI: 0,72; 0,91), NNT = 9 (95% CI: 6; 19), p = 0,0003.

W przypadku **oceny AEs bez względu na stopień nasilenia** wśród chorych stosujących wcześniej docetaksel odnotowano, że istotnie rzadziej podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do PBO występują **jakiegokolwiek AEs**: RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 32 (95% CI: 17; 716), p = 0,0408 oraz **ból kości**: RR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91), NNT = 7 (95% CI: 5; 18), p = 0,0009. Z kolei znamienne częściej obserwowano **leukopenię** (RR = 10,35 [95% CI: 1,40; 76,29], NNH = 19 [95% CI: 13; 37], p = 0,0219), **neutropenię** (RR = 5,91 [95% CI: 1,41; 24,73], NNH = 18 [95% CI: 12; 39], p = 0,0149), **trombocytopenię** (RR = 2,01 [95% CI: 1,13; 3,58], NNH = 14 [95% CI: 8; 46], p = 0,0181) i **wymioty** (RR = 1,70 [95% CI: 1,12; 2,58], NNH = 11 [95% CI: 6; 34], p = 0,0120). Natomiast u pacjentów bez wcześniejszej terapii docetakselem tylko w przypadku **biegunki** różnice między grupami były znamienne statystycznie na niekorzyść Ra-223, RR = 2,26 (95% CI: 1,35; 3,80), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0021.

Biorąc pod uwagę **AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia**, jedynie ryzyko pojawienia się **trombocytopenii** było istotnie, ponad trzykrotnie większe u chorych otrzymujących Ra-223 w stosunku do placebo – RR = 3,26 (95% CI: 1,40; 7,62); NNH = 23 (95% CI: 15; 51), p = 0,0063.

Tylko w przypadku chorych leczonych wcześniej docetakselem **trombocytopenia w 3 lub 4 stopnia nasilenia** była znamienne częstsza w grupie Ra-223: RR = 3,06 (95% CI: 1,21; 7,72), NNH = 17 (95% CI: 11; 48), p = 0,0182, natomiast **bóle kości w 3 lub 4 stopnia nasilenia** istotnie rzadsze: RR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93), NNT = 11 (95% CI: 6; 67), p = 0,0151. W pozostałych przypadkach różnice nie były znamienne statystycznie.

Ani w analizie podstawowej, ani w analizie zaktualizowanej nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie poszczególnych AEs prowadzących do zgonu między Ra-223 w odniesieniu do PBO w populacji ogólnej próby. Tylko dla podgrupy chorych wcześniej otrzymujących docetaksel odnotowano istotne różnice między Ra-223, a PBO – ryzyko wystąpienia **jakichkolwiek AEs prowadzących do zgonu** było o 35% niższe dla terapii radiofarmaceutyku, RR = 0,65 (95% CI: 0,44; 0,96), NNT = 14 (95% CI: 7; 296), p = 0,0301.

Wśród ciężkich AEs odnotowano, że w podgrupie chorych leczonych wcześniej docetakselem podczas terapii Ra-223 istotnie rzadziej odnotowano **ból kości**, RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,87), NNT = 12 (95% CI: 7; 64), p = 0,0096, a w podgrupie pacjentów bez docetakselu znamienne niższe było ryzyko **zatorowości płucnej**, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,70), NNT = 22 (95% CI: 12; 117), p = 0,0275.

Badacze zaznaczyli też, że wśród chorych wcześniej leczonych docetakselem odsetek zdarzeń niepożądanych był wyższy niż w podgrupie pacjentów bez takiego wcześniejszego leczenia, zarówno w grupie Ra-223, jak i grupie kontrolnej. Wskazano, że wcześniejsze stosowanie docetakselu wydaje się nie mieć wpływu na częstość występowania niehematologicznych AEs.

Spośród 901 pacjentów ocenianych wyjściowo w analizie bezpieczeństwa do **3-letniego, wydłużonego okresu obserwacji**, weszło 572 chorych – 405 z grupy Ra-223 i 167 z grupy PBO. Podczas jej trwania ocenie poddano AEs uznane za związane z terapią. Nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi interwencjami.

W publikacji *Parker 2018* podano, że w czasie leczenia **zgon** stwierdzono u 111/600 (19%)

pacjentów z grupy Ra-223 i 78/301 (26%) chorych – różnice między analizowanymi grupami były istotne na korzyść Ra-223, RR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,92), NNT = 14 (95% CI: 8; 64), p = 0,0094. Dwa z nich w grupie Ra-223 uznano za prawdopodobnie związane z prowadzonym leczeniem. Zgony prawdopodobnie lub możliwe związane z prowadzoną terapią stwierdzono natomiast u 8 chorych z grupy Ra-223 i 1 pacjenta z grupy PBO. Dla żadnego z tych dwóch rodzajów zgonów różnice między grupami nie były znamienne.

Z kolei podczas długoterminowej analizy bezpieczeństwa – po 12 tygodniu od ostatniej iniekcji do 1 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa, od 1 do 2 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa oraz od 2 do 3 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa – nie stwierdzono znamienych różnic w częstości zgonów między Ra-223, a PBO. Zgon dwóch pacjentów z grupy Ra-223 został uznany za związany z prowadzonym leczeniem.

Ra-223 versus chemioterapia (DOC_{q3w} lub CAB) – porównanie pośrednie metodą Buchera

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania kliniczne, które pozwoliły na przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego metodą Buchera umożliwiającego zestawienie Ra-223 z DOC_{q3w}: *ALSYMPCA* (porównanie Ra-223 vs PBO, obu stosowanych z BSC, w tym terapię glikokortykosteroidami; wykorzystano publikacje *Parker 2013*, *Hoskin 2014* i *Parker 2018*), *TIPC* (porównanie DOC_{q3w}+P vs P; wykorzystano publikacje *Fosså 2007* i *Fosså 2008*) i *TAX 327* (porównanie DOC_{q3w}+P vs DOC_{q3w}+P; wykorzystano publikację *Tannock 2004*).

Ogółem, w analizowanych próbach uwzględniono pacjentów z histologicznie lub

cytologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, u których występowała ściśle określona progresja choroby. W badaniu *ALSYMPCA* wymagano występowania co najmniej dwóch przerzutów do kości, z jednoczesnym brakiem przerzutów do narządów trzewnych. Dwa pozostałe badania są w tym zakresie mniej restrykcyjne, gdyż w obu u pacjentów konieczne było tylko stwierdzenie obecności przerzutów odległych (przerzuty do kości odnotowano u 88% pacjentów z badania *TIPC* i 91% chorych z próby *TAX327*, a przerzuty do narządów trzewnych u odpowiednio u 8% i 23% pacjentów). W obu tych próbach niedopuszczona była także terapia ogólnoustrojowa (w badaniu *TIPC* zdefiniowana jako stosowana w leczeniu mCRPC, a w próbie *TAX327* jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny). Odmienne w próbie *ALSYMPCA* chorzy musieli być przeleczeni docetakselem bądź musieli u nich występować stan zdrowia niepozwalający na terapię docetakselem lub odmowa takiego leczenia bądź brak dostępności do tej terapii (tą drugą podgrupę stanowiło 43% pacjentów całej populacji tej próby).

W ramach porównania pośredniego skuteczności klinicznej Ra-223 z DOC_{q3w} przedstawiono jedynie wyniki dla OS, w oparciu o metaanalizę sieciową przeprowadzoną we włączonym do raportu przeglądzie systematycznym *McCool 2018* (w publikacjach do badania *TIPC* nie zaprezentowano liczbowych wartości hazardów względnych dla OS i PFS, a wykresy Kaplan-Meiera prezentujące te dane w postaci graficznej nie umożliwiły obliczenia HR z odpowiednią precyzją i wykonanie analizy własnej). Ze względu na brak odpowiednich danych nie było też możliwe pośrednie porównanie odnośnie PFS i odpowiedzi PSA. Z kolei w ocenie bezpieczeństwa poszukiwano punktów końcowych oceniających poszczególne AEs powtarzające

się we wszystkich trzech uwzględnionych w porównaniu pośrednim próbach (*ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX327*). Analizę bezpieczeństwa zaplanowano dla najnowszych danych z najdłuższego okresu obserwacji. Informacje takie dotyczyły tylko neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunki, zmęczenia i nudności. Pierwsze porównanie pośrednie (Ra-223 z DOC_{qw} wykonano przez wspólny komparator (PBO/BSC [GCS]) i wykorzystano w nim dane z dwóch badań: *ALSYMPCA*, porównującego Ra-223 vs PBO (w obu grupach pacjenci otrzymywali także najlepszą dostępną opiekę, w tym glikokortykosteroidy [GCS]) i *TIPC*, zestawiającego $DOC_{qw}+P$ vs P. Następnie pozyskany wynik porównania pośredniego zestawiano w kolejnym klasycznym porównaniu pośrednim, wykorzystując dane z próby *TAX327* (bezpośrednie porównanie $DOC_{q3w}+P$ vs $DOC_{qw}+P$), poprzez wspólny komparator $DOC_{qw}+P$. Analizę przeprowadzono zarówno dla populacji ogólnej włączonych badań (wszystkie wymienione wyżej zdarzenia niepożądane), jak i podgrupy pacjentów bez wcześniejszej terapii docetaksem z badania *ALSYMPCA*, która była bardziej zgodna z populacjami ogólnymi prób *TIPC* i *TAX327*, w których chorzy nie mogli otrzymywać wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, którą w badaniu *TIPC* zdefiniowano jako stosowaną w leczeniu mCRPC, a w próbie *TAX327* jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny (bez danych dla duszności, objęła dane z podstawowej analizy z badania *ALSYMPCA*).

Odnosnie możliwości porównania z kabazytaksem (stosowanego po docetakselu) nie odnaleziono badań umożliwiających stworzenie sieci zależności przez wspólny komparator. Rozważano natomiast możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z podobnymi założeniami metodycznymi jak we włączonych i

opisanych w niniejszym raporcie w ramach badań wtórnych przeglądach systematycznych *Tassinari 2018* i *Chen 2021*, z użyciem prób *ALSYMPCA* i *TROPIC*. Okazało się jednak, że konieczne byłoby celem porównania pośredniego i stworzenia wspólnego komparatora przyjęcia założenia o równoważności PBO i mitoksantronu, co wiąże się z dalszymi dużymi ograniczeniami wiarygodności wyników takich analiz (dodatkowo uwzględniając inne istotne ograniczenia związane z heterogenicznością populacji, obecnością i liczbą przerzutów kostnych, trzewnych itd.). Z tego względu zrezygnowano z własnych obliczeń i wykonywania takiego porównania przy konieczności przyjęcia tak ogólnych założeń (natomiast wyniki obliczeń *Tassinari 2018* i *Chen 2021* przedstawiono w opisie badań wtórnych).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Wynik przeprowadzonej w publikacji *McCool 2018* metaanalizy sieciowej wskazuje liczbowo na korzyści wynikające z zastosowania Ra-223 w odniesieniu do DOC_{q3w} w zakresie OS, jednak nie osiągnął on znamienności statystycznej, HR = 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22).

Bezpieczeństwo

Dla populacji ogólnych włączonych badań, pomimo różnic liczbowo wskazujących na korzystniejszy profil bezpieczeństwa Ra-223, w żadnym porównaniu wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej między Ra-223, a DOC_{q3w} w ocenie ryzyka występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia (RR = 0,047 [95% CI: 0,002; 1,480]), trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia (RR = 0,513 [95% CI: 0,004; 73,889]), duszności (RR = 0,32 [95% CI: 0,01;

8,09]), biegunki (RR = 0,18 [95% CI: 0,01; 3,28]) i zmęczenia (RR = 0,079 [95% CI: 0,005; 1,391]). Natomiast analiza wykonana z wykorzystaniem danych z podgrupy pacjentów bez wcześniejszej terapii docetaksem z badania *ALSYMPCA*, która była bardziej zgodna z populacjami ogólnymi prób *TIPC i TAX327*, w których chorzy nie mogli otrzymywać wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, wykazano, że ryzyko wystąpienia neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do docetakselu podawanego raz na 3 tygodnie było znamienne, o około 98,5% niższe, RR = 0,0149 (95% CI: 0,0003; 0,7525).

Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC – badanie obserwacyjne *Caffo 2021*

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne *Caffo 2021*, w którym porównano dwie sekwencje leczenia mCRPC – w jednej z nich, poza lekami przedłużającymi życie (*life-prolonging agents* [LPAs]: abirateronem, enzalutamidem i kabazytaksem), stosowanymi po I-liniowym docetakselu, pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia otrzymywali Ra-223 (Ra-223+), natomiast w drugiej u chorych nie zastosowano radiofarmaceutyku (Ra-223-). Większość pacjentów otrzymała Ra-223 w 3 linii leczenia (53,8%) i to w sekwencji po chemioterapii i NHA (81%). Celem próby była zbadanie czy obecność Ra-223 w sekwencji leczenia mCRPC ma wpływ na przeżycie całkowite pacjentów. Mediana okresu obserwacji wyniosła 35 miesięcy, chorzy byli poddani terapii między czerwcem 2007 r., a listopadem 2017 r. Liczebność kohort włączonych do analizy w badaniu *Caffo 2021* wynosiła 78 pacjentów w grupie Ra-223+ i 186 chorych w grupie Ra-223-. Ogółem charakterystyki wyjściowe były zbliżone między

tymi grupami. Tylko w przypadku oceny stężenia PSA odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami – w grupie pełnej sekwencji leczenia mCRPC jego mediana wynosiła 26,7, a w grupie bez radiofarmaceutyku 97 ng/dl.

Skuteczność praktyczna

Przeżycie całkowite (OS) od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy zgon odnotowano u 185 pacjentów – 47 w grupie Ra-223+ i 138 w grupie Ra-223-. Mediana skumulowanego OS od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC wyniosła 37,8 miesiąca – w grupie Ra-223+ wynosiła 40,6 miesiąca, a w grupie Ra-223- 36,2 miesiąca. Analiza jednoczynnikowa wskazywała, że zastosowanie Ra-223 w ścieżce terapeutycznej mCRPC wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR = 0,73 (95% CI: 0,52; 1,03), $p = 0,08$.

Ra-223 vs standardowe leczenie bez Ra-223 (w większości chemioterapia) – badanie z grupą kontrolną, bez randomizacji (*PRECISE*)

Do przeglądu włączono 1 badanie bez randomizacji, pozwalające na porównywanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii Ra-223 w porównaniu do standardowego leczenia mCRPC bez Ra-223, które stanowiła w większości chemioterapia – badanie *PRECISE*. Było to retrospektywne badanie obserwacyjne IV fazy przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, prezentujące postmarketingową poszerzoną ocenę bezpieczeństwa (PASS). W badaniu porównywano efekt leczenia Ra-223 w monoterapii ze standardową terapią systemową mCRPC stosowanymi w liniach leczenia od pierwszej do czwartej. Do leczenia systemowego

stosowanego u pacjentów w grupie kontrolnej (SoC) należały: chemioterapia taksanami (DOC, CAB), leki hormonalne nowej generacji (AA, ENZ) oraz leki rzadziej stosowane w praktyce klinicznej w terapii mCRPC, określone łącznie jako „inne”, których większość stanowiły chemioterapeutyki.

Pacjentów podzielono na kohorty wyróżnione w zależności od ocenianej linii leczenia (od pierwszej do czwartej). Wśród chorych otrzymujących leczenie trzeciej oraz czwartej linii, większość pacjentów w grupach kontrolnych jako leczenie standardowe stosowała chemioterapię, w podgrupie otrzymującej leczenie 3. linii było to 61,0%, a w podgrupie otrzymującej leczenie 4. linii – 80,0%. W związku z powyższym na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane dla podgrup pacjentów leczonych w 3. lub 4. linii, pozwalające na przeprowadzenie porównania Ra-223 vs SoC, w większości chemioterapia.

Średni wiek chorych w analizowanych podgrupach wynosił od 70 do 73. Zgodnie z kryteriami włączenia, wszyscy pacjenci powinni mieć przerzuty do kości, a przerzuty do narządów wewnętrznych odnotowano u 5,0% pacjentów leczonych Ra-223 w 3./4. linii oraz u 28,9% pacjentów otrzymujących SoC. Większość pacjentów otrzymała wcześniej docetaksel (Ra-223 vs SoC: 74,9% vs 74,8%) i/lub leki hormonalne nowej generacji w przynajmniej jednej linii leczenia, autorzy podali odsetki pacjentów leczonych wcześniej AA (Ra-223 vs SoC: 54,9% vs 58,9%) i/lub ENZ (Ra-223 vs SoC: 59,0% vs 64,5%).

Skuteczność

36-miesięczna **śmiertelność całkowita** wynosiła 86% w grupie pacjentów leczonych Ra-223 jako 3. lub 4. linia terapii mCRPC oraz 100% w grupie

otrzymującej SoC. W analizowanym okresie odnotowano o 14 p.p. mniejszą śmiertelność całkowitą w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, HR = 0,72 (95% CI: 0,41; 1,19).

Zdecydowana większość zgonów odnotowanych w okresie obserwacji została zaklasyfikowana jako zgony z powodu raka gruczołu krokowego (95% zgonów pacjentów otrzymujących Ra-223 jako leczenie 3. lub 4. linii oraz 98% zgonów chorych leczonych SoC w 3. lub 4. linii). 36-miesięczna **śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego** wynosiła 83% w grupie interwencji (Ra-223) i 100% w grupie kontrolnej. Odnotowano o 17 p.p. mniejszą śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego podczas leczenia Ra-223 w porównaniu do SoC, różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, HR = 0.72 (95% CI: 0.42; 1.20).

Bezpieczeństwo

Złamania kości wymagające hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego odnotowano u 22 chorych otrzymujących Ra-223 w trzeciej lub czwartej linii leczenia mCRPC (3. linia: n = 16, 4. linia: n = 10) oraz u jednego pacjenta otrzymującego SoC jako leczenie trzeciej linii. Z uwagi na małą liczbę odnotowanych zdarzeń niemożliwe było przeprowadzenie wiarygodnego porównania 36-miesięcznego ryzyka występowania złamań kości pomiędzy grupami Ra-223 vs SoC (wszystkie oceniane parametry statystyczne były nieoznaczalne).

Ra-223 po NHA versus CTH po NHA (porównanie sekwencji) – badanie obserwacyjne *Bjartell 2022*

W badaniu *Bjartell 2022* wyodrębniono równoległe kohorty pacjentów leczonych w pierwszej linii mCRPC nowoczesną hormonoterapią, a następnie, w drugiej linii – Ra-223 (sekwencja NHA→Ra-223) oraz leczonych w pierwszej linii mCRPC nowoczesną hormonoterapią, a następnie, w drugiej linii – chemioterapią (NHA→CTH) i poddano ocenie praktyczną skuteczność leczenia całych wspomnianych sekwencji, tj. od momentu rozpoczęcia NHA. Badanie *Bjartell 2022* było prospektywnym, wielośrodkowym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym na podstawie danych zgromadzonych w międzynarodowym (głównie – europejskim) rejestrze *Prostate Cancer Registry*. Celem badania było zwiększenie wiedzy na temat rzeczywistych ścieżek leczenia chorych z mCRPC.

Na podstawie sekwencji terapii 1 i 2 linii leczenia mCRPC pacjentów włączonych do badania podzielono na 7 kohort, wśród których kryteria włączenia do analizy własnej spełniły trzy, obejmujące pacjentów leczonych w poszukiwanych sekwencjach, tj. kohorta pacjentów leczonych w pierwszej linii octanem abirateronu, a w drugiej – Ra-223 (sekwencja NHA→Ra-223) oraz dwie kohorty pacjentów leczonych w sekwencji NHA→CTH: abirateron, a następnie docetaksel (AA→DOC) lub enzalutamid, a następnie docetaksel (ENZ→DOC). Kohorty AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC liczyły, odpowiednio, 27, 178 i 42 pacjentów. Spośród ocenionych w tym badaniu punktów końcowych do analizy własnej ekstrahowano wyłącznie wyniki obejmujące całą sekwencję leczenia (pominięto wyniki dotyczące efektywności wyłącznie leczenia 1 linii), tj. OS i PFS, oceniane od rozpoczęcia pierwszej linii lezonej mCRPC (PFS – do dnia progresji lub

zgonu po rozpoczęciu drugiej terapii w analizowanej sekwencji) oraz przerwanie leczenia z powodu toksyczności. Mediana okresu obserwacji, podana dla populacji chorych leczonych w 1. linii AA, ENZ lub DOC, wyniosła 18,6 miesiąca. Badanie nie miało na celu dokonywania porównań pomiędzy kohortami pacjentów leczonych w poszczególnych sekwencjach, w związku z czym autorzy badania nie stosowali żadnych metod statystycznych korygujących potencjalne wyjściowe różnice pomiędzy kohortami; nie przeprowadzono statystycznego porównania kohort.

Skuteczność praktyczna

Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii było liczbowo zbliżone w obserwowanych kohortach leczonych w drugiej linii Ra-223 lub docetakselem, po wcześniejszej NHA. Mediana OS pacjentów leczonych w sekwencji AA→Ra-223 wyniosła 29,0 (95% CI: 17,1; nd.) miesięcy, a w kohortach leczonych w sekwencjach AA→DOC i ENZ→DOC – odpowiednio 27,0 (95% CI: 22,1; 28,9) i 28,1 (95% CI: 20,0; nd.) miesiąca.

Przeżycie bez progresji od rozpoczęcia leczenia 1 linii (do progresji lub zgonu po rozpoczęciu leczenia drugiej linii) także było zbliżone w analizowanych kohortach. Mediana PFS pacjentów leczonych w sekwencji AA→Ra-223 wyniosła 16,5 (95% CI: 12,6; 23,6) miesiąca, a w kohortach leczonych w sekwencjach AA→DOC i ENZ→DOC – odpowiednio 15,9 (95% CI: 14,4; 17,6) i 16,9 (95% CI: 13,9; 18,0) miesiąca.

Bezpieczeństwo

Przerwanie leczenia z powodu toksyczności notowano ze zbliżoną częstością w odniesieniu do

zastosowanych w omawianych kohortach terapii pierwszej linii od 2,4% u leczonych ENZ do 3,7% i 4,5% u leczonych AA, odpowiednio w sekwencjach ENZ→DOC, AA→Ra-223 i AA→DOC. Częstość przerywania leczenia z powodu toksyczności Ra223, zastosowanego w drugiej linii leczenia, po AA, nie odbiegała od częstości przerywania leczenia NHA w 1. linii – leczenie Ra-223 z analizowanego powodu przerwało 4,3% chorych w kohorcie AA→Ra-223. W kohortach leczonych w 2. linii CTH odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie DOC z powodu toksyczności były wyraźnie wyższe – 18,4% i 13,9%, odpowiednio w kohortach AA→DOC i ENZ→DOC.

Wnioski

Chorzy z mCRPC i przerzutami do kości obciążeni są zwiększonym, w porównaniu do większości grup chorych z rakiem gruczołu krokowego, ryzykiem zgonu oraz doświadczają całego spektrum uciążliwych objawów choroby, w tym nasilonych dolegliwości bólowych powodujących pogorszenie jakości życia. Aktualna sytuacja, w której wydłużająca życie terapia radioizotopowa dichlorkiem radu-223 (Ra-223; produkt leczniczy Xofigo) nie jest objęta refundacją postawiła pacjentów z objawowymi przerzutami kostnymi mCRPC znacząco obciążonych chorobą.

Z uwagi na sekwencyjność i wieloliniowość leczenia mCRPC przywróceniu finansowania leczenia Ra-223 powinna towarzyszyć modyfikacja zapisów programu w sposób umożliwiający adekwatną personalizację ścieżki leczenia. W odniesieniu do możliwości refundacji terapii Ra-223, obecnie pacjenci z mCRPC i objawowymi przerzutami kostnymi, bez przerzutów trzewnych mieli (przed zaprzestaniem refundacji) dostęp do leczenia tym radioizotopem

wyłącznie w przypadku uprzedniego zastosowania co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż ADT, czyli CTH i NHA) lub u chorych, u których niemożliwe jest zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (NHA lub CTH). Zapisy te, uzasadnione w sytuacji, w której NHA była stosowana wyłącznie w stadium mCRPC, wymagają aktualizacji do sytuacji obecnej, w której od niedawna możliwa jest refundacja NHA w leczeniu mHSPC/nmCRPC. W połączeniu z zakazem sekwencyjnego stosowania NHA wspomniane, nieadekwatne do aktualnej sytuacji zapisy, stwarzały sytuację, w której zastosowanie NHA we wcześniejszych stadiach choroby powodowało zablokowanie możliwości późniejszego skorzystania z terapii Ra-223 – jednej z opcji o udowodnionym, korzystnym wpływie na przeżycie całkowite. Zapisy te powinny zostać zmienione, zgodnie z aktualną, wnioskowaną propozycją programu. Polscy eksperci kliniczni podkreślają potrzebę dalszej ewolucji programu lekowego oraz uelastycznienia zasad i kryteriów włączenia pacjentów do leczenia, które są często zero-jedynkowe, wykluczające część chorych, która mogłaby odnieść korzyść z terapii. Jedną z kluczowych rekomendacji klinicystów jest stała aktualizacja kryteriów włączania pacjentów do programu, w celu umożliwienia terapii chorym, którzy odniosą korzyści kliniczne z leczenia. W odpowiedzi na zidentyfikowane, niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z mCRPC, przedmiotowy wniosek zakłada poszerzenie populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości uprawnionej do leczenia Ra-223 o podgrupę chorych leczonych uprzednio nowoczesną hormonoterapią w stadium mHSPC oraz możliwość wcześniejszego zastosowania Ra-223 w sekwencji terapii w tych szczególnych sytuacjach klinicznych, w których jest to medycznie uzasadnione.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego potwierdziły, że terapia Ra-223 u pacjentów z mCRPC i przerzutami kostnymi pozwala na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, jak i poprawę jakości życia chorych, względem stosowania najlepszej terapii wspomagającej. Możliwość wiarygodnego porównania wyników leczenia Ra-223 z chemioterapią była ograniczona, niemniej wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, że skuteczność analizowanej terapii radioizotopowej jest co najmniej porównywalna do efektów stosowania docetakselu, przy nie pogorszonej toksyczności. Wyniki badań bez randomizacji, przeprowadzonych w kohortach pacjentów, którzy

w większości otrzymali już uprzednio co najmniej jedną linię chemioterapii, wskazują także, że efektywność Ra-223 nie ustępuje efektom kabazytakselu. Wyniki analizy klinicznej stanowią zatem mocne uzasadnienie wznowienia refundacji terapii Ra-223, z uwzględnieniem proponowanych zmian w zapisach programu lekowego, zwiększających możliwość personalizacji ścieżek leczenia.

**ANALIZA
KLINICZNA**

AE

1 Cel opracowania

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Xofigo (dichlorek radu; Ra-223) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (mCRPC), z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, w progresji po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania, w ramach programu lekowego.

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 o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 08/01/2021*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.4 (*Higgins 2023*).

2.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

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

2.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 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; EU Clinical Trials Register – clinicaltrialsregister.eu*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących spotkań naukowych (data ostatniego wyszukiwania – 16 października 2023 r.):

- *Genitourinary Cancers Symposium* – z lat 2013-2023;
- *European Cancer Congress* – z lat 2011-2013;
- *Congress of European Society for Medical Oncology (ESMO)* – z lat 2012-2023;
- *American Society for Radiation Oncology Annual Meeting* – z lat 2013-2020;
- *Annual European Association of Urology Congress* – z lat 2011-2023;
- *Prostate Cancer World Congress & 14th Australasian Prostate Cancer Conference* – z roku 2013.
- *Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO)* – z lat 2012-2023.

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 zdarzenia 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 strategie wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnej kwerendy przedstawiono w załączniku.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
#1	"radium ra 223 dichloride"[nm] OR "radium 223"[nm] OR "radium 223"[all] OR "ra 223"[all] OR xofigo[tw]
#2	"prostatic neoplasms"[mh] OR "prostate cancer"[all]
#3	metastatic[all] AND ("castration resistant"[all] OR "Androgen Independent"[all] OR "Androgen Resistant"[all] OR "Androgen Insensitive"[all] OR "Hormone Refractory"[all])
#4	#2 AND #3
#5	mCRPC[all]
#6	#4 OR #5
#7	#1 AND #6
#8	docetaxel[nm] OR docetaxel[mh] OR cabazitaxel[nm]
#9	#8 AND #6
#10	randomized controlled trial[pt]
#11	random allocation[mh]
#12	random*[tiab]
#13	controlled[tiab]
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#9 AND #14
#16	#7 OR #15

Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
#1	('radium chloride ra 223'/exp OR 'radium 223'/exp OR 'ra 223' OR 'xofigo'/exp) AND [embase]/lim
#2	('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer'/de) AND [embase]/lim
#3	metastatic AND ('castration resistant' OR 'androgen independent' OR 'androgen resistant' OR 'androgen insensitive' OR 'hormone refractory') AND [embase]/lim
#4	#2 AND #3
#5	mcrpc AND [embase]/lim

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Nr	Kwerendy
#6	#4 OR #5
#7	#1 AND #6
#8	('docetaxel'/exp OR 'cabazitaxel'/exp) AND [embase]/lim
#9	#6 AND #8
#10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim
#11	randomization:de AND [embase]/lim
#12	random*:ab,ti AND [embase]/lim
#13	controlled:ab,ti AND [embase]/lim
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13
#15	#9 AND #14
#16	#7 OR #15

Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
#1	"radium 223" OR "radium 223" OR "ra 223" OR xofigo
#2	[mh "prostatic neoplasms"] OR "prostate cancer"
#3	metastatic AND ("castration resistant" OR "Androgen Independent" OR "Androgen Resistant" OR "Androgen In-sensitive" OR "Hormone Refractory")
#4	#2 AND #3
#5	mCRPC
#6	#4 OR #5
#7	#1 AND #6
#8	docetaxel OR [mh "docetaxel"] OR cabazitaxel in Trials
#9	#8 AND #6 in Trials
#10	#7 OR #9

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 23.10.2023 roku.

2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

W celu identyfikacji najlepszych dostępnych dowodów naukowych, pozwalających na ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej, przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne pierwotnych badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria PICOS. Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD Xofigo 2024).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Mając na uwadze konieczność dokonania wszechstronnej oceny wnioskowanej technologii medycznej, proces wyszukiwania był prowadzony iteracyjnie, odpowiednio do zakresu dostępnych dowodów naukowych. W pierwszym etapie poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności – prób klinicznych z randomizacją, oceniających odpowiednie porównania w populacji pacjentów ściśle odpowiadającej populacji wnioskowanego programu lekowego. W przypadku nieodnalezienia takich badań kryteria włączenia poszerzano, dopuszczając określone odstępstwa od pierwotnych kryteriów: włączenie badań RCT w populacji pacjentów niespełniających wszystkich kryteriów kwalifikacji do programu pod względem wcześniejszego leczenia, liczby i charakteru przerzutów odległych lub stanu sprawności; przeprowadzenie porównania pośredniego na podstawie badań RCT; włączenie badań bez randomizacji zawierających poszukiwane porównania – w populacji spełniającej kluczowe kryteria włączenia, a w przypadku nieodnalezienia takich badań – z dopuszczeniem określonych odstępstw.

Ponadto dopuszczono wyjściowo szersze kryteria włączenia wobec badań obserwacyjnych, prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej – badania tego typu nie obejmują na ogół ściśle sprecyzowanych kryteriów demograficzno-klinicznych, analizując kohorty chorych leczonych daną terapią w rzeczywistej praktyce, w oparciu o kryteria rejestracyjne w danym kraju/regionie, wobec czego wprowadzenie nadmiernie rygorystycznych kryteriów włączenia prowadziłoby do nadmiernego ograniczenia informacji dotyczących efektywności praktycznej analizowanej terapii.

Ostatecznie przyjęte kryteria włączenia do przeglądu, z uwzględnieniem pierwotnych kryteriów odpowiadających zapisom programu oraz klauzul poszerzających zakres dowodów naukowych w związku z ograniczeniami dostępności badań ściśle odpowiadających wspomnianym zapisom, zaprezentowano w tabeli na kolejnej stronie.

Tabela 4. Kryteria PICOS zastosowane w selekcji badań pierwotnych.

Kryteria selekcji	
Populacja (P. z ang. <i>Population</i>)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> dorośli (wiek ≥ 18 lat) [dopuszczono badania obserwacyjne, w których w kryteriach włączenia nie sprecyzowano wieku] histologiczne rozpoznanie raka gruczołowego stercza [dopuszczono badania obserwacyjne, w których w kryteriach włączenia nie sprecyzowano typu histologicznego nowotworu] stadium oporności na kastrację z przerzutami (mCRPC) stan sprawności 0-2 według ECOG [dopuszczono badania obserwacyjne, w których w kryteriach włączenia nie sprecyzowano tego kryterium] progresja po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) [NHA] i chemioterapii [CTH] albo brak możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania [dopuszczono: (1) niewielki (<10%) udział w populacji badania pacjentów nieprzeleczonych NHA; (2) badania RCT przeprowadzone w populacji wyłącznie po klasycznej hormonoterapii [ADT] lub mieszanej, w której NHA stosowała tylko część pacjentów†, w tym – badania dla komparatorów do porównania pośredniego; (3) badania, w których pacjenci nie otrzymali wcześniejszej CTH (ze względu na brak możliwości lub medycznego uzasadnienia jej zastosowania)] potwierdzenie w badaniu scyntygraficznym obecności co najmniej 6 przerzutów do kości [zgodnie z zapisami obecnego, jak i wnioskowanego programu w szczególnych przypadkach lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5, jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą pozytywnego działania tej terapii po ocenie stanu kości oraz ocenie ryzyka złamań – w związku z tym dopuszczano badania z kryteriami włączenia zawierającymi analogiczną klauzulę; dopuszczono badania obserwacyjne, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały kryterium liczby przerzutów do kości; dopuszczono badania RCT, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały kryterium liczby przerzutów do kości (poszukiwano danych dla podgrup); w porównaniu pośrednim dopuszczono badania dla komparatorów (chemioterapii), w przypadku których kryteria włączenia nie precyzowały konieczności wystąpienia przerzutów do kości‡ (poszukiwano danych dla podgrup)] nieobecność przerzutów do narządów wewnętrznych z wyjątkiem przerzutów do węzłów chłonnych o wymiarze mniejszym lub równym 3 cm w osi krótkiej [dopuszczono badania obserwacyjne, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały tego kryterium] bóle kostne, wymagające stałego stosowania leków przeciwbólowych, w sposób zgodny z zasadami postępowania w leczeniu bólu pochodzenia nowotworowego lub paliatywnej radioterapii, która została przeprowadzona w okresie nie więcej niż 12 tygodni przed zakwalifikowaniem do leczenia dichlorkiem radu-223 [dopuszczono badania obserwacyjne, w przypadku których kryteria włączenia nie obejmowały tego kryterium]
Kryt. wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> rak gruczołu krokowego w stadium mHSPC (hormonowrażliwy) rak gruczołu krokowego w stadium nmCRPC (bez przerzutów odległych) badania bez randomizacji, do których włączono >10% chorych nieprzeleczonych NHA
Interwencja (I. z ang. <i>Intervention</i>)	
Komparatory (C. z ang. <i>Comparison</i>)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Ra-223** \pm BSC/placebo CTH – kabazytakselem (CAB), pod warunkiem wcześniejszego zastosowania docetakselu najlepsza standardowa opieka/leczenie objawowe (BSC)/placebo CTH – docetaksel (DOC)
<p>W przypadku braku badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie z ww. komparatorami zaplanowano podjęcie próby wykonanie porównania pośredniego na podstawie dostępnych prób z randomizacją, oceniających komparatory, dla których nie odnaleziono RCT z porównaniem <i>head-to-head</i>.</p> <p>W przypadku braku badań RCT umożliwiających bezpośrednie porównanie z ww. komparatorami dopuszczano ponadto włączenie badań z grupą kontrolną, spełniających kryteria:</p>	

Kryteria selekcji	
	<ul style="list-style-type: none"> • Sekwencja terapii z udziałem Ra-223** w dowolnej linii leczenia • Sekwencja terapii bez udziału Ra-223**, z istotnym (≥50% pacjentów) udziałem CTH i/lub BSC
Kryt. wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie Ra-223 niezgodnie z aktualną ChPL Xofigo# – schematy eksperymentalne • Leczenie skojarzone Ra-223 z NHA [dopuszczono badania bez randomizacji, w których takie skojarzenie zastosowano u <50% pacjentów] • NHA • Sekwencja terapii stosowanych w rzeczywistej praktyce klinicznej, z których większość stanowiła NHA
Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O. z ang. Outcomes)	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność kliniczna: <ul style="list-style-type: none"> ○ przeżycie całkowite (OS) / zgon bez względu na przyczynę ○ zgon z powodu raka gruczołu krokowego – czas do wystąpienia zdarzenia ○ przeżycie wolne od radiograficznej progresji choroby – przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ○ progresja choroby – przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ○ zdarzenia związanego z układem kostnym (SRE) – przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ○ objawowe zdarzenia związane z układem kostnym (SSE) – przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia, czas do wystąpienia kolejnego zdarzenia ○ progresja biochemiczna (PSA, ALP) ○ progresja objawów choroby ○ odpowiedź na leczenie (ORR) ○ hospitalizacja, inne wizyty medyczne ○ jakość życia ○ nasilenie dolegliwości bólowych, zużycie leków przeciwbólowych ○ inne punkty końcowe zorientowane na pacjenta (PROs) ○ otrzymanie kolejnej linii aktywnego leczenia (wydłużającego życie) ○ otrzymanie pełnego kursu Ra-223 / przedwczesne przerwanie leczenia Ra-223 • bezpieczeństwo
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • farmakokinetyka/farmakodynamika leku • parametry oceniane wyłącznie w celach eksploracyjnych, o nieustalonym znaczeniu klinicznym, nie odnoszące się do żadnego z predefiniowanych obszarów oceny (skuteczności klinicznej ani bezpieczeństwa) • wykluczano badania bez randomizacji, w których nie oceniono żadnego punktu końcowego skuteczności istotnego klinicznie (OS, PFS, SRE, SSE – ocenianych jako przeżycie bez zdarzenia lub czas do wystąpienia zdarzenia) • wykluczano publikacje zawierające wyniki dla punktów końcowych odpowiadających pod względem definicji wynikom poszukiwanym, które jednak nie zostały przedstawione dla poszukiwanych populacji/podgrup (dostępne były wyłącznie w populacji lub podgrupach niespełniających kryteriów włączenia)
Rodzaj badań (S. z ang. Study design)	
Kryteria włączenia:	<ul style="list-style-type: none"> • badania oceniające Ra-223: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną, badania bez randomizacji z grupą kontrolną (kliniczne – w tym pragmatyczne i postmarketingowe; obserwacyjne – w tym na podstawie rejestrów), opublikowane w formie pełnotekstowej oraz inne materiały (doniesienia konferencyjne, dokumenty rejestracyjne) prezentujące dodatkowe lub uaktualnione wyniki poszukiwanych punktów końcowych dla badań z randomizacją opublikowanych pełnotekstowo i spełniających pozostałe kryteria selekcji • badania oceniające komparatory do porównania pośredniego: badania kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną opublikowane w formie pełnotekstowej • nie zastosowano ograniczeń czasowych, włączano publikacje w języku polskim lub angielskim

Kryteria selekcji

- Kryteria wykluczenia**
- opracowania wtórne
 - badania bez właściwej grupy kontrolnej
 - badania wczesnej (I) fazy
 - badania *in vitro*, badania na zwierzętach
 - analizy ekonomiczne, badania kosztów
 - opisy przypadków, serie przypadków
 - badania nieopublikowane w formie pełnotekstowej

- * dawkowany zgodnie z aktualną ChPL Xofigo; dopuszczano włączenie badań oceniających lek Xofigo podawany w dawce 50 kBq/kg masy ciała, z uwagi na fakt, iż dawkowanie to było obowiązującym do 2015 r. [szczegółowe wyjaśnienia – patrz: *APD Xofigo 2024*]
- † nie odnaleziono żadnych badań RCT, oceniających zdefiniowaną interwencję względem poszukiwanych komparatorów, w populacji pacjentów z mCRPC uprzednio leczonych NHA;
- ‡ w selekcji badań do porównani pośredniego nie odnaleziono żadnych badań oceniających komparatory w populacji mCRPC, obejmujących wyłącznie pacjentów z przerzutami do kości;
- # z uwagi na zmiany wprowadzane we wskazaniu rejestracyjnym leku Xofigo przez EMA po pierwotnym dopuszczeniu do obrotu, jak również różnice pomiędzy warunkami rejestracji Xofigo pomiędzy UE a innymi krajami, w tym USA, dopuszczono włączenie badań, z których nie wykluczano pacjentów, u których Ra-223 stosowano niezgodnie z obecną ChPL Xofigo obecnie obowiązującą w UE w odniesieniu do linii stosowania Ra-223 (w tym wymaganych wcześniejszych terapii) i/lub jednoczesnego stosowania NHA [szczegółowe wyjaśnienia – patrz: *APD Xofigo 2024*].

Nie zastosowano ograniczeń czasowych. Włączano publikacje w języku polskim lub angielskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu PRISMA (*Page 2021*).

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 AOTMiT:

- *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)*;
- Embase;
- MEDLINE przez Pubmed.

2.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Ponieważ w strategii wyszukiwania badań nie zastosowano słów kluczowych ograniczających wyszukiwanie pod względem rodzaju badania, objęła ona również opracowania wtórne, w związku z czym nie przygotowano osobnej strategii dla takich opracowań.

2.1.6 Kryteria włączenia i wykluczenia opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne (PS) dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa leku Xofigo, 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*).

Poszukiwano przeglądów systematycznych, zawierających co najmniej jedno z poniższych:

- porównanie Ra-223 w monoterapii z najlepszą dostępną opieką medyczną (BSC) na etapie mCRPC po wcześniejszej hormonoterapii (ADT lub NHA);
- lub porównanie Ra-223 w monoterapii z chemioterapią na etapie mCRPC po wcześniejszej hormonoterapii (ADT lub NHA).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR (skala AMSTAR 2, opisana w publikacji *Shea 2017*), której szczegółowy opis przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (*Liberati 2009, Moher 2009*).

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). 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 postmarketingowych, które oceniały leczenie dichlorkiem radu w populacji pacjentów z mCRPC. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

2.3 Analiza jakościowa oraz ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (Ł.K. i P.K. – badania z randomizacją; A.P. i K.W. – badania bez randomizacji) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji,

interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.).

2.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (Ł.K. i P.K. – badania z randomizacją; A.P. i K.W. – badania bez randomizacji), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M.K.) do uzyskania konsensusu.

W ocenie jakości badań z randomizacją (RCT) 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*). Przeprowadzono także ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (*bias*) w RCT za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (ROB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 6.1 (*Sterne 2019, Higgins 2023*). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną.

Badania z grupą kontrolną bez randomizacji oceniano za pomocą kwestionariusza NOS (*Wells 2015, Niewada 2011*), a badania jednoramienne/pojedyncze kohorty – w skali NICE (*NICE 2015*).

Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT (*AOTMiT 2016*).

2.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a także parametr bezwzględny – różnicę ryzyka (RD). W przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku, przedstawiano również parametry NNT/NNH. Ze względu na wielokrotne testowanie hipotezy testami dla parametrów względnych i bezwzględnych, w niektórych skrajnych przypadkach możliwe jest wystąpienie różnic w interpretacji statystycznej wyników – dlatego efekt uznawano za istotny jedynie w przypadku, gdy oba te parametry uzyskiwały istotność statystyczną. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich zmian względem wartości wyjściowych (MD). Dane typu czas do zdarzenia oceniano z kolei za pomocą hazardu względnego (HR).

Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (*Higgins 2023*). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. Wszystkie obliczenia metaanaliz wykonano za

pomocą pakietu statystycznego StatsDirect Statistical Software v. 3.3.6 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK), z wyłączoną opcją dokładnych przedziałów ufności – prezentując wartości zgodne z ogólnie przyjętymi metodami statystycznymi w wytycznych *Cochrane Collaboration (Higgins 2023)*.

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wartości analizowanej tablicy 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*).

Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą Buchera. Metoda Buchera (*Bucher 1997, Edwards 2009*) 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. W obliczeniach przyjmuje się, że jeżeli 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 względy 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, Glenny 2005, Gartlehner 2008*).

3 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

Ogółem w ramach przeprowadzonej strategii wyszukiwania zidentyfikowano 837 opracowań wtórnych, które oceniano pod kątem kryteriów przyjętych dla przeglądów systematycznych włączanych do niniejszej analizy. Do analizy w pełnym tekście włączono 52 opracowania wtórne – poszukiwano w niej przeglądów systematycznych, które umożliwiłyby ocenę:

1. porównania Ra-223 w monoterapii z najlepszą dostępną opieką medyczną (BSC) na etapie mCRPC po wcześniejszej hormonoterapii (ADT lub NHA);
2. lub porównania Ra-223 w monoterapii z chemioterapią na etapie mCRPC po wcześniejszej hormonoterapii (ADT lub NHA).

W przypadku pierwszego porównania włączono 19 przeglądów systematycznych (*CADTH 2016, Denunzio 2018, Dinh 2016, Didarevic 2020, Gartrell 2015, Hatano 2023, Kretschmer 2021, McGann 2015, Nuhn 2019, Nussbaum 2016, Oudard 2016, Poorthuis 2017, Sartor 2014a, Seal 2013, Shirley 2014, Terrisse 2020, Tunio 2015, Yanagisawa 2023, Zustovich 2016*), w których dane na temat Ra-223 z PBO pochodzą w większości z próby *ALSYMPCA*, którą bardzo dokładnie opisano w przedłożonym raporcie. Z tego względu nie zaprezentowano ich szczegółowo, gdyż ich wyniki dotyczące wspomnianego badania byłyby powieleniem opisu wykonanego przez autorów raportu. Celem większości z tych opracowań była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Ra-223 lub ogólnie terapii stosowanych konkretnie w mCRPC lub w różnych rodzajach raka gruczołu krokowego, w tym mCRPC.

Szerzej opisano natomiast 3 włączone w ramach drugiego poszukiwanego porównania przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, w których zaprezentowano informacje pozwalające na uzyskanie danych na temat pośredniego porównania Ra-223 z chemioterapią w ramach wykonanych metaanaliz sieciowych: *Chen 2021* (z kabazytakselem), *McCool 2018* (z docetakselem) i *Tassinari 2018* (z kabazytakselem). W opracowaniach *Chen 2021* i *McCool 2018* podano także informacje na temat porównania Ra-223 z BSC.

Wszystkie włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej w niniejszym raporcie strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia niniejszego raportu, a nie zostałyby do niego włączone.

Ocenę jakości metodologicznej opracowań *Chen 2021, McCool 2018* i *Tassinari 2018*, zawierających metaanalizy sieciowe, wykonano przy pomocy narzędzia AMSTAR 2. Analizie poddano 16 pozycji zawartych

w kwestionariuszu z wyszczególnieniem następujących domen, uznanych przez autorów narzędzia jako kluczowe:

- realizacja PS na podstawie wcześniej sformułowanego pisemnego protokołu;
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych;
- uzasadnienie wykluczenia odnalezionych publikacji, które analizowano w pełnym tekście;
- właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy;
- wykonanie oceny ryzyka wystąpienia błędów systematycznych (RoB) w każdym z włączonych badań pierwotnych;
- uwzględnienie oceny RoB przy interpretacji wyników przeglądu;
- ocena wpływu ryzyka wystąpienia błędu publikacji przy interpretacji wyników metaanalizy (dotyczy przeglądów z metaanalizą).

Informacje dotyczące kluczowych domen w przeglądach systematycznych z metaanalizą, zestawiono w poniższej tabeli. Kompletny zestaw 16 pytań narzędzia AMSTAR 2, które zostały uwzględnione w ocenie włączonych przeglądów, znajduje się na końcu niniejszego opisu.

Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów *McCool 2018* i *Tassinari 2018*, które zawierają metaanalizy sieciowe.

<i>Chen 2021</i>	<i>McCool 2018</i>	<i>Tassinari 2018</i>
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
SPEŁNIONO CZĘŚCIOWO	SPEŁNIONO CZĘŚCIOWO	SPEŁNIONO CZĘŚCIOWO
przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> do 15 czerwca 2021 r.	przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, PubMed, EMBASE, <i>Web of Science</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , DARE, <i>Health Technology Assessment Database</i> , <i>ClinicalTrials.gov</i> , <i>International Clinical Trials Registry Platform</i> , <i>metaRegister of Controlled Trials</i> , <i>NHS Economic Evaluation Database</i> , <i>Health Economic Evaluation Database</i> , <i>EconLit</i> , <i>Cost-effectiveness Analysis Registry</i> , <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i> , <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> , <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> , FDA, EMA oraz dodatkowo Konferencje: ASCO-GU, AUA, EAU, ESMO, ECCO,	przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CRISP i <i>Cochrane Systematic Reviews Databases</i> w okresie od stycznia 2000 r. do lutego 2018 r.; dodatkowo przeszukano <i>The Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library</i> i <i>The National Cancer Institute Database of Clinical Trials</i> ; nie zastosowano ograniczeń językowych

<i>Chen 2021</i>	<i>McCool 2018</i>	<i>Tassinari 2018</i>
ISOQOL i ISPOR w dniach 20, 22, 23 i 24 października 2014 r.; uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim		
Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań ocenianych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Ocena RoB w każdym z włączonych do PS badań pierwotnych, związanych w szczególności z: <u>dla badań RCT</u> zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem, <u>dla badań bez randomizacji</u> czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby [pyt. 9]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ² .	W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ² .	SPEŁNIONO
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Jakość włączonych w niniejszym raporcie przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową uznano za niską w przypadku opracowań *Chen 2021* i *McCool 2018* i za krytycznie niską dla opracowania *Tassinari 2018*.

W przeglądzie *McCool 2018* wykazano, że u pacjentów z mCRPC bez wcześniejszej chemioterapii nie ma istotnych różnic w ocenie OS między Ra-223 (w ramach przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wyróżniono wspólną grupę *PBO/najlepszej dostępnej opieki/kortykosteroidów*, co jest założeniem prawidłowym), a docetakselem stosowanym co trzy tygodnie, HR = 0,91 (95% CrI: 0,68; 1,22), choć wyniki wskazują liczbowo na korzyść Ra-223. Z kolei w przeglądzie *Tassinari 2018* dowiedziono, że u chorych z mCRPC po wcześniejszym docetakselu nie ma znamienych różnic w ocenie tak OS, jak i progresji PSA między Ra-223, a kabazytakselem, odpowiednio HR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) i HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,09), z tym, że w ramach wykonanej metaanalizy sieciowej obrano jako wspólny komparator grupę, w której przyjęto równoważność PBO i mitoksantronu, co wydaje się założeniem nieprawidłowym.

Podobne założenie przyjęto także w przeglądzie *Chen 2021*, w którym otrzymane rezultaty również wskazywały na brak istotnych różnic między Ra-223, a CAB w ocenie OS i ciężkich AEs, odpowiednio HR = 1,01 (95% CrI: 0,75; 1,37) i OR = 0,58 (95% CrI: 0,20; 1,69), u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetakselem. Natomiast biorąc pod uwagę porównanie Ra-223 z BSC na podstawie wykonanej metaanalizy sieciowej, zarówno w PS *Chen 2021*, jak i *McCool 2018* wykazano istotne różnice na korzyść radiofarmaceutyku w ocenie OS, odpowiednio: HR = 0,71 (95% CrI: 0,56; 0,90) i HR = 0,70 (95% CrI: 0,59; 0,84).

Szczegółową charakterystykę oraz główne wyniki przeglądów *Chen 2021*, *McCool 2018* i *Tassinari 2018* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową: *Chen 2021, McCool 2018 i Tassinari 2018.*

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które umożliwiły zestawienie Ra-223 z chemioterapią	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>Chen 2021</p> <p><u>Cel:</u> porównanie skuteczności octanu abirateronu, enzalutamidu, kabazytakselu i Ra-223 w leczeniu pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> grant <i>National Natural Science Foundation of China</i> (NSFC 81974398 i 81902577), oraz "1.3.5 project for disciplines of excellence, West China Hospital, Sichuan University"</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową; przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> do 15 czerwca 2021 r. ▪ Interwencja: octan abirateronu, enzalamid, kabazytaksel i Ra-223 w porównaniu do BSC lub innego aktywnego leczenia ▪ Populacja: chorzy z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem ▪ Punkty końcowe: dotyczące przeżycia i oceny bezpieczeństwa ▪ Rodzaj badań: badania RCT; wykluczano opracowania wtórne, kohortowe, protokoły badań, opisy przypadków, abstrakty i badania dotyczące ustalania dawki <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena AMSTAR 2: niska 	<p>ALSYMPCA (publikacja <i>Parker 2013</i>) i <i>TROPIC</i> (publikacja <i>De Bono 2010</i>)</p>	<p>Ra-223 vs CAB – wynik metaanalizy sieciowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 1,01 (95% CrI: 0,75; 1,37), NS* ▪ SEAs: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,58 (95% CrI: 0,20; 1,69), NS* <p>Ra-223 vs BSC – wynik metaanalizy sieciowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,71 (95% CrI: 0,56; 0,90), IS ▪ SEAs: <ul style="list-style-type: none"> ○ OR = 0,58 (95% CrI: 0,20; 1,68), NS 	<p>Nie wykazano znamienych różnic w ocenie OS i SEAs między Ra-223, a CAB.</p> <p>W przypadku porównania Ra-223 z BSC znamienne różnice na korzyść pierwszego dotyczyły oceny OS, a w przypadku analizy SAEs nie odnotowano istotnych różnic między tymi grupami.</p>
<p>McCool 2018</p> <p><u>Cel:</u> ocena efektywności enzalutamidu w porównaniu do innych terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z bezobjawowym lub z łagodnie objawowym mCRPC, którzy</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową; przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, PubMed, EMBASE, <i>Web of Science</i>, <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>, DARE, <i>Health Technology Assessment Database</i>, <i>ClinicalTrials.gov</i>, <i>International Clinical Trials Registry Platform</i>, 	<p>ALSYMPCA (publikacja <i>Parker 2013</i>), <i>TIPC</i> (publikacja <i>Fosså 2007</i>) i <i>TAX 327</i> (publikacja <i>Tannock 2004</i>)</p>	<p>Ra-223 vs DOC_{q3w} – wynik metaanalizy sieciowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,91 (95% CrI: 0,68; 1,22), NS <p>Ra-223 vs PBO/BSC/CS – wynik metaanalizy sieciowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,70 (95% CrI: 0,59; 0,84), NS 	<p>Nie wykazano znamienych różnic w ocenie OS między Ra-223, a DOC podawanym co 3 tygodnie.</p> <p>W przypadku porównania Ra-223 z PBO/BSC/CS wykazano znamienne różnice na korzyść pierwszego w ocenie OS.</p>

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które umożliwiły zestawienie Ra-223 z chemioterapią	Najważniejsze wyniki	Wnioski
<p>nie otrzymywali wcześniej chemioterapii</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: nie przedstawiono informacji</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: nie przedstawiono informacji</p>	<p><i>metaRegister of Controlled Trials, NHS Economic Evaluation Database, Health Economic Evaluation Database, EconLit, Cost-effectiveness Analysis Registry, Agency for Healthcare Research and Quality, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, FDA, EMA</i> oraz dodatkowo Konferencje: ASCO-GU, AUA, EAU, ESMO, ECCO, ISOQOL i ISPOR w dniach 20, 22, 23 i 24 października 2014 r.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interwencja: enzalutamid, abirateron + prednizon, Ra-223, sipuleucel-T lub docetaksel w porównaniu z innymi tymi interwencjami, PBO lub jednym z następujących: BSC, prednizon, bikalutamid, flutamid, nilutamid, octan cyproteronu lub octan megestrolu ▪ Populacja: dorośli chorzy (wiek ≥ 18 lat) z bezobjawowym lub łagodnie objawowym mCRPC (np. progresja choroby pomimo stężenia kastracyjnego ≤ 50 ng/dl); wykluczano próby, w których populację opisano jako „<i>hormone-sensitive</i>” lub „<i>castration-sensitive</i>” ▪ Punkty końcowe: OS, PFS, radiologiczne PFS, ocena odpowiedzi, w tym odpowiedź PSA, czas do rozpoczęcia cytotoksycznej CTH, czas do terapii przeciwnowotworowej (cytotoksycznej lub hormonalnej), SRE, jakość życia, w tym czas do progresji bólu, czas do zwiększenia dawki środków przeciwbólowych, czas 			

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które umożliwiły zestawienie Ra-223 z chemioterapią	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>do obniżenia sprawności oraz czas do progresji PSA i czas do pogorszenia jakości życia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rodzaj badań: badania RCT opublikowane w języku angielskim <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena AMSTAR 2: niska 			
<p>Tassinari 2018</p> <p><u>Cel:</u> porównanie skuteczności octanu abirateronu, enzalutamidu, kabazytakselu i Ra-223 w leczeniu pacjentów z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy nie zgłosili potencjalnego konfliktu interesów</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie przedstawiono informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową; przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CRISP i <i>Cochrane Systematic Reviews Databases</i> w okresie od stycznia 2000 r. do lutego 2018 r.; dodatkowo przeszukano <i>The Central Registry of Controlled Trials of the Cochrane Library</i> i <i>The National Cancer Institute Database of Clinical Trials</i>; nie zastosowano ograniczeń językowych ▪ Interwencja: octan abirateronu, enzalamid, kabazytaksel i Ra-223, porównywane z jakąkolwiek inną terapią ▪ Populacja: chorzy z mCRPC po niepowodzeniu terapii docetakselem ▪ Punkty końcowe: OS i czas do progresji PSA (w tym w wybranych podgrupach chorych) ▪ Rodzaj badań: badania RCT; wykluczano badania z randomizacją II fazy, porównujące interwencje z danymi historycznymi lub literaturowymi, bez szczegółowego opisu procesu randomizacji, włączonych pacjentów, stosowanych terapii oraz 	<p>ALSYMPCA (publikacja <i>Parker 2013</i>) i TROPIC (publikacja <i>De Bono 2010</i>)</p>	<p>Ra-223 vs CAB – wynik metaanalizy sieciowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ OS – populacja ogólna: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28), NS* ▪ OS – podgrupa ECOG 0-1: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,51 (95% CI: 0,77; 1,30), NS* ▪ OS – podgrupa ECOG 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 1,01 (95% CI: 0,49; 2,09), NS* ▪ Progresja PSA: <ul style="list-style-type: none"> ○ HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,09), NS* 	<p>Nie wykazano znamienych różnic w ocenie OS i progresji PSA między Ra-223, a CAB.</p>

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Nazwa przeglądu; Cel i Źródło finansowania	Metodyka przeglądu	Włączone badania, które umożliwiły zestawienie Ra-223 z chemioterapią	Najważniejsze wyniki	Wnioski
	<p>odpowiedniej oceny klinicznej głównych wyników</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ocena AMSTAR 2: krytycznie niska 			

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

4 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego 23 października 2023 r. wyszukiwania w 3 bazach danych uzyskano łącznie 4398 trafień: 990 w Pubmed, 2301 w Embase i 1107 w Cochrane Library. Wśród nich zidentyfikowano 1331 duplikatów.

Analiza tytułów i streszczeń objęła 3067 pozycji, spośród których 2936 rekordów wykluczono na tym etapie – 85 było opublikowanych w języku innym niż polski i angielski, 1011 nie odnosiło się do artykułów pełnotekstowych, a 837 prezentowało opracowania wtórne lub pogładowe. W 570 przypadkach rekordy dotyczyły badań pierwotnych o nieodpowiedniej metodyce, 221 oceniało niewłaściwą interwencję, 104 – badań z niewłaściwym komparatorem, 61 dotyczyło badań przeprowadzonych w populacjach pacjentów innych niż poszukiwana, a 47 wykluczono z uwagi na brak oceny poszukiwanych punktów końcowych (w tym: wyników w poszukiwanych podgrupach pacjentów). Do analizy pełnych tekstów kwalifikowano badania pierwotne oceniające terapię Ra-223, jak również badania kliniczne z randomizacją oceniające terapie zdefiniowane jako komparatory – w celu doboru badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego.

Do analizy w pełnym tekście zakwalifikowano 131 publikacji, spośród których 116 nie spełniło przyjętych kryteriów włączenia. W pierwszym etapie selekcji pełnych tekstów nie zidentyfikowano żadnego badania klinicznego bezpośrednio porównującego ocenianą terapię Ra-223 z kabazytakselem ani docetakselem, wobec czego ostateczna selekcja obejmuje także analizę pełnych tekstów prac oceniających wymienione chemioterapie, wytypowanych do porównania pośredniego. Wśród wykluczonych publikacji 14 przedstawiało badania o nieodpowiedniej metodyce, w 69 prezentowano badania przeprowadzone w nieodpowiedniej populacji, w 7 ocenianą interwencję stanowiła terapia inna niż poszukiwana, a w 20 opisano badania nieposiadające właściwej grupy kontrolnej; w 6 pracach nie oceniano poszukiwanych punktów końcowych.

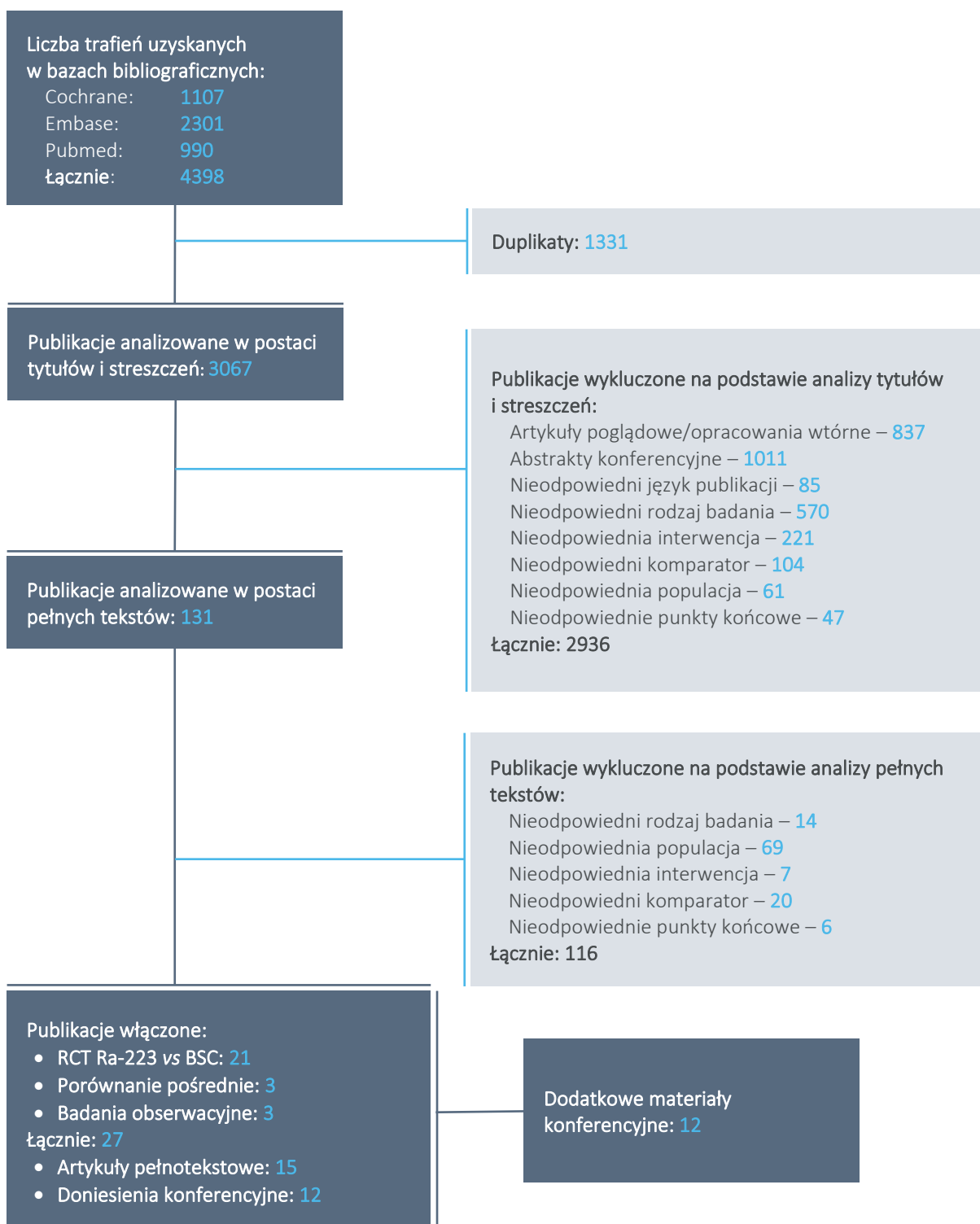
W wyniku opisanego wyżej procesu selekcji wyłoniono 15 pełnotekstowych publikacji spełniających przyjęte kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających przyjęte kryteria w wyniku weryfikacji list referencyjnych publikacji włączonych do przeglądu badań wtórnych ani prac, które spełniły kryteria włączenia do badań pierwotnych, jak również w wyniku przeglądu rejestrów badań klinicznych i doniesień konferencyjnych. W dodatkowym wyszukiwaniu materiałów konferencyjnych, przeprowadzonym w celu identyfikacji danych uzupełniających opublikowane pełnotekstowo

wyniki badania RCT oceniającego Ra-223, odnaleziono ponadto 12 doniesień konferencyjnych spełniających przyjęte kryteria włączenia. Łącznie kryteria włączenia do analizy spełniło 27 publikacji źródłowych, z czego 21 prezentowało wyniki badania RCT oceniającego Ra-223 w porównaniu z BSC, 3 – wyniki badań bez randomizacji oceniających Ra-223 (z których wszystkie stanowiły badania obserwacyjne), a pozostałe 3 publikacje prezentowały wyniki badań RCT, które umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego z docetakselem.

Szczegółową listę publikacji analizowanych w pełnym tekście – włączonych oraz wykluczonych z przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z przyczynami wykluczenia, przedstawiono w załączniku.

Wyniki selekcji publikacji na kolejnych etapach analizy przedstawiono na diagramie.

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych.



Publikacje włączone do przeglądu systematycznego prezentowały wyniki 6 następujących badań pierwotnych:

- 1) badania RCT oceniające Ra-223 względem DOC, CAB lub BSC w populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości (BM) przeleczonych NHA: nie odnaleziono;
- 2) badania RCT oceniające Ra-223 względem DOC, CAB lub BSC w populacji pacjentów z mCRPC i BM – 1 badanie, porównujące Ra-223 vs BSC: *ALSYMPCA*;
- 3) dodatkowe badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego Ra-223 vs DOC: *TIPC, TAX327*;
- 4) badania bez randomizacji, oceniające Ra-223 względem terapii bez Ra-223, z istotnym udziałem CTH – 3 badania obserwacyjne z wyodrębnionymi kohortami leczonymi Ra-223 i bez Ra-223 w populacjach w większości przeleczonych NHA: *Bjartell 2022, Caffo 2021, PRECISE*.

Zestawienie identyfikatorów włączonych badań i publikacji źródłowych przedstawiono w tabeli poniżej. Pełne referencje włączonych publikacji dostępne są w wykazie badań włączonych w załączniku.

Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: badania i publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

Kategoria badań	Nazwy badań	Włączone publikacje
RCT oceniające Ra-223: Ra-223 vs BSC	<i>ALSYMPCA</i>	<i>Hoskin 2014</i>
		<i>Cislo 2015†</i>
		<i>Sartor 2013†</i>
		<i>Nilsson 2016</i>
		<i>Coleman 2013†</i>
		<i>Vogelzang 2013†</i>
		<i>Parker 2013</i>
		<i>Donga 2014†</i>
		<i>Wiechno 2013†</i>
		<i>Parker 2016</i>
<i>Finkelstein 2015†</i>		
<i>Parker 2017</i>		
<i>Heinrich 2014†</i>		
<i>Parker 2018</i>		
<i>Michalski 2013†</i>		
<i>Sartor 2014</i>		
<i>Michalski 2014†</i>		
<i>Sartor 2016</i>		
<i>Nilsson 2013†</i>		
<i>Vogelzang 2017</i>		
<i>Parker 2013a†</i>		
Dodatkowe RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego Ra-223 vs DOC	<i>TIPC</i>	<i>Fosså 2007, Fosså 2008</i>
	<i>TAX327</i>	<i>Tannock 2004</i>
Badania bez randomizacji oceniające Ra-223: Ra-223 vs terapia bez Ra-223 (w większości CTH)	<i>Bjartell 2022</i>	<i>Bjartell 2022</i>
	<i>Caffo 2021</i>	<i>Caffo 2021</i>
	<i>PRECISE</i>	<i>Stattin 2023</i>

† doniesienie konferencyjne

5 Ra-223 versus BSC – badania z randomizacją

5.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedną próbę kliniczną – *ALSYMPCA*. Było to wielośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania Ra-223 (Xofigo) w porównaniu do placebo (PBO) u pacjentów 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.

Badanie opisano w 9 publikacjach: *Parker 2013* – publikacja główna, *Hoskin 2014* – analiza wyników z podziałem na chorych stosujących wcześniej docetaksel lub bez takiej terapii, *Nilsson 2016* – analiza jakości życia, *Parker 2016* – analiza wyników z podziałem na chorych stosujących wyjściowo opioidy lub bez takiego leczenia oraz ocena bezpieczeństwa z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii; *Parker 2017* – ocena wpływu stosowania Ra-223 na hospitalizacje i inne wizyty medyczne chorych, *Parker 2018* – 3-letnia, długookresowa ocena bezpieczeństwa, *Sartor 2014* – szczegółowa ocena zdarzeń związanego z układem kostnym (SRE; ang. *skeletal-related events*), w tym objawowe zdarzenia związane z układem kostnym (SSE; ang. *symptomatic skeletal events*), *Sartor 2016* – analiza chemioterapii stosowanych po Ra-223 i *Vogelzang 2017* – szczegółowa ocena bezpieczeństwa hematologicznego.

Dodatkowo włączono także 12 doniesień konferencyjnych, prezentujących uaktualnione, bardziej szczegółowe bądź dodatkowe dane do badania *ALSYMPCA*: *Cislo 2015*, *Coleman 2013*, *Donga 2014*, *Finkelstein 2015*, *Heinrich 2014*, *Michalski 2013*, *Michalski 2014*, *Nilsson 2013*, *Parker 2013a*, *Sartor 2013*, *Vogelzang 2013* oraz *Wiechno 2013*.

Szczegółowe informacje na temat metodyki zastosowanej w analizowanym badaniu zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania *ALSYMPCA*, Ra-223 vs PBO.

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

[^] wszyscy pacjenci poddani randomizacji; w ocenie niektórych punktów końcowych wykorzystano także analizę PP (*per-protocol*), która obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej 3 dawki leku i nie stwierdzono u nich poważnych naruszeń protokołu;

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;

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

W badaniu *ALSYMPCA* oceniano hipotezę wyższości (*superiority*) Ra-223 nad placebo, zakładając 3-letni okres obserwacji. Badanie było dużą (921 pacjentów – 614 w grupie radiofarmaceutyku i 307 w grupie kontrolnej) 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*.

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 (Ra-223 vs PBO) 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 umożliwiło 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 (*crossover*).

W badaniu *ALSYMPCA* autorzy przedstawili przepływ chorych podczas założonego okresu obserwacji – szczegóły odnośnie odsetka pacjentów na określonych etapach badania zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przepływ chorych w badaniu ALSYMPCA.

Parametr	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 [^]	13 (2%)	5 (2%)	20 ¹ (2%)
Chorzy otrzymujący leczenie [^]	599 (98%)	302 (98%)	901 (98%)
Populacja oceny bezpieczeństwa ^{2^}	600 (98%*)	301 (98%*)	901 (98%*)
Pacjenci, którzy nie weszli do 3-letniego okresu obserwacji ^{^^}	195/600 (33%)	134/301 (45%)	329/901 (37%*)
Pacjenci, którzy weszli do 3-letniego okresu obserwacji ^{^^}	405/600 (68%)	167/301 (55%)	572/901 (63%*)
Pacjenci, u których zakończono obserwację ^{^^}	355/405 (88%)	153/167 (92%)	508/572 (89%*)
Zgon ^{^^}	285 (70%)	105 (63%)	390/572 (68,2%*)
Wycofanie zgody ^{^^}	29 (7%)	7 (4%)	36/572 (6,3%*)
Progresja choroby ^{^^}	14 (3%)	8 (5%)	22/572 (3,8%*)
Utrata z obserwacji ^{^^}	9 (2%)	0 (0%)	9/572 (1,6%*)
Decyzja badacza ^{^^}	6 (1%)	4 (2%)	10/572 (1,7%*)
AEs ^{^^}	3 (1%)	2 (1%)	5/572 (0,9%*)
Inne ^{^^}	8 (2%)	27 (16%)	35/572 (6,1%*)
bd. ^{^^}	1 (<1%)	0 (0%)	1/572 (0,2%*)
Pacjenci, którzy ukończyli 3-letni okres obserwacji ^{^^}	48/405 (12%)	12/167 (7%)	60/572 (10,5%*)

¹ w przypadku dwóch chorych, którzy nie otrzymali terapii, nie było informacji o dokładnej dacie wycofania z badania;

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;

[^] dane z publikacji *Parker 2013*;

^{^^} dan z publikacji *Parker 2018*.

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: 13 (2%) w grupie interwencji oraz 5 (2%) w grupie kontrolnej, a w przypadku 2 (0,2%) pacjentów, którzy nie otrzymali terapii, nie była znana dokładna data wycofania z badania. Zaznaczyć należy, że jeden pacjent przypisany do grupy placebo otrzymał

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

w tygodniu 0 omyłkowo Ra-223 – chory ten został uwzględniony w analizie bezpieczeństwa w grupie interwencji, dlatego populacja bezpieczeństwa liczyła 600 (98%) chorych w grupie interwencji oraz 301 (98%) w grupie placebo. Spośród leczonych chorych, w okresie obserwacji terapię zakończyło ogółem 387 (42%) pacjentów (pacjenci, którzy zakończyli leczenie, ale pozostali pod obserwacją, nie byli uznawani za chorych, którzy przedwcześnie zakończyli badanie); było to 225 (37%) chorych w grupie interwencji oraz 162 (53%) pacjentów w grupie kontrolnej. Natomiast 582 (63%) chorych przedwcześnie zakończyło badanie przed upływem 3-letniego okresu obserwacji – w grupie interwencji było to 370 (60%) pacjentów, natomiast w grupie kontrolnej 212 (69%) chorych. Wśród najczęstszych przyczyn wcześniejszego zakończenia udziału w 3-letnim okresie obserwacji były: zgon (68%), decyzja pacjenta (6%) i progresja choroby (4%). 3-letni okres obserwacji ukończyło 48 (12%) pacjentów z grupy Ra-223 i 12 (7%) chorych z grupy kontrolnej.

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

Tabela 10. 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

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badania *ALSYMPCA* przeprowadzono przy użyciu zalecanego narzędzia *Cochrane Collaboration* – ROB2. Wynik oceny został przedstawiony w tabeli poniżej.

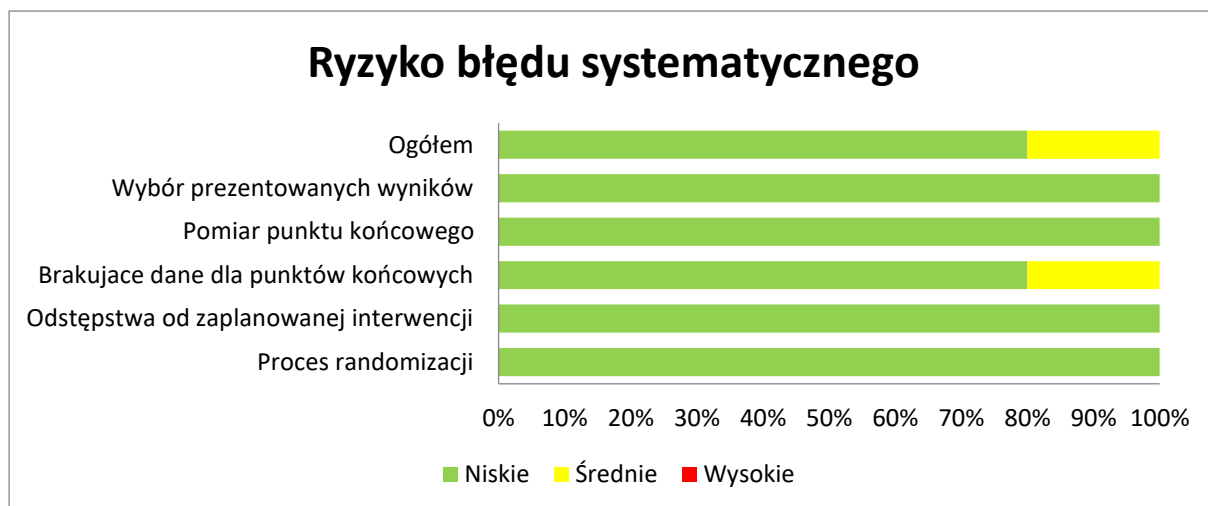
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu *ALSYMPCA* przy użyciu narzędzia *Cochrane Collaboration*.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
OS - analiza <i>interim</i>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Czas do progresji PSA	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
Ocena jakości życia	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Niskie	Średnie
Ocena bezpieczeństwa	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

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 z użyciem IVRS, 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). Analizowane badanie cechowało się właściwą metodyką, w 4 z 5 domen narzędzia ROB2 ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie dla wszystkich wybranych najistotniejszych punktach końcowych. Jedynie w domenie dotyczącej brakujących danych dla punktu końcowego dotyczącego oceny jakości życia ryzyko oceniono na pośrednie ze względu na duży odsetek pacjentów, którzy nie wypełniali kwestionariuszy oceny jakości życia podczas kolejnych ocen. Szczegółową ocenę ryzyka błędu systematycznego badania *ALSYMPCA* w ramach narzędzia ROB2 zamieszczono w załączniku, a podsumowano ją na poniższym wykresie.

Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu *ALSYMPCA*.



5.2 Charakterystyka włączonej populacji

5.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu *ALSYMPCA* uwzględniono dorosłych chorych z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie objawowym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby, u których występowały ≥ 2 przerzuty do kości, bez przerzutów do narządów trzewnych. Pacjenci powinni otrzymywać najlepszą standardową opiekę (BSC), a wcześniej przejść terapię docetakselem albo spełnić warunki braku możliwości zastosowania takiego leczenia, czyli stan zdrowia niepozwalający na leczenie docetakselem, odmowa tej terapii lub brak dostępności docetakselu. Wymagano także określonych wartości badań laboratoryjnych, które szczegółowo zaprezentowano niżej, stopnia sprawności ECOG 0-2, odpowiedniej czynności układu krwiotwórczego, wątroby i nerek oraz przewidywanej długości życia ≥ 6 miesięcy.

Z opisywanego badania wykluczano pacjentów z nowotworowym powiększeniem węzłów chłonnych, większym niż 3 cm wzdłuż krótszej osi, obecnością przerzutów do narządów trzewnych (także w wywiadzie), wrodzonym lub nabytym uciskiem rdzenia kręgowego oraz innym nowotworem złośliwym (z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub powierzchniowego raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości, leczonych w okresie wcześniejszych 5 lat), a także jakimikolwiek poważnymi chorobami, w tym niekontrolowanym zakażeniem czy dysplazją szpiku kostnego. Wśród wcześniejszych terapii, które dyskwalifikowały pacjenta z udziału w próbie wyróżniono: terapię lekiem w fazie badań w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub planowana podczas trwania badania, chemioterapię w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii, radioterapię 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 oraz terapia z użyciem Ra-223.

Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia chorych w analizowanym badaniu podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 12. 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 (wyjściowe stężenie PSA ≥ 5 ng/ml z dwoma kolejnymi zwiększeniami stężenia powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej, pomiary w odstępie co najmniej tygodnia) • ≥ 2 przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym podczas ostatnich 12 tygodni • choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem zewnętrzną radioterapią (EBRT, z ang. <i>external-beam radiation therapy</i>) 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 	<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) w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie • wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego • inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub powierzchownego raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat • jakakolwiek poważna choroba, w tym niekontrolowane zakażenie, niewydolność serca NYHA III lub IV, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy dysplazja szpiku kostnego • niekontrolowane nietrzymanie stolca
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"> • terapia lekiem w fazie badań w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub planowana podczas trwania badania • chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub planowana podczas trwania badania bądź utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii, stosowanej dłużej niż 4 tygodnie (dozwolone było występowanie neuropatii) • radioterapia połowy ciała • radioterapia ogólnoustrojowa stronem-89, samarem-153 lub renem-188 w leczeniu przerzutów do kości w ciągu ostatnich 24 tygodni • 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 • oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy 	-

Kryterium	Włączenie	Wykluczenie
	<ul style="list-style-type: none"> 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.	

5.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe chorych uwzględnionych w badaniu *AL-SYMPCA*. Autorzy zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki kliniczne oraz demograficzne chorych były dobrze zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami. Dane pochodzą głównie z publikacji *Parker 2013*, chyba, że zaznaczono inaczej.

Tabela 13. Ogólna wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu *ALSYMPCA*.

Charakterystyka wyjściowa		Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)
Mediana wieku (zakres) [lata]		71 (49-90)	71 (44-94)
Chorzy w wieku >75 lat; n (%)		171 (28%)	90 (29%)
Pacjenci rasy białej; n (%)		575 (94%)	290 (94%)
Wcześniejsze użycie docetakselu; n (%)	Tak	352 (57%)	174 (57%)
	Nie	262 (43%)	133 (43%)
Wcześniejsze stosowanie opioidów [#] ; n (%)	Tak	345 (56%*)	168 (55%*)
	Nie	269 (44%*)	139 (45%*)
Aktualne użycie bisfosfonianów; n (%)	Tak	250 (41%)	124 (40%)
	Nie	364 (59%)	183 (60%)
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%)
Aktywność fosfatazy alkalicznej; n (%)	<220 [U/l]	348 (57%)	169 (55%)
	≥220 [U/l]	266 (43%)	138 (45%)

Charakterystyka wyjściowa		Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)
Napromienianie z pól zewnętrznych; n (%)	Tak	99 (16%)	48 (16%)
	Nie	515 (84%)	259 (84%)
Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/dl]		12,2 (8,5-15,7)	12,1 (8,5-16,4)
Mediana stężenia albuminy (zakres) [g/l]		40 (24-53)	40 (23-50)
Mediana całkowitej aktywności fosfatazy alkalicznej (zakres) [U/l]		211 (32-6431)	223 (29-4805)
Mediana aktywności dehydrogenazy mleczanowej (zakres) [U/l]		315 (76-2171)	336 (132-3856)
Mediana całkowitej liczby neutrofilii (IQR) $\times 10^9/l^{\wedge}$		5 (3; 6)/N = 600	5 (3; 6)/N = 301
Mediana liczby płytek krwi (IQR) $\times 10^9/l^{\wedge}$		244 (198; 302)/N = 600	240 (189; 313)/N = 301
Mediana stężenia PSA (zakres) [μ g/l]		146 (3,8-6026)	173 (1,5-14500)

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

[^] dane z publikacji *Parker 2018*;

[#] dane z publikacji *Parker 2016*.

W badaniu uwzględniono głównie starszych pacjentów – mediana wieku wyniosła 71 lat, a jego zakres od 44 do 94 lat. Większość chorych (94%) stanowili pacjenci rasy białej. Blisko 60% chorych otrzymywało wcześniej docetaksel, 56% opioidy, 16% miało wcześniej napromienianie z pól zewnętrznych, a 41% 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 44% pacjentów), nieco rzadziej >20 przerzutów (około 31% chorych). Intensywne pochłanianie środka kontrastowego przez układ kostny, świadczące o wielu rozsianych ogniskach przerzutów (tzw. superskan) odnotowano jedynie u 9% chorych. Łącznie więcej niż 6 przerzutów do kości stwierdzono u 85% pacjentów. Aktywność fosfatazy alkalicznej ≥ 220 U/l zaobserwowano u 44% pacjentów. Mediana stężenia hemoglobiny wynosiła 12,1-12,2 g/dl, mediana stężenia albuminy 40 g/l, mediana aktywności dehydrogenazy mleczanowej 315-336 U/l, mediana całkowitej liczby neutrofilii $5 \times 10^9/l$, a mediana liczby płytek krwi $240-244 \times 10^9/l$. Mediana stężenia PSA w grupie Ra-223 wynosiła 146 μ g/l, a w grupie PBO 173 μ g/l.

Dodatkowo w kolejnej tabeli zaprezentowano informacje na temat charakterystyk pacjentów z podziałem na wcześniejszą terapię docetakselem lub jej brak. Badacze zaznaczyli, że większość charakterystyk nie różniła się znacząco między wyodrębnionymi w ten sposób podgrupami, tylko wiek chorych był nieco niższy w podgrupie pacjentów otrzymujących wcześniej DOC (68-69 vs 74 lata), a mediana wyjściowego stężenia PSA była w tej podgrupie wyższa niż u pacjentów bez wcześniejszej terapii docetakselem (199-244 vs 88-98 μ g/l).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu ALSYMPCA z podziałem na wcześniejszą terapię docetakselem lub jej brak.

Charakterystyka wyjściowa [^]	Wcześniejsza terapia docetakselem		Brak wcześniejszej terapii docetakselem		
	Ra-223 (N = 352)	PBO (N = 174)	Ra-223 (N = 262)	PBO (N = 133)	
Mediana wieku (zakres) [lata]	68 (49-84)	69 (44-86)	74 (49-90)	74 (52-94)	
Chorzy w wieku >75 lat; n (%)	57 (16%)	33 (19%)	114 (44%)	57	
Rasa; n (%)	Biała	337 (96%)	167 (96%)	238 (91%)	123 (93%)
	Azjatycka	8 (2%)	4 (2%)	13 (5%)	8 (6%)
	Czarna	4 (1%)	2 (1%)	6 (2%)	1 (1%)
	Hiszpańska	0 (0%)	1 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)
	Inna	3 (1%)	0 (0%)	4 (2%)	1 (1%)
ECOG; n (%)	0	88 (25%)	45 (26%)	77 (29%)	33 (25%)
	1	230 (65%)	101 (58%)	141 (54%)	86 (65%)
	≥2	34 (10%)	27 (16%)	43 (16%)	14 (11%)
	bd.	0 (0%)	1 (1%)	1 (<1%)	0 (0%)
Stopień bólu wg WHO; n (%)	0-1	139 (39%)	73 (42%)	130 (50%)	66 (50%)
	2	76 (22%)	36 (21%)	75 (29%)	42 (32%)
	3	137 (39%)	65 (37%)	57 (22%)	25 (19%)
Rozprzestrzenienie choroby (przerzuty do kości); n (%)	<6 przerzutów	45 (13%)	17 (10%)	55 (21%)	21 (16%)
	6-20 przerzutów	140 (40%)	79 (45%)	122 (47%)	68 (51%)
	>20 przerzutów lub superskan ¹	166 (47%)	77 (44%)	83 (32%)	44 (33%)
	bd.	1 (<1%)	1 (1%)	2 (1%)	0 (0%)
Mediana czasu od momentu diagnozy raka prostaty (zakres) [miesiące]	65 (12-292)/N = 307	61 (9-347)/N = 151	47 (8-313)/N = 236	43 (1-236)/N = 120	
Mediana czasu od momentu pojawienia przerzutów do kości (zakres) [miesiące]	30 (1-254)/N = 290	29 (1-183)/N = 139	17 (0-130)/N = 236	15 (0-130)/N = 119	
Chorzy z zaburzeniami sercowymi; n (%)	77 (22%)	35 (20%)	88 (34%)	52 (39%)	
Napromienianie z pól zewnętrznych w ciągu 12 tyg. przed skryningiem; n (%)	Tak	55 (16%)	27 (16%)	44 (17%)	21 (16%)
	Nie	297 (84%)	147 (85%)	218 (83%)	112 (84%)
Mediana stężenia hemoglobiny (zakres) [g/l]	120 (90-150)	120 (90-160)	120 (90-160)	120 (90-160)	
Mediana całkowitej liczby neutrofilii (zakres) ×10 ⁹ /l	4,5 (1,2-16,6)	4,5 (1,4-12,5)	4,5 (1,6-17,1)	4,7 (2,0-14,3)	

Charakterystyka wyjściowa [^]	Wcześniejsza terapia docetakselem		Brak wcześniejszej terapii docetakselem	
	Ra-223 (N = 352)	PBO (N = 174)	Ra-223 (N = 262)	PBO (N = 133)
Mediana liczby płytek krwi (zakres) $\times 10^9/l$	259 (44-645)	244 (47-580)	232 (93-561)	234 (52-507)
Mediana stężenia albuminy (zakres) [g/l]	39 (25-49)	40 (24-48)	40 (24-53)	40 (23-50)
Mediana całkowitej aktywności fosfatazy alkalicznej (zakres) [U/l]	214 (32-2819)	221 (29-4805)	201 (40-6431)	229 (36-1830)
Mediana aktywności dehydrogenazy mleczanowej (zakres) [U/l]	300 (76-2171)	336 (134-3856)	333 (117-1720)	329 (132-2836)
Mediana stężenia PSA (zakres) [$\mu\text{g/l}$]	199 (4-6026)	244 (4-14500)	88 (4-5837)	98 (2-2210)

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

[^] dane z publikacji Hoskin 2014.

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

Chorzy uczestniczący w badaniu *ALSYMPCA* otrzymywali Ra-223 w 6 iniekcjach podawanych co 4 tygodnie, w dawce 50 kBq/kg masy ciała. Jest to nieco odmienna dawka niż w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Xofigo (*ChPL Xofigo 2023*), w której wynosi ona 55 kBq/kg masy ciała. Różnica ta wynika z tego, że pierwotnie dopuszczono do stosowania Ra-223 w dawce 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach, jednak decyzją Komisji Europejskiej EMEA/H/C/2653/II/11 z dnia 8 września 2015 r. dokonano zmiany dopuszczalnego dawkowania na 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach. Zmiana ta wynikała z konieczności dostosowania dawkowania leku Xofigo do zaktualizowanego standardu NIST (NIST SRM), wskazującego, że istnieje ok. 10% różnicy pomiędzy wartościami aktywności leku oznaczonymi wcześniej wg pierwotnej normalizacji opublikowanej w 2010 r. oraz po zastosowaniu nowej normy. W komunikacie wskazano, że aktualizacja NIST SRM spowodowała liczbową zmianę oznaczonej aktywności Xofigo (tj. zmianę opisaną w ChPL dawki i radioaktywności w roztworze Xofigo), jednak bez wpływu na rzeczywistą ilość cząsteczek radioaktywnych podawanych pacjentowi, a więc opisana zmiana dawkowania z 50 kBq/kg masy ciała na 55 kBq/kg masy ciała nie powinna mieć wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność preparatu Xofigo (*NIST SRM Xofigo 2015*).

Grupa kontrolna składała się z chorych otrzymujących placebo, podawane w taki sam sposób i w takiej samej postaci. Modyfikacje dawkowania Ra-223 nie były dozwolone, natomiast podanie dawki mogło

być opóźnione maksymalnie o 4 tygodnie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych (hematologicznych, niehematologicznych, w tym ucisku rdzenia kręgowego i patologicznych złamań).

Chorzy uczestniczący w badaniu objęci byli również standardową opieką medyczną, obejmującą kontynuację hormonalnej terapii ablacyjnej w postaci agonistów LHRH lub fosforanu poliestradiolu, bifosfoniary, miejscowe napromienianie z pól zewnętrznych, leczenie glikokortykosteroidami oraz terapię antyandrogenowymi, ketokonazolem i estrogenami. Dopuszczalne były również czynniki stymulujące erytropoetynę, przetoczenia krwi i leczenie przeciwbólowe. 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.

Z uwagi na spełnienie kryteriów O’Brien-Fleminga, niezależna komisja podjęła decyzję o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z placebo na Ra-223 – dotyczyło to 26 (8,5%) pacjentów z grupy PBO.

Szczegółowe informacje na temat interwencji stosowanych w badaniu *ALSYMPCA* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Interwencja	Kontrola	Dodatkowe leczenie
6 iniekcji dożylnych Ra-223 (Xofigo) w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tygodni; modyfikacje dawkowania Ra-223 nie były dozwolone, natomiast podanie dawki mogło być opóźnione maksymalnie o 4 tygodnie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych (hematologicznych, niehematologicznych, w tym ucisku rdzenia kręgowego i patologicznych złamań)	placebo dopasowane pod względem częstości i sposobu dawkowania do interwencji	<ul style="list-style-type: none"> • standardowa opieka medyczna stosowana w każdym ośrodku (np. miejscowe napromienianie z pól zewnętrznych, leczenie glikokortykoidami, terapia 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

W publikacji *Sartor 2014* podano, że mediana dawek leku wynosiła 6 w grupie Ra-223, a 5 w grupie kontrolnej. Jak wykazano w publikacji *Vogelzang 2017*, większość pacjentów z populacji ogółem otrzymała wszystkie 6 iniekcji – 65% chorych z grupy Ra-223 i 48% z grupy kontrolnej. W publikacji *Parker 2018* zaznaczono podobnie, że większość pacjentów włączonych do obserwacji długookresowej otrzymała wszystkie 6 dawek terapii (337/405 [83%] w grupie Ra-223 i 118/167 [71%] w grupie PBO).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Głównymi przyczynami nieotrzymania wszystkich dawek były AEs (7% w grupie radiofarmaceutyku i 10% w grupie PBO), decyzja badacza (odpowiednio 3% i 10%) i decyzja pacjenta (odpowiednio 4% i 5%).

Szczegółowe informacje o odsetku chorych z daną liczbą iniekcji na poszczególnych etapach próby podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 16. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Liczba iniekcji	Ra-223	PBO
Populacja ogółem (N = 600 vs N = 301)		
1	18 (3%)	21 (7%)
2	37 (6%)	36 (12%)
3	48 (8%)	37 (12%)
4	60 (10%)	34 (11%)
5	49 (8%)	29 (10%)
6	387 (65%)	145 (48%)
Chorzy, którzy weszli do długookresowej analizy bezpieczeństwa (N = 405 vs N = 167)		
1	1 (<1%)	3 (2%)
2	12 (3%)	10 (6%)
3	14 (3%)	14 (8%)
4	23 (6%)	12 (7%)
5	18 (4%)	10 (6%)
6	337 (83%)	118 (71%)

Ponadto w publikacji *Sartor 2016* podano informacje o chorych, którzy stosowali chemioterapię po zakończeniu analizowanej w próbie terapii – takie leczenie otrzymało 206 (22%) populacji badania *ALSYMPCA*, w tym 142 (23%) pacjentów z grupy Ra-223 i 64 (21%) chorych z grupy kontrolnej. Najczęściej stosowaną terapią był docetaksel, odpowiednio 100/142 (70%) i 46/64 (72%) chorych. Mediana czasu trwania pierwszego leczenia docetakselem wynosiła 5,0 miesiąca w grupie Ra-223 i 4,5 miesiąca w grupie PBO.

5.4 Skuteczność kliniczna

5.4.1 Przeżycie całkowite

Ocena przeżycia całkowitego (OS) w badaniu *ALSYMPCA* była głównym punktem końcowym tej próby klinicznej – zostało ono 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 badania 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 po *crossover*). Analiza *interim* została wykonana dla populacji liczącej 809 chorych (541 vs 268, odpowiednio w grupie Ra-223 vs PBO), a analiza uaktualniona dla populacji 921 pacjentów (614 vs 307). Wyniki tych dwóch analiz zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Przeżycie całkowite; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Parametr	Ra-223		PBO		HR (95% CI); p
	Mediana OS [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	Mediana OS [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	
Analiza <i>interim</i>	14,0	191/541 (35%)	11,2	123/268 (46%)	0,695 (0,552; 0,875); p = 0,00185
Uaktualniona analiza	14,9	333/614 (54%)	11,3	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 PBO – mediany OS wyniosły odpowiednio 14,0 vs 11,2 miesiąca. Ryzyko zgonu chorego było mniejsze o około 30% w przypadku zastosowania Ra-223 w porównaniu do placebo, HR = 0,695 (95% CI: 0,552; 0,875), p = 0,00185. Ponieważ poziom istotności statystycznej dla tej oceny wskazywał na znamienne wyniki po uwzględnieniu kryteriów O’Brien-Fleminga (p ≤ 0,0028), niezależna komisja podjęła decyzję o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z placebo na Ra-223.

W uaktualnionej analizie danych (przed *crossover*) 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), p < 0,001.

Autorzy badania *ALSYMPCA* przeprowadzili również analizę przeżycia całkowitego w wyróżnionych podgrupach na podstawie wybranych charakterystyk wyjściowych pacjentów, takich jak wcześniejsze

zastosowanie docetakselu, status ECOG czy rozprzestrzenienie choroby. Wyniki te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; analiza *interim* i uaktualniona; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Wyróżniona podgrupa	Analiza <i>interim</i>			Uaktualniona analiza			
	mediana OS [mies.]		HR (95% CI); p	mediana OS [mies.]		HR (95% CI); p	
	Ra-223	PBO		Ra-223	PBO		
Wszyscy pacjenci	14,0 (n = 541)	11,2 (n = 268)	0,695 (0,552; 0,875); IS	14,9 (N = 614)	11,3 (N = 307)	0,70 (0,58; 0,83); IS	
Wyjściowa aktywność ALP	<200 [U/l]	16,1 (n = 305)	13,5 (n = 147)	0,691 (0,497; 0,962); IS	17,0 (n = 348)	15,8 (n = 169)	0,82 (0,64; 1,07); NS
	≥220 [U/l]	11,3 (n = 236)	8,7 (n = 121)	0,689 (0,504; 0,941); IS	11,4 (n = 266)	8,1 (n = 138)	0,62 (0,49; 0,79); IS
Aktualne użycie bisfosfonianów	Tak	15,3 (n = 220)	11,2 (n = 111)	0,582 (0,397; 0,854); IS	15,3 (n = 250)	11,5 (n = 124)	0,70 (0,52; 0,93); IS
	Nie	12,5 (n = 321)	11,1 (n = 157)	0,752 (0,567; 0,999); IS	14,5 (n = 364)	11,0 (n = 183)	0,74 (0,59; 0,92); IS
Wcześniejsze stosowanie docetakselu	Tak – test log-rank	12,5 (n = 314)	11,4 (n = 156)	0,755 (0,565; 1,009); NS	14,4 (n = 352)	11,3 (n = 174)	0,71 (0,56; 0,89); IS**
	Tak – model regresji Coxa	bd.			14,4 (n = 352)	11,3 (n = 174)	0,70 (0,56; 0,88); IS
	Nie – test log-rank	15,8 (n = 227)	9,7 (n = 112)	0,611 (0,423; 0,883); IS	16,1 (n = 262)	11,5 (n = 133)	0,74 (0,56; 0,99); IS
	Nie – model regresji Coxa	bd.			16,1 (n = 262)	11,5 (n = 133)	0,69 (0,52; 0,92); IS
ECOG	0 lub 1	14,7 (n = 467)	12,0 (n = 229)	0,691 (0,535; 0,892); 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)	0,731 (0,398; 1,343); NS	10,0 (n = 77)	8,4 (n = 41)	0,82 (0,50; 1,35); NS
Rozprzestrzenienie choroby (liczba przerzutów do kości)	<6 przerzutów	NE (n = 88)	NE (n = 33)	0,812 (0,294; 2,241); 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)	0,723 (0,514; 1,019); 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)	0,642 (0,434; 0,949); 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)	0,632 (0,279; 1,429); NS	11,3 (n = 54)	7,1 (n = 30)	0,71 (0,40; 1,27); NS
	≥6 przerzutów	bd.	bd.	0,68 (0,53; 0,87); p = 0,0022*	bd.	bd.	0,68 (0,56; 0,83); p = 0,0001*
Użycie opioidów	Tak	12,3 (n = 294)	8,8 (n = 142)	0,652 (0,485; 0,875); IS	13,9 (95% CI: 11,9;	10,4 (95% CI: 8,7;	0,68 (0,54; 0,86); p = 0,001 [^]

Wyróżniona podgrupa	Analiza <i>interim</i>			Uaktualniona analiza		
	mediana OS [mies.]		HR (95% CI); p	mediana OS [mies.]		HR (95% CI); p
	Ra-223	PBO		Ra-223	PBO	
				15,4 [^] (n = 345)	11,6 [^] (n = 168)	
Nie	15,9 (n = 247)	13,5 (n = 126)	0,784 (0,539; 1,142); NS	16,4 (95% CI: 14,4; 18,4 [^]) (n = 269)	12,8 (95% CI: 11,3; 16,0 [^]) (n = 139)	0,70 (0,52; 0,93); p = 0,013[^]

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w doniesieniu konferencyjnym *Vogelzang 2013* podano dokładniejszą wartość HR = 0,710 (95% CI: 0,565; 0,891), p = 0,003;

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

[^] dane z publikacji *Parker 2016*;

IS istotne statystycznie;

NS nieistotne statystycznie;

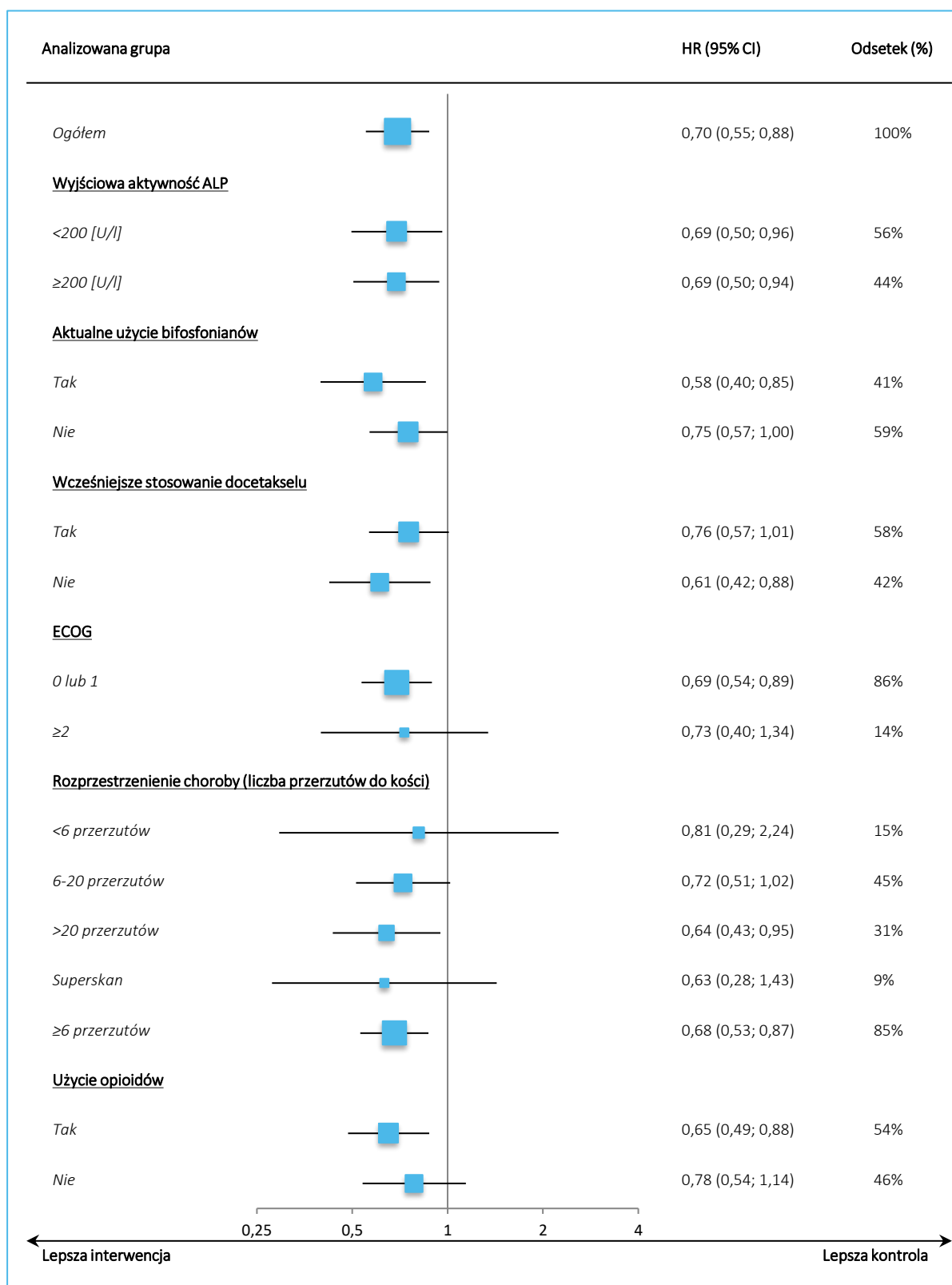
NE nie osiągnięto (ang. *not estimable*).

We wszystkich przeprowadzonych ocenach w podgrupach, zarówno w analizie *interim*, jak i analizie uaktualnionej, 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 znamienny statystycznie – najczęściej dotyczyło to jednak podgrup o małej liczebności i małej mocy statystycznej oceny.

W podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu (uaktualniona analiza, model regresji Coxa) mediany przeżycia wyniosły 16,1 vs 11,5 miesięcy, HR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,92), a u pacjentów z progresją po docetakselu – 14,4 vs 11,3 miesiąca, HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88), co wskazywało na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego podczas stosowania Ra-223 w obu przypadkach. Wykonano również obliczenia własne (metaanaliza odwrotnych wariacji) 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 znamienne 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 = 0,0022, jak i w uaktualnionej analizie: HR = 0,68 (95% CI: 0,56; 0,83), p = 0,0001.

Informacje na temat wyników OS w wybranych podgrupach zestawiono w postaci graficznej na poniższych wykresach – osobno dla analizy *interim* i analizy uaktualnionej.

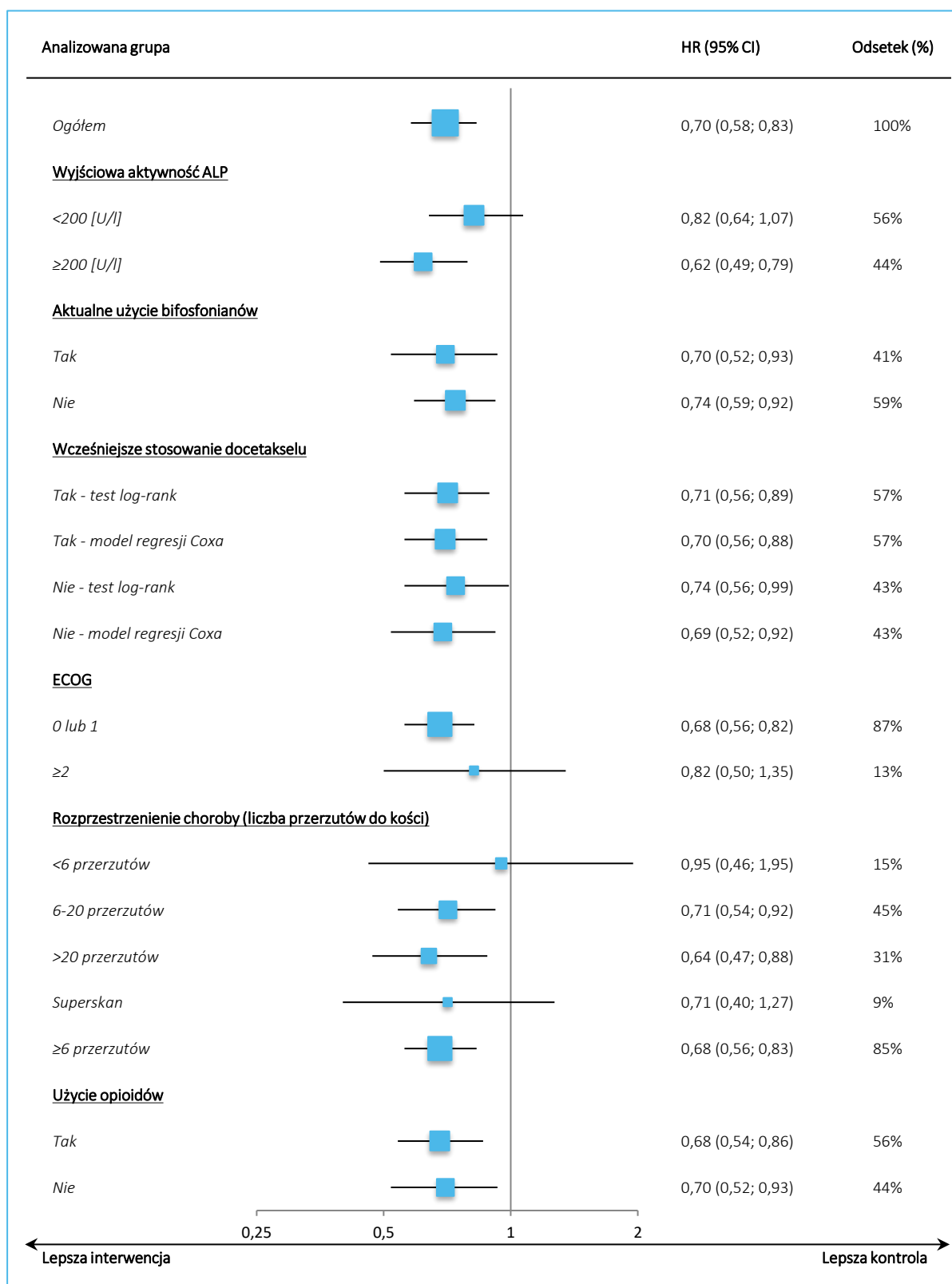
Wykres 3. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; analiza *interim*; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.



Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Wykres 4. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; analiza uaktualniona; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.



Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

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 podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przeżycie całkowite w wybranych podgrupach wiekowych; Ra-223 vs PBO; badanie AL-SYMPCA.

Oceniana podgrupa	Ra-223		PBO		HR (95% CI); p
	N	Mediana OS [mies.]	N	Mediana OS [mies.]	
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 zaznać 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), $p < 0,01$ oraz HR = 0,77 (95% CI: 0,62; 0,94), $p < 0,01$. 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.

5.4.2 Czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Wystąpienie objawów związanych z układem kostnym (SSE; ang. *symptomatic skeletal events*) zostało zdefiniowane w badaniu *ALSYMPCA* jako pierwsze użycie napromienienia z pól zewnętrznych w celu złagodzenia objawów ze strony układu kostnego (EBRT), pojawienie się nowych, objawowych i patologicznych złamań kości lub kręgow, ucisku rdzenia kręgowego, lub konieczność wykonania ortopedycznego zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą nowotworową.

W głównej publikacji opisującej badanie *ALSYMPCA – Parker 2013* – przedstawiono ogólnie dane dla wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (analiza główna i analiza wrażliwości), natomiast w publikacji *Sartor 2014* zaprezentowano informacje o wynikach dla poszczególnych elementów składających się na zdarzenie związane z układem kostnym. Uzyskane dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 20. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Parametr	Ra-223 (N = 614)		PBO (N = 307)		HR (95% CI); p
	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	
Zdarzenia ogółem (analiza główna)	15,6 (13,5-18,0)	202 (33%)	9,8 (7,3-23,7)	116 (38%)	0,658 (0,522; 0,830); p = 0,00037; NNT = 7,6 (95% CI: 4,9; 16,4)^{^/^^}
Zdarzenia ogółem (analiza wrażliwości <i>post-hoc</i> **)	14,7 (12,7-18,0)	212 (35%)	8,1 (6,6-17,5)	123 (40%)	0,629 (0,502; 0,789); p = 0,00005
EBRT ^{^/#}	17,1 (14,1-19,8)	186 (30%)	17,5 (7,9-29,0)	105 (34%)	0,670 (0,525; 0,854)^{^^^}; p = 0,00117
Patologiczne złamanie kości [^]	NE	32 (5%)	NE	20 (7%)	0,62 (0,35; 1,09); p = 0,095***
Ucisk rdzenia kręgowego [^]	NE	25 (4%)	NE	21 (7%)	0,52 (0,29; 0,93); p = 0,025***
Zabieg chirurgiczny [^]	NE	12 (2%)	NE	7 (2%)	0,72 (0,28; 1,82); p = 0,479***

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

- ** uwzględniająca 17 dodatkowych przypadków (10 w grupie Ra-223 i 7 w grupie PBO); po przedwczesnym przerwaniu badania i zniesieniu zaślepienia odnotowano pewne nieścisłości między całkowitą liczbą SSE zgłoszoną w formularzach przez pacjentów, a ich liczbą na liście zdarzeń niepożądanych – dlatego przeprowadzono analizę wrażliwości *post-hoc*;
- *** dane z doniesienia konferencyjnego *Michalski 2013*;
- ^ dane z publikacji *Sartor 2014*;
- ^^ współczynnik NNT (*number needed to treat*), określający liczbę chorych, którym należy podawać Ra-223, aby uniknąć 1 przypadku patologicznego złamania kości w okresie pierwszych 6 miesięcy;
- ^^^ dane z doniesienia konferencyjnego *Nilsson 2013*;
- # w doniesieniu konferencyjnym *Finkelstein 2015* badacze zaznaczyli, że wcześniejsze zastosowanie EBRT nie wpłynęło na późniejsze zastosowanie napromienienia z pól zewnętrznych (w 6 miesiącu odsetek chorych leczonych Ra-223, u których konieczne było użycie EBRT było podobne u pacjentów z wyjściowym EBRT, jak i bez niego, odpowiednio 24% vs 20%, a w 12 miesiącu odpowiednio 38% vs 29%);
- NE nie osiągnięto (*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 miesiąca), a ryzyko wystąpienia takiego zdarzenia w danym czasie było zmniejszone u tych chorych o około 34%: HR = 0,658 (95% CI: 0,522; 0,830), 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 = 0,629 (95% CI: 0,502; 0,789), p = 0,00005. Ponadto w publikacji *Sartor 2014* podano, że współczynnik NNT dla analizowanego porównania wyniósł 7,6 (95% CI: 4,9; 16,4).

Ponadto w publikacji *Sartor 2014* 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 docetakselem (tak vs nie), rozsiew choroby (superskan vs <6 przerzutów) i stopień bólu wg WHO (1 vs 3). Zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i wieloczynnikowej czasu do wystąpienia objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, wcześniejsze stosowanie docetakselu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się takiego zdarzenia, odpowiednio HR = 1,51 (95% CI: 1,20; 1,90), p < 0,001 i HR = 1,39 (95% CI: 1,08; 1,80), p = 0,01.

W przypadku poszczególnych zdarzeń składających się na SSE odnotowano liczbowo podobne hazardy względne, jednak w wykonanej analizie mediany nie zostały osiągnięte jeszcze w większości grup zdarzeń, a wyniki były znamienne statystycznie dla EBRT oraz przypadków wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego, których ryzyko pojawienia się w określonym czasie było istotnie niższe podczas terapii Ra-223, odpowiednio HR = 0,670 (0,525; 0,854), p = 0,00117 i HR = 0,52 (95% CI: 0,29; 0,93), p = 0,025.

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 21. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Parametr		Mediana (95% CI) [mies.]		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 = 0,04562[^]
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 = 0,06835 [^]
Wcześniejsze użycie docetakselu	Tak – test log-rank	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
	Tak – model regresji Coxa*	13,5 (11,3; 18,9) (n = 352)	7,8 (6,2; 10,2) (n = 174)	0,62 (0,46; 0,82); p = 0,0009
	Nie – test log-rank	17,0 (13,6; 18,3) (n = 262)	19,5 (9,0; 19,5) (n = 133)	0,74 (0,50; 1,00); p = 0,11950 [^]
	Nie – model regresji Coxa*	17,0 (13,6; 18,3) (n = 262)	19,5 (7,9; 29,0) (n = 133)	0,74 (0,50; 1,09); p = 0,12
Wcześniejsze stosowanie opioidów ^{^^}	Tak ^{**}	12,9 (11,0; 18,3) (n = 345)	7,9 (6,2; 29,0) (n = 168)	0,72 (0,53; 0,98); p = 0,038
	Nie ^{***}	17,1 (14,7; NE) (n = 269)	19,5 (7,9; 23,7) (n = 139)	0,56 (0,39; 0,82); p = 0,002

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

* dane z publikacji *Hoskin 2014*;

** liczba chorych ze zdarzeniem wyniosła odpowiednio 125 (36%) vs 66 (39%);

*** liczba chorych ze zdarzeniem wyniosła odpowiednio 77 (29%) vs 50 (36%);

[^] dane z doniesienia konferencyjnego *Coleman 2013*;

^{^^} dane z publikacji *Parker 2016*.

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),

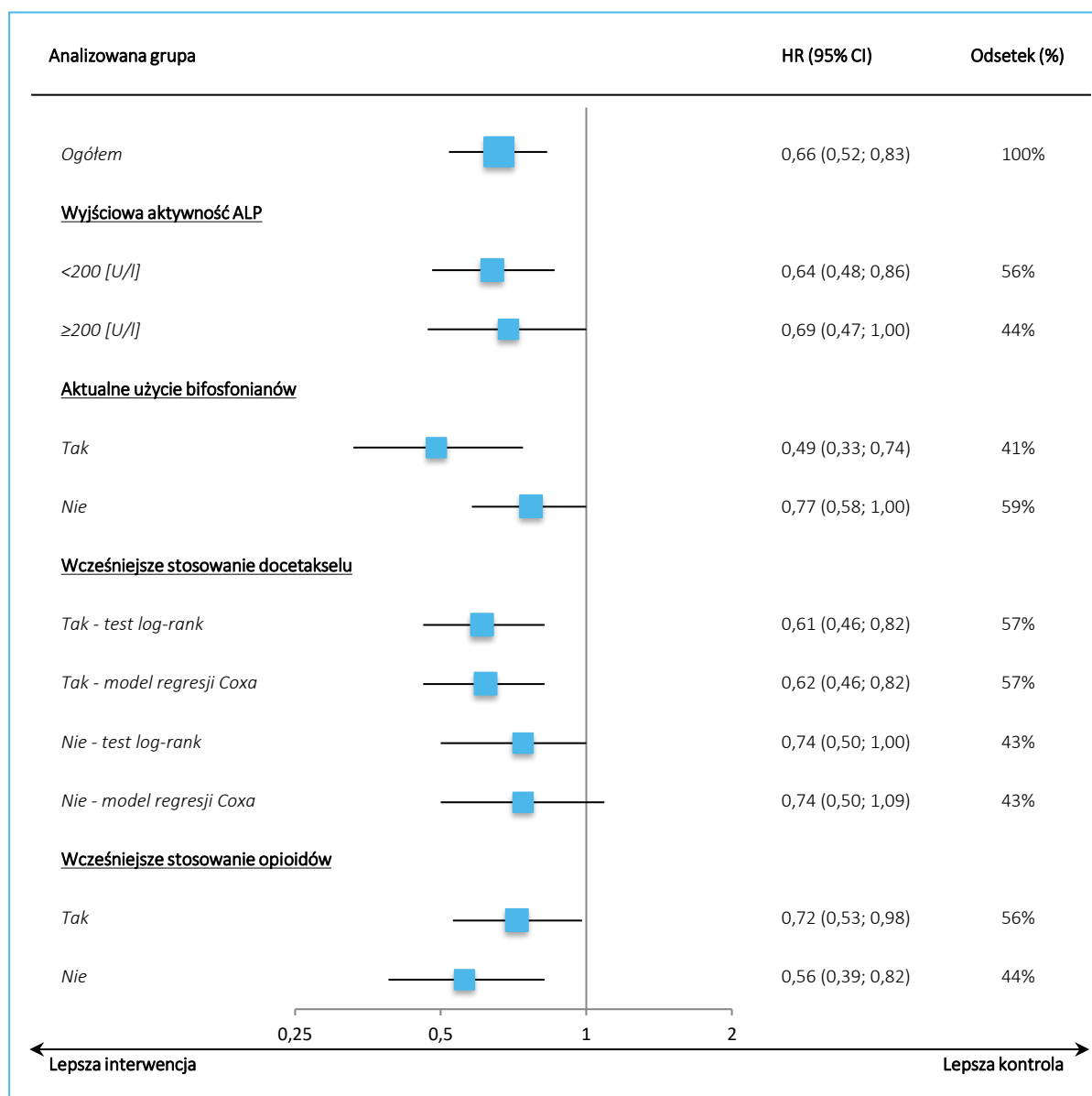
Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

$p = 0,00048$. W przypadku dwóch analizowanych podgrup (chorych nieotrzymujących aktualnie bifosfonianów oraz chorych nie używających wcześniej docetakselu) nie odnotowano znamiennych statystycznie wyników. W podgrupie pacjentów po docetakselu (model regresji Coxa) mediany wyniosły 13,5 vs 7,8 miesiąca, HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,82), $p = 0,0009$.

Informacje na temat wyników SRE w wybranych podgrupach zaprezentowano na kolejnym wykresie.

Wykres 5. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.



Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Wiechno 2013* 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 22. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Parametr	Mediana [mies.]		HR (95% CI); p	
	Ra-223	PBO		
Wiek	<65 rok życia	12,1 (n = 158)	6,6 (n = 73)	0,58 (0,38; 0,90); p < 0,05
	≥65 rok życia	17,1 (n = 456)	11,2 (n = 234)	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 w wieku <65 lat oraz 0,67 (95% CI: 0,51; 0,89), $p < 0,01$ u chorych w wieku ≥65 lat.

5.4.2.1 Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości

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

Tabela 23. Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Mediana [mies.]		HR (95% CI); p
Ra-223 (N = 614)	PBO (N = 307)	
no.	no.	0,80 (0,50; 1,30); NS

no. nie osiągnięto.

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 znacząco pomiędzy grupami.

5.4.3 Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Dane dotyczące oceny przeżycia wolnego od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (*symptomatic skeletal event-free survival*) odnaleziono w publikacji *Sartor 2014* i zebrano je w kolejnej tabeli – pogrubiony druk oznacza wynik istotny statystycznie. 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 zdarzeń tego typu, byli cenzorowani w momencie ostatniej wizyty lub daty wycofania z badania.

Tabela 24. Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Mediana (95% CI) [mies.]		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 wyniosła 9,0 vs 6,4 miesiąca. 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), p < 0,0001.

5.4.4 Wystąpienie kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym

Ocenę powyższego punktu końcowego również przedstawiono w publikacji *Sartor 2014*. W poniższej tabeli przedstawiono dane liczby i odsetka dotyczące chorych, u których stwierdzono już objawowe zdarzenia kostne i u których wystąpiło co najmniej jeszcze jedno takie zdarzenie, a także dane na temat czasu do wystąpienia kolejnego zdarzenia związanego z układem kostnym (*time to subsequent symptomatic skeletal event*).

Tabela 25. Ocena występowania kolejnych objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

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 (0,69; 1,16); p = 0,4203*; RD = -0,05 (-0,16; 0,07); p = 0,4258*
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 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 już raportowali takie zdarzenia. Wykazano, że stosowanie Ra-223 w porównaniu do placebo istotnie ($p = 0,00039$) wydłuża czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, odpowiednio mediany 16,5 i 10,1 miesiąca, HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83).

5.4.5 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 26. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Parametr	Ra-223		PBO		HR (95% CI); p
	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	
Analiza zgodna z protokołem (N = 614 vs N = 307)	7,4	bd.	3,8	bd.	0,17 (0,13; 0,22); p < 0,00001

Parametr	Ra-223		PBO		HR (95% CI); p
	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	
Analiza <i>post-hoc</i> (N = 614 vs N = 307)	7,4	bd.	2,6	bd.	0,15 (0,12; 0,19); p < 0,00001

W obu przeprowadzonych analizach wykazano znamienne 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 znamienne statystycznie ($p < 0,00001$), 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 rezultaty oceny zgodnej z protokołem: mediany czasu do zwiększenia aktywności ALP wyniosły w tej analizie 7,4 vs 2,6 miesiące, HR = 0,15 (95% CI: 0,12; 0,19), $p < 0,00001$.

Ponadto w publikacji *Hoskin 2014* zaprezentowano dane na temat HR zwiększenia aktywności ALP w podgrupach z wcześniejszą terapią docetakselem, jak i bez takiej terapii. W obu przypadkach wyniki te były istotne na korzyść Ra-223, odpowiednio HR = 0,16 (95% CI: 0,12; 0,23), $p < 0,0001$ i HR = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,27), $p < 0,0001$. Natomiast w publikacji *Parker 2016* podano dane o zwiększaniu aktywności ALP z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak – tu także w obu wyróżnionych podgrupach wyniki były znamienne. Szczegółowe informacje zebrano w następującej tabeli.

Tabela 27. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej – podgrupy chorych z wcześniejszą terapią docetakselem i bez takiego leczenia oraz podgrupy pacjentów z wcześniejszym stosowaniem opioidów lub ich brakiem; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Parametr	Mediana (95% CI) [mies.]		HR (95% CI); p	
	Ra-223	PBO		
Wcześniejsze użycie docetakselu	Tak – model regresji Coxa	NE	3,5 (3,4; 3,9)	0,16 (0,12; 0,23); p < 0,0001
	Nie – model regresji Coxa	7,4 (7,1; NE)	4,2 (3,7; 5,3)	0,18 (0,11; 0,27); p < 0,0001
Wcześniejsze stosowanie opioidów	Tak*	NE	3,7 (2,5; 4,1)	0,15 (0,11; 0,22); p < 0,001
	Nie**	7,4 (7,1; NE)	4,1 (3,6; 4,3)	0,17 (0,11; 0,25); p < 0,001

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

* liczba chorych ze zdarzeniem wyniosła odpowiednio 62 (18%) vs 77 (46%);

** liczba chorych ze zdarzeniem wyniosła odpowiednio 44 (16%) vs 74 (53%).

Z kolei 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 28. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

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

W obu rozpatrywanych grupach wiekowych wykazano znamienne różnice pomiędzy Ra-223, a PBO 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 publikacji *Parker 2013* rozpatrywano dodatkowo dwa parametry związane z aktywnością fosfatazy alkalicznej: zmniejszenie jej aktywności o 30% lub więcej, a także jej normalizację. Natomiast w doniesieniu konferencyjnym *Heinrich 2014* podano informacje o odsetku pacjentów z potwierdzonym zmniejszeniem aktywności ALP w 12 tygodniu terapii. Pozyskane dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Ocena aktywności fosfatazy alkalicznej; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Ra-223			PBO			RB (95% CI); p*	RB (95% CI); p*
N	n	%	N	n	%		
≥30% zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej^{^/**/#}							
497	233	47%	211	7	3%	14,13 (6,78; 29,45); p < 0,0001	0,44 (0,39; 0,49); NNT = 3 (3; 3); p < 0,0001
Normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej^{^/**/#}							
321 ¹	109	34%	140 ¹	2	1%	23,77 (5,95; 94,90); p < 0,0001	0,33 (0,27; 0,38); NNT = 4 (3; 4); p < 0,0001
Potwierdzone zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w 12 tygodniu leczenia^{^^}							
497	433	87%	211	49	23%	3,75 (2,93; 4,81); p < 0,0001	0,64 (0,57; 0,70); NNT = 2 (2; 2); p < 0,0001

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

** w publikacji *Hoskin 2014* podano, że w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej docetakselem odsetki te wyniosły odpowiednio 138/289 (48%) vs 6/122 (5%), p < 0,001, a w grupie pacjentów bez terapii docetakselem odpowiednio 95/208 (46%) vs 1/89 (1%), p < 0,001;

*** w publikacji *Hoskin 2014* podano, że w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej docetakselem odsetki te wyniosły odpowiednio 58/191 (30%) vs 1/84 (1%), p < 0,001, a w grupie pacjentów bez terapii docetakselem odpowiednio 51/130 (39%) vs 1/56 (2%), p < 0,001;

w publikacji *Parker 2016* podano, że w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej opioidami odsetki te wyniosły odpowiednio 136/272 (50%) vs 3/109 (3%), p < 0,001, a w grupie pacjentów bez takiej terapii odpowiednio 97/225 (43%) vs 4/102 (4%), p < 0,001;

w publikacji *Parker 2016* podano, że w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej opioidami odsetki te wyniosły odpowiednio 58/190 (31%) vs 2/75 (3%), p < 0,001, a w grupie pacjentów bez takiej terapii odpowiednio 51/131 (39%) vs 0/65 (0%), p < 0,001;

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

[^] w porównaniu do wartości wyjściowej, potwierdzony drugim pomiarem w ciągu około ≥4 tygodni;

^{^^} definiowana jako powrót do wartości aktywności ALP w zakresie normy w 12 tygodniu w 2 kolejnych pomiarach następujących w odstępie ≥2 tygodni po rozpoczęciu leczenia pacjentów, u których wyjściowa wartość ALP przekraczała GGN;

^{^^^} dane z doniesienia *Heinrich 2014*.

W grupie otrzymującej Ra-223 47% chorych uzyskało ≥30% zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej, podczas gdy w grupie placebo takie zmniejszenie wystąpiło tylko u 3% badanych. Prawdopodobieństwo uzyskania takiej redukcji tego parametru było około 14-krotnie większe u chorych otrzymujących Ra-223 w porównaniu z placebo: RB = 14,13 (95% CI: 6,78; 29,45) i wynik ten był znamieny statystycznie (p < 0,0001). 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 wynoszącego 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 znamienne, niemal 24-krotnie większe u pacjentów leczonych Ra-223 w porównaniu do placebo: RB = 23,77 (95% CI: 5,95; 94,90), p < 0,0001. 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: 2,93; 4,81), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$. Ponadto w doniesieniu konferencyjnym *Heinrich 2014* podano także, że mediana czasu do progresji ALP była istotnie dłuższa w grupie Ra-223 w porównaniu do PBO, odpowiednio 17,8 vs 10,4 miesiąca, HR = 0,45 (95% CI: 0,34; 0,61), $p < 0,0001$. Co więcej podano, że w tym punkcie czasowym w grupie Ra-223 aktywność ALP uległa redukcji średnio o 32%, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano jej zwiększenie średnio o 37%, $p < 0,001$.

5.4.6 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 30. Czas do zwiększenia stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Parametr	Ra-223		PBO		HR (95% CI); p
	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	Mediana (zakres) [mies.]	Liczba zdarzeń (%)	
Analiza zgodna z protokołem (N = 614 vs N = 307)	3,6	bd.	3,4	bd.	0,64 (0,54; 0,77); p < 0,00001
Analiza <i>post-hoc</i> (N = 614 vs N = 307)	2,4	bd.	2,1	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 zmiennie niższe przy zastosowaniu Ra-223, w porównaniu do placebo o około 36%: HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77), $p < 0,00001$. Wyniki analizy *post-hoc* dały niemal identyczne rezultaty, HR = 0,64 (95% CI: 0,55; 0,75), $p < 0,00001$.

Ponadto w publikacji *Hoskin 2014* zaprezentowano dane na temat czasu do progresji PSA w podgrupach z wcześniejszą terapią docetakselem, jak i bez takiej terapii. W obu przypadkach wyniki te były istotne na korzyść Ra-223, odpowiednio HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,93), $p = 0,01$ i HR = 0,52 (95% CI: 0,39; 0,68), $p < 0,0001$. Natomiast w publikacji *Parker 2016* podano dane o zwiększaniu aktywności ALP z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak – tu także w obu wyróżnionych podgrupach wyniki były zmiennie. Szczegółowe informacje podano w kolejnej tabeli.

Tabela 31. Czas do zwiększenia stężenia PSA – podgrupy chorych z wcześniejszą terapią docetakselem i bez takiego leczenia oraz podgrupy pacjentów z wcześniejszym stosowaniem opioidów lub ich brakiem; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Parametr	Mediana (95% CI) [mies.]		HR (95% CI); p
	Ra-223	PBO	
Wcześniejsze użycie docetakselu	Tak – model regresji Coxa	3,5 (3,4; 3,6)	0,74 (0,59; 0,93); p = 0,01
	Nie – model regresji Coxa	4,0 (3,7; 4,4)	
Wcześniejsze stosowanie opioidów	Tak*	3,6 (3,5; 3,9)	0,62 (0,48; 0,80); p < 0,001
	Nie**	3,6 (3,5; 4,0)	

* liczba chorych ze zdarzeniem wyniosła odpowiednio 220 (64%) vs 99 (59%);

** liczba chorych ze zdarzeniem wyniosła odpowiednio 168 (62%) vs 94 (68%).

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 32. Ocena zmian stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Ra-223			PBO			RB (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
N	n	%	N	n	%		
≥30% zmniejszenie stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia							
614	98*	16%	307	18*	6%	2,72 (1,68; 4,42); p < 0,0001	0,10 (0,06; 0,14); NNT = 10 (8; 17); p < 0,0001
≥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 (1,99; 6,45); p < 0,0001	0,10 (0,07; 0,14); NNT = 10 (8; 16); p < 0,0001

* 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: 1,68; 4,42) i obserwowane różnice były znamienne statystycznie, $p < 0,0001$. 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: 1,99; 6,45) – obserwowane różnice były znamienne statystycznie ($p < 0,0001$). Lecząc 10 chorych 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).

5.4.7 Czas do pierwszego użycia opioidów

W doniesieniach *Michalski 2013* i *Nilsson 2013* oraz publikacji *Parker 2016* wykonano analizę użycia opioidów w celu łagodzenia objawów bólu. Ocenę tę wykonano w grupie 408 chorych wyjściowo nieotrzymujących opioidów (269 vs 139 chorych, interwencja vs kontrola). Dane uzyskane ze wspomnianych doniesień zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Odsetek chorych z koniecznością stosowania opioidów w celu zmniejszenia bólu; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Ra-223			PBO			RR (95% CI); p*	RD (95% CI) p*
N	n	%	N	n	%		
269	96	36%	139	70	50%	0,71 (0,56; 0,89) p = 0,0034	-0,15 (-0,25; -0,05) NNT = 7 (5; 22) p = 0,0044

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wykazano, że stosowanie opioidów w celu zmniejszenia bólu towarzyszącego chorobie było rzadziej konieczne u chorych otrzymujących Ra-223, niż u chorych z grupy kontrolnej: 36% vs 50%. Ryzyko względne wystąpienia konieczności podania opioidów okazało się znamienne, o 29% mniejsze po zastosowaniu Ra-223 niż po zastosowaniu placebo: RR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 7 (95% CI: 5; 22), p = 0,0034. 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).

5.4.8 Hospitalizacje i inne wizyty medyczne

W publikacji *Parker 2017* przedstawiono informacje na temat wpływu stosowania Ra-223 na poszczególne rodzaje hospitalizacji i inne wizyty medyczne chorych. Dane te zebrano w dwóch kolejnych tabelach.

Jedynie istotne różnice między grupami odnotowano w przypadku ryzyka występowania jakichkolwiek hospitalizacji, które było o 19% niższe podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), NNT = 12 (95% CI: 7; 62), p = 0,0130. Średni czas obserwacji wśród tych pacjentów wyniósł 7,82 miesiąca w grupie Ra-223 i 6,92 miesiąca w grupie PBO (p < 0,001).

Tabela 34. Ocena hospitalizacji; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Ra-223			PBO			RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
N	n	%	N	n	%		
Jakakolwiek hospitalizacja							
589	218	37,0%	292	133	45,5%	0,81 (0,69; 0,96); p = 0,0130; p = 0,016^	-0,09 (-0,15; -0,02); NNT = 12 (7; 62); p = 0,0156
Hospitalizacje z powodu bólu kości							
423^^	42	10,0%	237^^	31	13,5%	0,76 (0,49; 1,17); p = 0,2153	-0,03 (-0,08; 0,02); p = 0,2307
Hospitalizacje z powodu bólu							
423^^	39	9,3%	237^^	12	5,2%	1,82 (0,97; 3,41); p = 0,0611	0,04 (0,00; 0,08); p = 0,0378
Hospitalizacje z powodu niedokrwistości							
423^^	36	8,6%	237^^	22	9,6%	0,92 (0,55; 1,52); p = 0,7366	-0,01 (-0,05; 0,04); p = 0,7396
Hospitalizacje z powodu zakażeń							
423^^	32	7,6%	237^^	13	5,7%	1,38 (0,74; 2,58); p = 0,3132	0,02 (-0,02; 0,06); p = 0,2886
Hospitalizacje z powodu przetoczenia krwi							
423^^	14	3,3%	237^^	5	2,2%	1,57 (0,57; 4,30); p = 0,3816	0,01 (-0,01; 0,04); p = 0,3470
Hospitalizacje z powodu ucisku rdzenia kręgowego							
423^^	9	2,1%	237^^	10	4,3%	0,50 (0,21; 1,22); p = 0,1300	-0,02 (-0,05; 0,01); p = 0,1582

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji Parker 2017;

^^ liczba zdarzeń hospitalizacji.

Co więcej, w doniesieniu konferencyjnym *Cislo 2015* podano, że wśród pacjentów leczonych wcześniej docetaksem wskaźnik hospitalizacji wyniósł 1,18 w grupie Ra-223 vs 1,70 w grupie kontrolnej, RR = 0,69 (95% CI: 0,53; 0,90), p = 0,006, natomiast średnia liczby dni hospitalizacji/rok odpowiednio 8,53 vs 16,51, p = 0,001, a wśród pacjentów z ≥ 1 hospitalizacją średnia liczby dni hospitalizacji/rok wyniosła 19,65 vs 33,02, p = 0,003. Dla podgrupy bez wcześniejszej terapii docetaksem wartości te wyniosły odpowiednio 1,02 vs 1,10, RR = 0,92 (95% CI: 0,66; 1,29), p = 0,643, 7,53 vs 12,11, p = 0,027 i 19,12 vs 26,61, p = 0,063.

W kolejnej tabeli zaprezentowano informacje na temat liczby oraz czasu trwania hospitalizacji oraz innych wizyt medycznych chorych. Tylko w przypadku oceny czasu trwania hospitalizacji wykazano jej znaczące skrócenie podczas terapii Ra-223 w porównaniu do PBO, odpowiednio 4,44 vs 6,68 dnia,

MD = -2,24 (SD: 10,78), p = 0,004. Autorzy zaznaczyli, że brak różnic w ocenie średniej liczby hospitalizacji na pacjenta spowodowany jest najprawdopodobniej istotnie dłuższym okresem obserwacji w grupie Ra-223.

Tabela 35. Czas trwania hospitalizacji oraz innych wizyt chorych; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

N	Ra-223		PBO		MD (SD); p	
	średnia	SD	N	średnia		SD
Liczby hospitalizacji/pacjenta						
587	0,69	1,20	292	0,79	1,15	-0,10 (1,19); p = 0,226
Czasu trwania hospitalizacji/pacjenta						
586	4,44	10,05	288	6,68	12,12	-2,24 (10,78); p = 0,004
Liczba wizyty lekarskich						
584	4,25	6,97	290	4,24	6,63	0,01 (6,86); p = 0,980
Czasu trwania opieki domowej [tygodnie]						
589	0,12	0,98	292	0,22	1,84	-0,10 (1,33); p = 0,292
Czasu trwania opieki dorosłych [dni]						
584	0,42	3,17	290	0,38	3,49	0,04 (3,28); p = 0,876
Czasu trwania opieki domowej [godziny]						
578	7,59	57,64	287	4,12	19,52	3,48 (48,45); p = 0,321

Ponadto w publikacji *Parker 2017* przedstawiono także informacje na temat dni hospitalizacji na pacjenta w podgrupach chorych przed wystąpieniem objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym (*pre-SSE*), jak i po wystąpieniu takiego zdarzenia (*post-SSE*). Wykazano, że zarówno w grupie Ra-223, jak i PBO średnia liczba dni hospitalizacji przypadająca na pacjenta wzrosła po wystąpieniu SSE z odpowiednio 2,35 do 7,74 i z 3,36 do 9,19. Różnice między grupami interwencji w tej ocenie zarówno w populacji *pre-SSE*, jak i *post-SSE* były nieistotne, odpowiednio MD = -1,01 (SD: 7,45), p = 0,063 i MD = -1,45 (SD: 12,89), p = 0,365.

5.4.9 Jakość życia

Informacje na temat oceny jakości życia w badaniu ALSYMPCA przedstawiono w publikacjach *Parker 2013* i *Nilsson 2016*. W próbie wykorzystano kwestionariusze EQ-5D i FACT-P, które pacjenci wypełniali

w momencie randomizacji, w 16 lub 24 tygodniu terapii i w momencie zakończenia udziału w badaniu. Podczas 28-tygodniowego okresu obserwacji kwestionariusz EQ-5D był uzupełniany co 2 miesiące, natomiast FACT-P w 44 tygodniu (22 tygodnie po ostatnim podaniu leku). W trakcie pozostałego okresu obserwacji, kwestionariusz EQ-5D uzupełniano co 4 tygodnie, 6 razy łącznie (z powodu zgonów i utraty z obserwacji nie zebrano dla niego żadnych danych podczas wizyty w 148 tygodniu badania).

Kwestionariusz EQ-5D składa się z 5 domen oceniających mobilność, samoopiekę, codzienne czynności, ból/dyskomfort oraz lęk/depresję. Wyższy wynik wskazuje na lepszy stan pacjenta. Z kolei kwestionariusz FACT-P (wersja 4) składa się z 39 pytań w obrębie 4 podskali analizujących aspekty samopoczucia fizycznego, emocjonalnego, funkcjonalnego i rodzinnego/społecznego. Wyższy wynik wskazuje na lepszy stan pacjenta.

Analizy dotyczące oceny jakości życia przeprowadzono *post-hoc* w populacji ITT, która składała się z 614 chorych z grupy Ra-223 i 307 pacjentów z grupy PBO. Wyjściowo, większość pacjentów (>93%) wypełniła kwestionariusze EQ-5D i FACT-P. Z każdym kolejnym pomiarem odsetek ten ulegał zmniejszeniu z uwagi na zakończenie przez chorych udziału w badaniu, ich utratę z obserwacji lub zgony, z nieco wyższym odsetkiem uzupełnienia kwestionariuszy w grupie Ra-223 (w 44 tygodniu wyniósł on 50,5% i 46,7% dla FACT-P oraz 54,1% i 48,3% dla EQ-5D, odpowiednio w grupach Ra-223 i PBO).

W tabeli poniżej zamieszczono informacje na temat odsetka chorych z minimalną różnicą istotną klinicznie wskaźnika użyteczności EQ-5D (zdefiniowana jako wzrost wskaźnika użyteczności EQ-5D o $\geq 0,1$ w 16 i/lub 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej) i całkowitej punktacji FACT-P (zdefiniowana jako wzrost całkowitego wyniku FACT-P o ≥ 10 w 16 i/lub 24 tygodniu w stosunku do wartości wyjściowej). Dla obu kwestionariuszy szansa uzyskania minimalnej różnicy istotnej klinicznie była istotnie większa podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do grupy kontrolnej, odpowiednio $RB = 1,58$ (95% CI: 1,14; 2,18), $NNT = 10$ (95% CI: 6; 26), $p = 0,0055$ i $RB = 1,52$ (95% CI: 1,06; 2,20), $NNT = 12$ (95% CI: 7; 56), $p = 0,0243$.

Tabela 36. Odsetek chorych z minimalną różnicą istotną klinicznie w ocenie wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P podczas terapii (w 16 tygodniu i/lub 24 tygodniu); Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Ra-223			PBO			RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
N	n	%	N	n	%		
Minimalna różnica istotna klinicznie w ocenie wskaźnika użyteczności EQ-5D							
472	138	29,2%	200	37	18,5%	1,58 (1,14; 2,18) p = 0,0055; OR = 1,82 (95% CI: 1,21; 2,74), p = 0,004^	0,11 (0,04; 0,18) NNT = 10 (6; 26) p = 0,0019
Minimalna różnica istotna klinicznie w ocenie całkowitej punktacji FACT-P							
431	106	24,6%	186	30	16,1%	1,52 (1,06; 2,20) p = 0,0243; OR = 1,70 (95% CI: 1,08; 2,65), p = 0,020^	0,08 (0,02; 0,15) NNT = 12 (7; 56) p = 0,0128

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji Nilsson 2016.

W kolejnej tabeli przedstawiono dane na temat odsetka chorych z minimalną różnicą istotną klinicznie w obrębie poszczególnych podskali kwestionariusza FACT-P. Nie stwierdzono znamienych różnic między Ra-223, a PBO w ocenie samopoczucia fizycznego i rodzinnego/społecznego, natomiast w przypadku pozostałych podskal odnotowane różnice wskazywały istotnie na korzyść terapii Ra-223 – dla samopoczucia emocjonalnego RB = 1,60 (95% CI: 1,13; 2,28), NNT = 11 (95% CI: 7; 31), p = 0,0086; dla samopoczucia funkcjonalnego RB = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,19), NNT = 14 (95% CI: 8; 83), p = 0,0336; dla podskali dotyczącej raka prostaty RB = 1,41 (95% CI: 1,07; 1,87), NNT = 10 (95% CI: 6; 39), p = 0,0154 i dla punktacji oceniającej ból RB = 1,50 (95% CI: 1,09; 2,07), NNT = 10 (95% CI: 6; 36), p = 0,0132.

Tabela 37. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P podczas terapii (w 16 tygodniu i/lub 24 tygodniu); Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Ra-223			PBO			RB (95% CI)*	RD (95% CI)*
N	n	%	N	n	%		
Klinicznie istotna poprawa samopoczucia fizycznego							
449	110	24,5%	196	35	17,9%	1,37 (0,98; 1,93) p = 0,0694; p = 0,063^	0,07 (0,00; 0,13) p = 0,0512
Klinicznie istotna poprawa samopoczucia rodzinnego/społecznego							
449	111	24,7%	196	43	21,9%	1,13 (0,83; 1,54) p = 0,4495; p = 0,446^	0,03 (-0,04; 0,10) p = 0,4381
Klinicznie istotna poprawa samopoczucia emocjonalnego							
446	118	26,5%	194	32	16,5%	1,60 (1,13; 2,28) p = 0,0086; p = 0,006^	0,10 (0,03; 0,17) NNT = 11 (7; 31) p = 0,0033
Klinicznie istotna poprawa samopoczucia funkcjonalnego							
449	101	22,5%	194	29	14,9%	1,50 (1,03; 2,19) p = 0,0336; p = 0,029^	0,08 (0,01; 0,14) NNT = 14 (8; 83) p = 0,0195
Klinicznie istotna poprawa podskali dotyczącej raka prostaty							
441	154	34,9%	190	47	24,7%	1,41 (1,07; 1,87) p = 0,0154; p = 0,012^	0,10 (0,03; 0,18) NNT = 10 (6; 39) p = 0,0084
Klinicznie istotna poprawa punktacji oceny bólu							
427	129	30,2%	184	37	20,1%	1,50 (1,09; 2,07) p = 0,0132; p = 0,010^	0,10 (0,03; 0,17) NNT = 10 (6; 36) p = 0,0063

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji Nilsson 2016.

Dodatkowo autorzy publikacji Nilsson 2016 podali także dane na temat odsetka chorych ze znaczącym pogorszeniem (*meaningful worsening*) wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P. Tylko w przypadku pierwszego z nich różnice między Ra-223, a grupą kontrolną były znamienne, RR = 0,67 (95% CI: 0,56; 0,79), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p < 0,001. Z uwagi na brak istotnych różnic między analizowanymi grupami w ocenie całkowitej punktacji FACT-P badacze odstąpili od oceny różnic w poszczególnych podskalach tego kwestionariusza. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 38. Znaczące pogorszenie wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Ra-223			PBO			RR (95% CI)*	RD (95% CI)*
N	n	%	N	n	%		
Znaczące pogorszenie wskaźnika użyteczności EQ-5D							
472	170*	36,0%	200	108*	54,0%	0,67 (0,56; 0,79) p < 0,0001; OR = 0,48 (95% CI: 0,34; 0,67), p < 0,001^	-0,18 (-0,26; -0,10) NNT = 6 (4; 11) p < 0,0001
Znaczące pogorszenie całkowitej punktacji FACT-P							
431	191*	44,3%	186	96*	51,6%	0,86 (0,72; 1,02) p = 0,0874; OR = 0,75 (95% CI: 0,53; 1,05), p = 0,095^	-0,07 (-0,16; 0,01) p = 0,0954

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji Nilsson 2016.

W publikacjach Parker 2013 i Nilsson 2016 podano też informacje na temat średniej zmiany (metoda najmniejszych kwadratów) ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-P od wartości wyjściowej do wartości w 16 tygodniu leczenia – różniła się ona istotnie między analizowanymi grupami: -2,7 (SE: 0,86) dla Ra-223 vs -6,8 (SE: 1,28) dla PBO, wskazując na korzyść w grupie Ra-223 (MD = 4,12 [95% CI: 1,18; 7,07], p = 0,006). Znamienność ta zanikła jednak dla dłuższego okresu obserwacji (w 24 i 44 tygodniu), odpowiednio MD = 3,00 (95% CI: 0,70; 6,68) i MD = 3,73 (95% CI: -1,32; 8,77). Podobnie było w przypadku zmian wartości wskaźnika użyteczności EQ-5D, które były istotne na korzyść Ra-223 w 16 i 24 tygodniu, odpowiednio MD = 0,07 (95% CI: 0,02; 0,11) i MD = 0,06 (95% CI: 0; 0,12). Biorąc pod uwagę analizę z uwzględnieniem całkowitego okresu badania (*entire trial period*) istotnie mniejszą redukcję wartości odnotowano w przypadku tak wskaźnika użyteczności EQ-5D, jak i ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-P i jego poszczególnych podskali, z wyjątkiem analizy samopoczucia rodzinnego/społecznego i podskali punktacji nie dotyczącej oceny bólu. Szczegółowe dane w tym zakresie podsumowuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 39. Zmiana wartości wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Punkt czasowy	Ra-223			PBO			MD	95% CI
	N	Średnia zmiana	SE	N	Średnia zmiana	SE		
Wartość wskaźnika użyteczności EQ-5D								
16 tydz.^	460	-0,03	0,01	194	-0,09	0,02	0,07	0,02; 0,11
24 tydz.^	343	-0,04	0,02	131	-0,11	0,03	0,06	0; 0,12
1 wizyta^	300	-0,08	0,02	105	-0,12	0,03	0,04	-0,03; 0,10
2 wizyta^	220	-0,14	0,02	84	-0,13	0,03	-0,01	-0,08; 0,06
3 wizyta^	164	-0,11	0,02	62	-0,12	0,04	0,01	-0,07; 0,09
4 wizyta^	93	-0,13	0,03	32	-0,24	0,05	0,10	-0,01; 0,22
5 wizyta^	45	-0,12	0,05	22	-0,17	0,07	0,05	-0,11; 0,21
6 wizyta^	21	-0,15	0,09	10	-0,26	0,13	0,11	-0,14; 0,36
7 wizyta^	7	0,02	0,10	3	-0,15	0,20	0,18	-0,38; 0,73
Cały okres badania^^	220	-0,10	bd.	84	-0,16	bd.	0,06	bd., p = 0,002
Całkowita punktacja FACT-P								
16 tydz.^	407	-2,69	0,86	177	-6,81	1,28	4,12	1,18; 7,07, p = 0,006
24 tydz.^	314	-4,28	1,03	120	-7,27	1,65	3,00	-0,70; 6,68
44 tydz.^	186	-7,36	1,43	75	-11,08	2,25	3,73	-1,32; 8,77
Cały okres badania^^	186	-4,83	bd.	75	-8,69	bd.	3,86	bd., p = 0,004
Podskala samopoczucia fizycznego								
Cały okres badania^^	186	-1,59	bd.	75	-2,49	bd.	0,90	bd., p = 0,013
Podskala samopoczucia rodzinnego/społecznego								
Cały okres badania^^	186	-0,16	bd.	75	-0,13	bd.	-0,04	bd., p = 0,900
Podskala samopoczucia emocjonalnego								
Cały okres badania^^	186	-0,28	bd.	75	-1,33	bd.	1,05	bd., p < 0,001
Podskala samopoczucia funkcjonalnego								
Cały okres badania^^	186	-1,81	bd.	75	-2,67	bd.	0,86	bd., p = 0,017
Podskala dotycząca raka prostaty								
Cały okres badania^^	186	-0,82	bd.	75	-2,07	bd.	1,25	bd., p = 0,009
Podskala punktacji oceny bólu								
Cały okres badania^^	186	0,29	bd.	75	-0,46	bd.	0,75	bd., p = 0,006
Podskala punktacji nie dotyczącej oceny bólu								
Cały okres badania^^	186	-1,11	bd.	75	-1,51	bd.	0,40	bd., p = 0,212

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ metoda najmniejszych kwadratów (LS, z ang. *least-squares*);^^ *entire trial period*.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Dodatkowo w doniesieniu konferencyjnym *Parker 2013a*, wykazano, że stosowanie Ra-223 wiąże się ze znamienym wydłużeniem czasu do pogorszenia jakości życia w porównaniu do placebo. Mediany tego czasu wyniosły odpowiednio 6,3 vs 5,6 miesiąca, HR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,95), p = 0,016.

Z kolei w doniesieniu konferencyjnym *Donga 2014* zaznaczono, że obserwowani chorzy mieli istotnie gorszą jakość życia po wystąpieniu SSE niż pacjenci bez takiego zdarzenia (odpowiednio wartość wskaźnika EQ-5D wyniosła 0,617 vs 0,718, MD = -0,0978 (95% CI: -0,1101; -0,08553), p < 0,0001.

5.5 Bezpieczeństwo

Analizę bezpieczeństwa w badaniu *ALSYMPCA* przeprowadzono w populacji chorych liczącej 600 osób w grupie interwencji oraz 301 w grupie kontrolnej, zarówno dla analizy podstawowej (do czerwca 2011 r. – publikacja *Parker 2013*), jak i analizy uaktualnionej (z okresu leczenia [do 12 tygodni po ostatniej dawce leku] i z długookresowej obserwacji [po 12 tygodniu od ostatniej dawki leku do 3 lat po pierwszym podaniu dawki leku]; do października 2014 r. – publikacja *Parker 2018*). Jeśli dane pochodziły z innych publikacji, zostało to odpowiednio zaznaczone.

5.5.1 Ogólne kategorie AEs

W poniższej tabeli zamieszczono dane odnośnie poszczególnych kategorii zdarzeń niepożądanych odnotowanych w próbie *ALSYMPCA*. Znamienne statystycznie różnice wobec grupy kontrolnej wyróżniono pogrubionym drukiem.

Tabela 40. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Analiza podstawowa						
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane	558	93%	290	96%	0,97 (0,94; 1,00) p = 0,0258	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 30 (16; 249) p = 0,0259
Jakiegolwiek zdarzenia niepożądane 3 lub 4 stopnia	339	56%	188	62%	0,90 (0,81; 1,01) p = 0,0800	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0839
Ciężkie (<i>serious</i>) zdarzenia niepożądane	281	47%	181	60%	0,78 (0,69; 0,88) p < 0,0001	-0,13 (-0,20; -0,06) NNT = 8 (5; 16) p = 0,0001
Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	99	16%	62	21%	0,80 (0,60; 1,07) p = 0,1280	-0,04 (-0,10; 0,01) p = 0,1405

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Uaktualniona analiza, do 12 tygodni po ostatniej iniekcji						
≥1 TEAE	564	94%	292	97%	0,97 (0,94; 1,00) p = 0,0292	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 34 (18; 328) p = 0,0291
≥1 TEAE 3 lub 4 stopnia	350	58%	194	65%	0,91 (0,81; 1,01) p = 0,0697	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0732
AEs prowadzące do zgonu	98	16%	68	23%	0,72 (0,55; 0,95) p = 0,0216	-0,06 (-0,12; -0,01) NNT = 16 (9; 147) p = 0,0278

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odnotowano, że ryzyko występowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich AEs było istotnie mniejsze w grupie Ra-223, odpowiednio RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 30 (95% CI: 16; 249), p = 0,0258 i RR = 0,78 (95% CI: 0,69; 0,88), NNT = 8 (95% CI: 5; 16), p < 0,0001. Nie stwierdzono znamienych różnic między wyróżnionymi grupami pod względem częstości jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia i zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Podobne obserwacje dla jakichkolwiek TEAEs dotyczyły także zaktualizowanej analizy bezpieczeństwa, RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 34 (95% CI: 18; 328), p = 0,0292. Także ryzyko pojawienia się AEs prowadzących do zgonu było istotnie niższe podczas terapii Ra-223, RR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 147), p = 0,0216. W przypadku analizy zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia różnice między grupami nie były istotne.

5.5.2 Poszczególne AEs

Kolejna tabela zawiera dane odnośnie poszczególnych zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień ciężkości odnotowanych w próbie ALSYMPCA, które wystąpiły u 5% lub więcej chorych, w którejkolwiek z grup (dotyczyło to obu przedstawionych analiz). Istotnie statystycznie różnice wobec grupy kontrolnej wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 41. 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); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Analiza podstawowa						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	187	31%	92	31%	1,02 (0,83; 1,26) p = 0,8540	0,01 (-0,06; 0,07) p = 0,8535
Trombocytopenia	69	12%	17	6%	2,04 (1,22; 3,40) p = 0,0065	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 18 (11; 46) p = 0,0017
Neutropenia	30	5%	3	1%	5,02 (1,54; 16,31) p = 0,0073	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 25 (17; 52) p = 0,0002
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	108	18%	64	21%	0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2376	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2494
Biegunka	151	25%	45	15%	1,68 (1,24; 2,28) p = 0,0007	0,10 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 21) p = 0,0002
Nudności	213	36%	104	35%	1,03 (0,85; 1,24) p = 0,7791	0,01 (-0,06; 0,08) p = 0,7781
Wymioty	111	18%	41	14%	1,36 (0,98; 1,89) p = 0,0693	0,05 (0,00; 0,10) p = 0,0542
Astenia	35	6%	18	6%	0,98 (0,56; 1,69) p = 0,9296	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9299
Zmęczenie	154	26%	77	26%	1,00 (0,79; 1,27) p = 0,9779	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9779
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	27	4%	21	7%	0,65 (0,37; 1,12) p = 0,1203	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1439
Obrzęk obwodowy	76	13%	30	10%	1,27 (0,85; 1,89) p = 0,2393	0,03 (-0,02; 0,07) p = 0,2190
Gorączka	38	6%	19	6%	1,00 (0,59; 1,71) p = 0,9902	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9902
Zapalenie płuc	18	3%	16	5%	0,56 (0,29; 1,09) p = 0,0889	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1149
Zakażenie dróg moczowych	47	8%	28	9%	0,84 (0,54; 1,32) p = 0,4510	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4630
Utrata masy ciała	69	12%	44	15%	0,79 (0,55; 1,12) p = 0,1815	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,1971
Anoreksja	102	17%	55	18%	0,93 (0,69; 1,25) p = 0,6341	-0,01 (-0,07; 0,04) p = 0,6380
Zmniejszenie apetytu	35	6%	13	4%	1,35 (0,73; 2,51) p = 0,3431	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,3168

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Ból kości	300	50%	187	62%	0,80 (0,71; 0,91) p = 0,0004	-0,12 (-0,19;-0,05) NNT = 9 (6; 19) p = 0,0005
Oslabienie mięśni	9	2%	17	6%	0,27 (0,12; 0,59) p = 0,0011	-0,04 (-0,07;-0,01) NNT = 25 (15; 74) p = 0,0035
Patologiczne złamania	22	4%	15	5%	0,74 (0,39; 1,40) p = 0,3485	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,3705
Progresja choroby nowotworowej	77	13%	44	15%	0,88 (0,62; 1,24) p = 0,4576	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,4667
Zawroty głowy	43	7%	26	9%	0,83 (0,52; 1,32) p = 0,4331	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,4462
Ucisk rdzenia kręgowego	25	4%	23	8%	0,55 (0,31; 0,94) p = 0,0304	-0,03 (-0,07; 0,00) NNT = 29 (15; 1351) p = 0,0452
Bezsennaść	27	4%	21	7%	0,65 (0,37; 1,12) p = 0,1203	-0,02 (-0,06; 0,01) p = 0,1439
Krwimocz	30	5%	15	5%	1,00 (0,55; 1,84) p = 0,9914	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9914
Retencja moczu	25	4%	18	6%	0,70 (0,39; 1,26) p = 0,2299	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2546
Duszność	49	8%	26	9%	0,95 (0,60; 1,49) p = 0,8090	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8107
Uaktualniona analiza, do 12 tygodni po ostatniej iniekcji						
Hematologiczne działania niepożądane^^						
Niedokrwistość	187	31%	93	31%	1,01 (0,82; 1,24) p = 0,9343	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9342
Neutropenia	30	5%	3	1%	5,02 (1,54; 16,31) p = 0,0073	0,04 (0,02; 0,06) NNH = 25 (17; 52) p = 0,0002
Trombocytopenia	69	12%	17	6%	2,04 (1,22; 3,40) p = 0,0065	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 18 (11; 46) p = 0,0017
Niehematologiczne działania niepożądane						
Ból kości	310	52%	192	64%	0,81 (0,72; 0,91) p = 0,0003	-0,12 (-0,19;-0,05) NNT = 9 (6; 19) p = 0,0004
Biegunka	154	26%	45	15%	1,72 (1,27; 2,32) p = 0,0005	0,11 (0,05; 0,16) NNH = 10 (7; 19) p < 0,0001
Nudności	215	36%	102	34%	1,06 (0,87; 1,28) p = 0,5660	0,02 (-0,05; 0,09) p = 0,5622
Wymioty	116	19%	41	14%	1,42 (1,02; 1,97) p = 0,0364	0,06 (0,01; 0,11) NNH = 18 (10; 141) p = 0,0252

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Zaparcia	109	18%	64	21%	0,85 (0,65; 1,13) p = 0,2636	-0,03 (-0,09; 0,02) p = 0,2749
Zmęczenie	160	27%	79	26%	1,02 (0,81; 1,28) p = 0,8928	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,8925
Obrzęk obwodowy	78	13%	30	10%	1,30 (0,88; 1,94) p = 0,1904	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1691
Utrata masy ciała	73	12%	44	15%	0,83 (0,59; 1,18) p = 0,3006	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,3140
Anoreksja	109	18%	54	18%	1,01 (0,75; 1,36) p = 0,9337	0,00 (-0,05; 0,06) p = 0,9335
Progresja choroby nowotworowej [^]	78	13%	46	15%	0,85 (0,61; 1,19) p = 0,3469	-0,02 (-0,07; 0,03) p = 0,3588
Zakażenie dróg moczowych	49	8%	28	9%	0,88 (0,56; 1,37) p = 0,5648	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5727
Zawroty głowy	45	8%	26	9%	0,87 (0,55; 1,38) p = 0,5495	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5583
Gorączka	40	7%	19	6%	1,06 (0,62; 1,79) p = 0,8394	0,00 (-0,03; 0,04) p = 0,8379
Ucisk rdzenia kręgowego	25	4%	23	8%	0,55 (0,31; 0,94) p = 0,0304	-0,03 (-0,07; 0,00) NNT = 29 (15; 1351) p = 0,0452
Zmniejszenie apetytu	36	6%	13	4%	1,39 (0,75; 2,58) p = 0,2978	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2690
Astenia	36	6%	18	6%	1,00 (0,58; 1,74) p = 0,9905	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9905
Zatrzymanie moczu	27	5%	19	6%	0,71 (0,40; 1,26) p = 0,2448	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2684
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	30	5%	21	7%	0,72 (0,42; 1,23) p = 0,2268	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2496
Hematuria	29	5%	16	5%	0,91 (0,50; 1,65) p = 0,7538	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7575
Ból stawów	29	5%	11	4%	1,32 (0,67; 2,61) p = 0,4204	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,3969
Kaszel	28	5%	11	4%	1,28 (0,64; 2,53) p = 0,4833	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4641
Bezsenność	31	5%	17	6%	0,91 (0,51; 1,63) p = 0,7615	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,7648
Duszności	49	8%	26	9%	0,95 (0,60; 1,49) p = 0,8090	0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,8107
Oslabienie mięśniowe	9	2%	16	5%	0,28 (0,13; 0,63) p = 0,0021	-0,04 (-0,07; -0,01) NNT = 27 (16; 91) p = 0,0059
Złamania patologiczne	24	4%	16	5%	0,75 (0,41; 1,39) p = 0,3666	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,3869

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Zapalenie płuc	21	4%	16	5%	0,66 (0,35; 1,24) p = 0,1975	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2246

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w publikacji *Parker 2018* podano także, że wtórne nowotwory odnotowano u 5 pacjentów z grupy Ra-223 (nowotwór nieznanego pochodzenia, rak płaskonabłonkowy, gruczolakorak jelit i 2 nowotwory skóry) i 2 chorych z grupy PBO (nowotwór nieznanego pochodzenia i rak żołądka), RR = 1,25 (95% CI: 0,24; 6,43), p = 0,7859 (obliczenia autorów raportu); skumulowany wskaźnik częstości (*cumulative incidence rates*) dla hematologicznych AEs wynosił 1,06 (95% CI: 0,46; 2,08) w grupie Ra-223, 1,70 (95% CI: 0,55; 3,98) w grupie PBO i 1,28 (95% CI: 0,61; 2,35) w grupie pacjentów leczonych Ra-223 od początku i chorych, którzy przeszli z PBO na terapię Ra-223;

^^ w publikacji *Vogelzang 2017* podano także informacje na temat hematologicznych AEs, które odnotowano u ≥ 1 pacjenta z grupy Ra-223 – były to leukopenia (25 [4%] w grupie Ra-223 i 1 [$<1\%$] w grupie PBO, RR = 12,54 [95% CI: 1,71; 92,11], NNH = 27 [95% CI: 18; 48], p = 0,0129), limfopenia (5 [1%] w grupie Ra-223 i 1 [$<1\%$] w grupie PBO, RR = 2,51 [95% CI: 0,29; 21,37], p = 0,4002) i pancytopenia (12 [2%] w grupie Ra-223 i 0 [0%] w grupie PBO, RR = 12,56 [95% CI: 0,75; 211,46], p = 0,0789); ponadto przeprowadzono ocenę czynników ryzyka z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej: dla zestawienia 4-6 dawek z 1-3 dawek i 2-4 stopnia nasilenia OR wyniósł 1,57 (95% CI: 0,92; 2,69), p = 0,097 dla niedokrwistości, 1,14 (95% CI: 0,32; 4,12), p = 0,837 dla neutropenii i 0,77 (95% CI: 0,38; 1,56), p = 0,475 dla trombocytopenii, a dla zestawienia wcześniejszej terapii docetakselem z jej brakiem i 2-4 stopnia nasilenia OR wyniósł 1,49 (95% CI: 0,96; 2,30), p = 0,077 dla niedokrwistości, 3,44 (95% CI: 1,21; 9,74), p = 0,020 dla neutropenii i 2,16 (95% CI: 1,06; 4,42), p = 0,035 dla trombocytopenii.

W większości przypadków rozpatrywane zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością u chorych otrzymujących Ra-223 oraz placebo. Wśród hematologicznych AEs istotnie różnice między analizowanymi grupami odnotowano jedynie dla trombocytopenii i neutropenii – różnice te były znamienne statystycznie zarówno w podstawowej, jak i zaktualizowanej analizie i wskazywały na wyższą częstość ich występowania podczas terapii Ra-223, odpowiednio RR = 2,04 (95% CI: 1,22; 3,40), NNH = 18 (95% CI: 11; 46), p = 0,0065 i RR = 5,02 (95% CI: 1,54; 16,31), NNH = 25 (95% CI: 17; 52), p = 0,0073. W publikacji *Vogelzang 2017* wskazano też, że nie stwierdzono istotnego związku między toksycznością hematologiczną, a liczbą otrzymanych dawek Ra-223 i podkreślono, że leczenie to ma korzystny profil bezpieczeństwa z niską częstością występowania mielosupresji.

W przypadku niehematologicznych AEs w analizie podstawowej dla bólu kości, osłabienia mięśni i ucisku rdzenia kręgowego obserwowane różnice były znamienne na korzyść Ra-223, odpowiednio RR = 0,80 (95% CI: 0,71; 0,91), NNT = 9 (95% CI: 6; 19), p = 0,0004; RR = 0,27 (95% CI: 0,12; 0,59), NNT = 25 (95% CI: 15; 74), p = 0,0011 i RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,94), NNT = 29 (95% CI: 15; 1351), p = 0,0304. Natomiast częstość występowania biegunki była istotnie większa podczas terapii Ra-223, RR = 1,68 (95% CI: 1,24; 2,28), NNH = 10 (95% CI: 7; 21), p = 0,0002. Obserwacje te utrzymało się w analizie uaktualnionej dla biegunki i ucisku rdzenia kręgowego, odpowiednio RR = 1,72 (95% CI: 1,27; 2,32), NNH = 10 (95% CI: 7; 19), p = 0,0005 i RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,94), NNT = 29 (95% CI: 15; 1351), p = 0,0304. Dodatkowo odnotowano, że znamienne częściej podczas leczenia Ra-223 występowały wymioty, a ból kości znamienne rzadziej, odpowiednio RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 1,97), NNH = 18 (95% CI: 10; 141), p = 0,0252 i RR = 0,81 (95% CI: 0,72; 0,91), NNT = 9 (95% CI: 6; 19), p = 0,0003.

5.5.3 Poszczególne AEs 3 lub 4 stopnia

Poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w 3 lub 4 stopniu ciężkości, odnotowanych w badaniu ALSYMPCA. Szczegółowe dane dotyczące częstości tych AEs przedstawiono w tabeli poniżej, pogrubionym drukiem zaznaczając wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 42. Poszczególne działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Analiza podstawowa						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	76*	13%*	39*	13%*	0,98 (0,68; 1,40) p = 0,9020	0,00 (-0,05; 0,04) p = 0,9023
Trombocytopenia	38*	6%*	6*	2%*	3,18 (1,36; 7,43) p = 0,0077	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 24 (15; 55) p = 0,0007
Neutropenia	13*	2%*	2*	1%*	3,26 (0,74; 14,36) p = 0,1181	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0471
Gorączka neutropeniczna	1	0,2%*	1	0,3%*	0,50 (0,03; 7,99) p = 0,6253	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6555
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	6*	1%*	4*	1%*	0,75 (0,21; 2,65) p = 0,6576	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6713
Biegunka	9*	2%*	5*	2%*	0,90 (0,31; 2,67) p = 0,8537	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,8560
Nudności	10*	2%*	5*	2%*	1,00 (0,35; 2,91) p = 0,9951	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9951
Wymioty	10*	2%*	7*	2%*	0,72 (0,28; 1,86) p = 0,4946	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5157
Astenia	5*	1%*	4*	1%*	0,63 (0,17; 2,32) p = 0,4842	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5128
Zmęczenie	24*	4%*	18*	6%*	0,67 (0,37; 1,21) p = 0,1855	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2112
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	11*	2%*	10*	3%*	0,55 (0,24; 1,28) p = 0,1680	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2029
Obrzęk obwodowy	10*	2%*	4*	1%*	1,25 (0,40; 3,97) p = 0,6998	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6883
Gorączka	3*	1%*	3*	1%*	0,50 (0,10; 2,47) p = 0,3964	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4383
Zapalenie płuc	9*	2%*	7*	2%*	0,65 (0,24; 1,72) p = 0,3795	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4093

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Zakażenie dróg moczowych	7*	1%*	5*	2%*	0,70 (0,22; 2,19) p = 0,5433	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5641
Utrata masy ciała	4*	1%*	5*	2%*	0,40 (0,11; 1,48) p = 0,1711	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,2185
Anoreksja	9*	2%*	2*	1%*	2,26 (0,49; 10,38) p = 0,2956	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2207
Zmniejszenie apetytu	2*	<1%*	0	0%*	2,51 (0,12; 52,17) p = 0,5516	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3432
Ból kości	125*	21%*	77*	26%*	0,81 (0,64; 1,04) p = 0,1045	-0,05 (-0,11; 0,01) p = 0,1150
Oslabienie mięśni	3*	1%*	6*	2%*	0,25 (0,06; 1,00) p = 0,0493	-0,01 (-0,03; 0,002) p = 0,0809
Patologiczne złamania	13*	2%*	9*	3%*	0,72 (0,31; 1,68) p = 0,4515	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4731
Progresja choroby nowotworowej	13*	2%*	5*	2%*	1,30 (0,47; 3,62) p = 0,6104	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,5933
Zawroty głowy	2*	<1%*	2*	1%*	0,50 (0,07; 3,54) p = 0,4892	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5275
Ucisk rdzenia kręgowego	20*	3%*	17*	6%*	0,59 (0,31; 1,11) p = 0,1018	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1276
Bezsenna	0	0%*	1*	<1%*	0,17 (0,01; 4,10) p = 0,2734	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4303
Krwimocz	7*	1%*	3*	1%*	1,17 (0,30; 4,49) p = 0,8185	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8136
Retencja moczu	9*	2%*	6*	2%*	0,75 (0,27; 2,09) p = 0,5861	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6021
Duszność	11*	2%*	7*	2%*	0,79 (0,31; 2,01) p = 0,6190	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6317
Uaktualniona analiza, do 12 tygodni po ostatniej iniekcji						
Hematologiczne działania niepożądane[^]						
Niedokrwistość	79	13%	39	13%	1,02 (0,71; 1,45) p = 0,9299	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,9297
Neutropenia	13	2%	2	1%	3,26 (0,74; 14,36) p = 0,1181	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,0471
Trombocytopenia	39	7%	6	2%	3,26 (1,40; 7,62) p = 0,0063	0,05 (0,02; 0,07) NNH = 23 (15; 51) p = 0,0005
Niehematologiczne działania niepożądane						
Ból kości	132	22%	79	26%	0,84 (0,66; 1,07) p = 0,1529	-0,04 (-0,10; 0,02) p = 0,1636

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Biegunka	8	1%	6	2%	0,67 (0,23; 1,91) p = 0,4526	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4788
Nudności	10	2%	6	2%	0,84 (0,31; 2,28) p = 0,7264	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7337
Wymioty	10	2%	7	2%	0,72 (0,28; 1,86) p = 0,4946	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,5157
Zaparcia	7	1%	4	1%	0,88 (0,26; 2,98) p = 0,8344	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,8378
Zmęczenie	27	5%	18	6%	0,75 (0,42; 1,34) p = 0,3367	-0,01 (-0,05; 0,02) p = 0,3572
Obrzęk obwodowy	10	2%	4	1%	1,25 (0,40; 3,97) p = 0,6998	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6883
Utrata masy ciała	5	1%	5	2%	0,50 (0,15; 1,72) p = 0,2724	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,3156
Anoreksja	9	2%	2	1%	2,26 (0,49; 10,38) p = 0,2956	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,2207
Progresja choroby nowotworowej	14	2%	5	2%	1,40 (0,51; 3,86) p = 0,5103	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4840
Zakażenie dróg moczowych	9	2%	7	2%	0,65 (0,24; 1,72) p = 0,3795	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4093
Zawroty głowy	2	<1%	2	1%	0,50 (0,07; 3,54) p = 0,4892	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,5275
Gorączka	3	1%	3	1%	0,50 (0,10; 2,47) p = 0,3964	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,4383
Ucisk rdzenia kręgowego	20	3%	17	6%	0,59 (0,31; 1,11) p = 0,1018	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,1276
Spadek apetytu	2	<1%	0	0%	2,51 (0,12; 52,17) p = 0,5516	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,3432
Astenia	6	1%	4	1%	0,75 (0,21; 2,65) p = 0,6576	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,6713
Zatrzymanie moczu	10	2%	6	2%	0,84 (0,31; 2,28) p = 0,7264	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,7337
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	11	2%	11	4%	0,50 (0,22; 1,14) p = 0,1009	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1330
Hematuria	7	1%	3	1%	1,17 (0,30; 4,49) p = 0,8185	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,8136
Ból stawów	3	1%	1	<1%	1,51 (0,16; 14,41) p = 0,7228	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7025
Kaszel	0	0%	0	0%	0,50 (0,01; 25,26) p = 0,7306	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Bezsenność	0	0%	1	<1%	0,17 (0,01; 4,10) p = 0,2734	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4303

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Duszności	11	2%	7	2%	0,79 (0,31; 2,01) p = 0,6190	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6317
Oslabienie mięśniowe	3	1%	6	2%	0,25 (0,06; 1,00) p = 0,0493	-0,01 (-0,03; 0,00) NNT = 67 (32; 546) p = 0,0809
Złamania patologiczne	13	2%	10	3%	0,65 (0,29; 1,47) p = 0,3026	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3322
Zapalenie płuc	11	2%	7	2%	0,79 (0,31; 2,01) p = 0,6190	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,6317

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w publikacji *Vogelzang 2017* podano także informacje na temat odsetka innych hematologicznych AEs, w tym leukopenii (8 [1,3%] w grupie Ra-223 i 1 [<1%] w grupie PBO, RR = 4,01 [95% CI: 0,50; 31,94], p = 0,1892), limfopenii (3 [0,5%] w grupie Ra-223 i 1 [<1%] w grupie PBO, RR = 1,51 [95% CI: 0,16; 14,41], p = 0,7228) i pancytopenii (7 [1,2%] w grupie Ra-223 i 0 [0%] w grupie PBO, RR = 7,54 [95% CI: 0,43; 131,53], p = 0,1662).

Wśród hematologicznych działań niepożądanych w zaktualizowanej ocenie bezpieczeństwa, 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 = 3,26 (95% CI: 1,40; 7,62); NNH = 23 (95% CI: 15; 51), p = 0,0063. W przypadku pozostałych działań niepożądanych odnotowane różnice nie były znamienne.

5.5.3.1 AEs 3 lub 4 stopnia w podgrupach wyróżnionych z uwagi na poszczególne charakterystyki wyjściowe

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 stosowanie bisfosfonianów (tak lub nie) i rozsiew choroby (>20 przerzutów/superskan i ≤20 przerzutów) (*Michalski 2014*). 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 bisfosfoniary, odpowiednio 9% vs 1%, RR = 10,33 (95% CI: 1,41; 75,87), NNH = 13 (95% CI: 9; 26), p = 0,0217, oraz u pacjentów z więcej niż 20 przerzutami/superskanem, odpowiednio 10% vs 3%, RR = 3,72 (95%: 1,14; 12,15), NNT = 15 (95% 9; 44), p = 0,0294. Szczegółowe dane przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 43. Hematologiczne działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości w wyróżnionych podgrupach chorych; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (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) p = 0,2482	-0,06 (-0,17; 0,05) p = 0,2742
Neutropenia	5*	3%	0	0%	5,14 (0,29; 91,75) p = 0,2653	0,03 (0,00; 0,07) p = 0,0675
Trombocytopenia	15*	10%	2	3%	3,48 (0,82; 14,81) p = 0,0915	0,07 (0,01; 0,13) p = 0,0244
Chorzy ≥65 roku życia (n = 447 vs n = 230)^						
Niedokrwistość	54*	12%	25*	11%	1,11 (0,71; 1,74) p = 0,6430	0,01 (-0,04; 0,06) p = 0,6371
Neutropenia	9*	2%	2*	1%	2,32 (0,50; 10,63) p = 0,2802	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2055
Trombocytopenia	22*	5%	5*	2%	2,26 (0,87; 5,90) p = 0,0945	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0504
Brak wcześniejszego stosowania bisfosfonianów (n = 356 vs n = 181)^^						
Niedokrwistość	39	11%	23	13%	0,86 (0,53; 1,40); p = 0,5473; p = 0,569^^	-0,02 (-0,08; 0,04); p = 0,5563
Neutropenia	7	2%	1	1%	3,56 (0,44; 28,71); p = 0,2333; p = 0,277^^	0,01 (0,00; 0,03); p = 0,1240
Trombocytopenia	17	5%	5	3%	1,73 (0,65; 4,61); p = 0,2741; p = 0,358^^	0,02 (-0,01; 0,05); p = 0,2258
Wcześniejsze stosowanie bisfosfonianów (n = 244 vs n = 120)^^						
Niedokrwistość	38	16%	16	13%	1,17 (0,68; 2,01); p = 0,5741; p = 0,640^^	0,02 (-0,05; 0,10); p = 0,5632
Neutropenia	6	3%	1	1%	2,95 (0,36; 24,23); p = 0,3138; p = 0,433^^	0,02 (-0,01; 0,04); p = 0,2086
Trombocytopenia	21	9%	1	1%	10,33 (1,41; 75,87); p = 0,0217; p = 0,002^^	0,08 (0,04; 0,12); NNH = 13 (9; 26); p < 0,0001
>20 przerzutów/superskan (n = 243 vs n = 118)^^						
Niedokrwistość	41	17%	23	20%	0,87 (0,55; 1,37); p = 0,5394; p = 0,559^^	-0,03 (-0,11; 0,06) p = 0,5487

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Neutropenia	5	2%	2	2%	1,21 (0,24; 6,17); p = 0,8151; p = 1,000^^	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8086
Trombocytopenia	23	10%	3	3%	3,72 (1,14; 12,15); p = 0,0294; p = 0,016^^	0,07 (0,02; 0,12) NNH = 15 (9; 44) p = 0,0035
≤20 przerzutów (n = 355 vs n = 182)^^						
Niedokrwistość	36	10%	16	9%	1,15 (0,66; 2,02); p = 0,6179; p = 0,648^^	0,01 (-0,04; 0,07) p = 0,6093
Neutropenia	8	2%	0	0%	8,74 (0,51; 150,56); p = 0,1355; p = 0,056^^	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0119
Trombocytopenia	15	4%	3	2%	2,56 (0,75; 8,74); p = 0,1326; p = 0,135^^	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0705

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane przedstawiono w doniesieniu *Wiechno 2013*;

^^ dane przedstawiono w doniesieniu *Michalski 2014*.

5.5.4 AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak

W publikacji *Hoskin 2014* przedstawiono informacje o częstości zdarzeń niepożądanych z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak – przedstawiono dane na temat hematologicznych AEs występujących u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup i niehematologicznych zdarzeń niepożądanych występujących u ≥10% pacjentów w którejkolwiek z grup. Podano także informacje o częstości ciężkich (*serious*) AEs, które pojawiły się u ≥5% pacjentów w którejkolwiek z grup. Dane te podsumowano w tabelach zamieszczonych poniżej.

W przypadku oceny AEs bez względu na stopień nasilenia wśród chorych stosujących wcześniej docetaksel odnotowano, że istotnie rzadziej podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do PBO występują jakiegokolwiek AEs oraz ból kości, odpowiednio RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 32 (95% CI: 17; 716), p = 0,0408 i RR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91), NNT = 7 (95% CI: 5; 18), p = 0,0009. Z kolei zamiennie częściej obserwowano leukopenię (RR = 10,35 [95% CI: 1,40; 76,29], NNH = 19 [95% CI: 13; 37], p = 0,0219), neutropenię (RR = 5,91 [95% CI: 1,41; 24,73], NNH = 18 [95% CI: 12; 39], p = 0,0149), trombocytopenię (RR = 2,01 [95% CI: 1,13; 3,58], NNH = 14 [95% CI: 8; 46], p = 0,0181) i wymioty (RR = 1,70 [95% CI: 1,12; 2,58], NNH = 11 [95% CI: 6; 34], p = 0,0120). Natomiast u pacjentów bez wcześniejszej

terapii docetakselem tylko w przypadku biegunki różnice między grupami były znamienne statystycznie na niekorzyść Ra-223, RR = 2,26 (95% CI: 1,35; 3,80), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), p = 0,0021.

Biorąc pod uwagę zdarzenia niepożądane 3/4 stopień nasilenia, w grupie chorych leczonych wcześniej docetakselem, w przypadku trombocytopenii i bólu kości, różnice między Ra-223 i PBO były istotne statystycznie – w pierwszym przypadku na korzyść grupy kontrolnej, a w drugim na korzyść Ra-223, odpowiednio RR = 3,06 (95% CI: 1,21; 7,72), NNH = 17 (95% CI: 11; 48), p = 0,0182 i RR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93), NNT = 11 (95% CI: 6; 67), p = 0,0151.

W przypadku oceny zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, tylko dla podgrupy chorych wcześniej otrzymujących docetaksel odnotowano istotne różnice między Ra-223, a PBO – ryzyko wystąpienia jakichkolwiek AEs prowadzących do zgonu było o 35% niższe dla terapii radiofarmaceutyku, RR = 0,65 (95% CI: 0,44; 0,96), NNT = 14 (95% CI: 7; 296), p = 0,0301.

Co więcej, wśród ciężkich AEs odnotowano, że w podgrupie chorych leczonych wcześniej docetakselem podczas terapii Ra-223 istotnie rzadziej odnotowano ból kości, RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,87), NNT = 12 (95% CI: 7; 64), p = 0,0096, a w podgrupie pacjentów bez takiej wcześniejszej terapii znamienne niższe było ryzyko zatorowości płucnej, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,70), NNT = 22 (95% CI: 12; 117), p = 0,0275.

Badacze zaznaczyli też, że wśród chorych wcześniej leczonych docetakselem odsetek zdarzeń niepożądanych był wyższy niż w podgrupie pacjentów bez takiego wcześniejszego leczenia, zarówno w grupie Ra-223, jak i grupie kontrolnej. Wskazano, że wcześniejsze stosowanie docetakselu wydaje się nie mieć wpływu na częstość występowania niehematologicznych AEs. Autorzy publikacji *Hoskin 2014* wskazali też, że przetoczenia krwi wymagało w podgrupie z wcześniejszą terapią docetakselem 90/352 (26%) chorych leczonych Ra-223 i 45/174 (26%) pacjentów z grupy kontrolnej, a w podgrupie bez wcześniejszej terapii docetakselem 47/262 (26%) chorych leczonych Ra-223 i 24/133 (26%) pacjentów z grupy kontrolnej (na podstawie obliczeń autorów raportu wykazano, że różnice między interwencjami nie były znamienne, odpowiednio RR = 0,99 [95% CI: 0,73; 1,35], p = 0,9421 i RR = 0,99 [95% CI: 0,64; 1,55], p = 0,9793).

Tabela 44. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak – bez względu na stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy stosujący wcześniej docetaksel (N = 347 vs N = 171)						
≥1 AEs	330	95%	168	98%	0,97 (0,94; 1,00) p = 0,0408	-0,03 (-0,06; 0,00) NNT = 32 (17; 716) p = 0,0403
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	120	35%	61	36%	0,97 (0,76; 1,24) p = 0,8061	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8071
Leukopenia	21	6%	1	1%	10,35 (1,40; 76,29) p = 0,0219	0,05 (0,03; 0,08) NNH = 19 (13; 37) p = 0,0001
Neutropenia	24	7%	2	1%	5,91 (1,41; 24,73) p = 0,0149	0,06 (0,03; 0,09) NNH = 18 (12; 39) p = 0,0003
Trombocytopenia	53	15%	13	8%	2,01 (1,13; 3,58) p = 0,0181	0,08 (0,02; 0,13) NNH = 14 (8; 46) p = 0,0061
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	62	18%	35	21%	0,87 (0,60; 1,27) p = 0,4737	-0,03 (-0,10; 0,05) p = 0,4831
Biegunka	85	25%	30	18%	1,40 (0,96; 2,03) p = 0,0801	0,07 (0,00; 0,14) p = 0,0612
Nudności	137	40%	71	42%	0,95 (0,76; 1,19) p = 0,6544	-0,02 (-0,11; 0,07) p = 0,6570
Wymioty	83	24%	24	14%	1,70 (1,12; 2,58) p = 0,0120	0,10 (0,03; 0,17) NNH = 11 (6; 34) p = 0,0048
Zmęczenie	94	27%	45	26%	1,03 (0,76; 1,40) p = 0,8521	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,8513
Obrzęk obwodowy	39	11%	20	12%	0,96 (0,58; 1,60) p = 0,8776	0,00 (-0,06; 0,05) p = 0,8784
Zakażenie dróg moczowych	26	8%	17	10%	0,75 (0,42; 1,35) p = 0,3420	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,3626
Utrata masy ciała	48	14%	33	19%	0,72 (0,48; 1,07) p = 0,1059	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,1228
Anoreksja	58	17%	34	20%	0,84 (0,57; 1,23) p = 0,3727	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,3855
Ból kości	185	53%	116	68%	0,79 (0,68; 0,91) p = 0,0009	-0,15 (-0,23; -0,06) NNT = 7 (5; 18) p = 0,0011

Działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Progresja choroby nowotworowej	41	21%	23	14%	0,88 (0,55; 1,41) p = 0,5941	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6017
Chorzy bez wcześniejszej terapii docetakselem (N = 253 vs N = 130)						
≥1 AEs	228	90%	122	94%	0,96 (0,90; 1,02) p = 0,1857	-0,04 (-0,09; 0,02) p = 0,1865
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	67	27%	31	24%	1,11 (0,77; 1,61) p = 0,5781	0,03 (-0,06; 0,12) p = 0,5712
Leukopenia	4	2%	0	0%	4,64 (0,25; 85,56) p = 0,3019	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,1094
Neutropenia	6	2%	1	1%	3,08 (0,38; 25,34) p = 0,2948	0,02 (-0,01; 0,04) p = 0,1911
Trombocytopenia	16	6%	4	3%	2,06 (0,70; 6,02) p = 0,1890	0,03 (-0,01; 0,07) p = 0,1315
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	46	18%	29	22%	0,82 (0,54; 1,23) p = 0,3327	-0,04 (-0,13; 0,04) p = 0,3465
Biegunka	66	26%	15	12%	2,26 (1,35; 3,80) p = 0,0021	0,15 (0,07; 0,22) NNH = 7 (5; 15) p = 0,0002
Nudności	76	30%	33	25%	1,18 (0,83; 1,68) p = 0,3452	0,05 (-0,05; 0,14) p = 0,3304
Wymioty	28	11%	17	13%	0,85 (0,48; 1,49) p = 0,5622	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5718
Zmęczenie	60	24%	32	25%	0,96 (0,66; 1,40) p = 0,8449	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,8458
Obrzęk obwodowy	37	15%	10	8%	1,90 (0,98; 3,70) p = 0,0586	0,07 (0,01; 0,13) p = 0,0316
Zakażenie dróg moczowych	21	8%	11	9%	0,98 (0,49; 1,97) p = 0,9570	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9571
Utrata masy ciała	21	8%	11	9%	0,98 (0,49; 1,97) p = 0,9570	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9571
Anoreksja	44	17%	21	16%	1,08 (0,67; 1,73) p = 0,7606	0,01 (-0,07; 0,09) p = 0,7578
Ból kości	115	46%	71	55%	0,83 (0,68; 1,02) p = 0,0819	-0,09 (-0,20; 0,01) p = 0,0882
Progresja choroby nowotworowej	36	14%	21	16%	0,88 (0,54; 1,44) p = 0,6154	-0,02 (-0,10; 0,06) p = 0,6220

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 45. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak – 3/4 stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Działanie niepożądane 3/4 stopnia nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy stosujący wcześniej docetaxel (N = 347 vs N = 171)						
≥1 AEs	164**	47,3%*	91**	53,2%*	0,89 (0,74; 1,06) p = 0,1943	-0,06 (-0,15; 0,03) p = 0,2016
Hematologiczne działania niepożądane**						
Niedokrwistość	50*	14,4%*	24*	14,0%*	1,03 (0,65; 1,61) p = 0,9090	0,00 (-0,06; 0,07) p = 0,9086
Leukopenia	5*	1,4%*	1*	0,6%*	2,46 (0,29; 20,93) p = 0,4087	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3226
Neutropenia	11*	3,2%*	1*	0,6%*	5,42 (0,71; 41,64) p = 0,1042	0,03 (0,00; 0,05) p = 0,0195
Trombocytopenia	31	9%	5	3%	3,06 (1,21; 7,72) p = 0,0182	0,06 (0,02; 0,10) NNH = 17 (11; 48) p = 0,0027
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	3*	0,9%*	1*	0,6%*	1,48 (0,15; 14,11) p = 0,7341	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,7150
Biegunka	2*	0,6%*	4*	2,3%*	0,25 (0,05; 1,33) p = 0,1037	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1502
Nudności	8*	2,3%*	3*	1,8%*	1,31 (0,35; 4,89) p = 0,6837	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6686
Wymioty	9*	2,6%*	5*	2,9%*	0,89 (0,30; 2,61) p = 0,8274	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8307
Zmęczenie	16*	4,6%*	10*	5,8%*	0,79 (0,37; 1,70) p = 0,5445	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,5593
Obrzęk obwodowy	6*	1,7%*	2*	1,2%*	1,48 (0,30; 7,25) p = 0,6298	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6043
Zakażenie dróg moczowych	3*	0,9%*	4*	2,3%*	0,37 (0,08; 1,63) p = 0,1892	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2412
Utrata masy ciała	4*	1,2%*	5*	2,9%*	0,39 (0,11; 1,45) p = 0,1611	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2091
Anoreksja	4*	1,2%*	2*	1,2%*	0,99 (0,18; 5,33) p = 0,9866	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9866
Ból kości	74*	21,3%*	53*	31,0%*	0,69 (0,51; 0,93) p = 0,0151	-0,10 (-0,18; -0,02) NNT = 11 (6; 67) p = 0,0203
Progresja choroby nowotworowej	5*	1,4%*	4*	2,3%*	0,62 (0,17; 2,26) p = 0,4658	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,4965

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane 3/4 stopnia nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy bez wcześniejszej terapii docetakselem (N = 253 vs N = 130)						
≥1 AEs	97* [^]	38,3%*	48* [^]	36,9%*	1,04 (0,79; 1,37) p = 0,7874	0,01 (-0,09; 0,12) p = 0,7861
Hematologiczne działania niepożądane^{^^}						
Niedokrwistość	27*	10,7%*	15*	11,5%*	0,92 (0,51; 1,68) p = 0,7969	-0,01 (-0,08; 0,06) p = 0,7993
Leukopenia	3*	1,2%*	0*	0,0%*	3,61 (0,19; 69,37) p = 0,3946	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,1918
Neutropenia	2*	0,8%*	1*	0,8%*	1,03 (0,09; 11,23) p = 0,9822	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9821
Trombocytopenia	7	3%	1	1%	3,60 (0,45; 28,92) p = 0,2288	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1200
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	3*	1,2%*	3*	2,3%*	0,51 (0,11; 2,51) p = 0,4107	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4491
Biegunka	7*	2,8%*	1*	0,8%*	3,60 (0,45; 28,92) p = 0,2288	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,1200
Nudności	2*	0,8%*	2*	1,5%*	0,51 (0,07; 3,61) p = 0,5030	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,5380
Wymioty	1*	0,4%*	2*	1,5%*	0,26 (0,02; 2,81) p = 0,2653	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,3199
Zmęczenie	8*	3,2%*	8*	6,2%*	0,51 (0,20; 1,34) p = 0,1726	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2083
Obrzęk obwodowy	4*	1,6%*	2*	1,5%*	1,03 (0,19; 5,54) p = 0,9747	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,9745
Zakażenie dróg moczowych	4*	1,6%*	1*	0,8%*	2,06 (0,23; 18,20) p = 0,5174	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4591
Utrata masy ciała	0*	0,0%*	0*	0,0%*	0,52 (0,01; 25,85) p = 0,7402	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000
Anoreksja	5*	2,0%*	0*	0,0%*	5,67 (0,32; 101,81) p = 0,2387	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0623
Ból kości	51*	20,2%*	24*	18,5%*	1,09 (0,71; 1,69) p = 0,6931	0,02 (-0,07; 0,10) p = 0,6888
Progresja choroby nowotworowej	8*	3,2%*	1*	0,8%*	4,11 (0,52; 32,51) p = 0,1803	0,02 (0,00; 0,05) p = 0,0743

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] zaznaczyć trzeba, że w treści publikacji *Hoskin 2014* podano, że wśród chorych wcześniej otrzymujących docetaksel AEs 3/4 stopnia nasilenia odnotowano u 322 (62%) z 518 pacjentów, a wśród pacjentów bez wcześniejszej terapii docetakselem zdarzenia tego typu zaobserwowano u 205 (54%) z 383 pacjentów, co jest danymi odmiennymi niż zaprezentowane w tabeli 3 wspomnianej publikacji;

^{^^} dodatkowo autorzy publikacji *Hoskin 2014* podali, że pancytopenia 3/4 stopnia nasilenia występowała u 5 (1%) chorych z grupy Ra-223 po wcześniejszej terapii docetakselem i 2 (1%) pacjentów z grupy Ra-223 bez wcześniejszego leczenia docetakselem.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Tabela 46. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak – AEs prowadzące do zgonu (5 stopień nasilenia); Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane 5 stopnia nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy stosujący wcześniej docetaxel (N = 347 vs N = 171)						
≥1 AEs	49	14%	37	22%	0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0301	-0,08 (-0,15; 0,00) NNT = 14 (7; 296) p = 0,0401
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	0	0%	1	1%	-	-
Leukopenia	0	0%	0	0%	-	-
Neutropenia	0	0%	0	0%	-	-
Trombocytopenia	0	0%	0	0%	-	-
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	0	0%	0	0%	-	-
Biegunka	0	0%	0	0%	-	-
Nudności	0	0%	0	0%	-	-
Wymioty	0	0%	0	0%	-	-
Zmęczenie	0	0%	0	0%	-	-
Obrzęk obwodowy	0	0%	0	0%	-	-
Zakażenie dróg moczowych	0	0%	0	0%	-	-
Utrata masy ciała	0	0%	0	0%	-	-
Anoreksja	0	0%	0	0%	-	-
Ból kości	0	0%	0	0%	-	-
Progresja choroby nowotworowej	30	9%	18	11%	0,16 (0,01; 4,02) p = 0,2687	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4278
Chorzy bez wcześniejszej terapii docetaksem (N = 253 vs N = 130)						
≥1 AEs	48	19%	29	22%	0,85 (0,56; 1,28) p = 0,4384	-0,03 (-0,12; 0,05) p = 0,4490
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	1 [^]	1%	0	0%	1,55 (0,06; 37,72) p = 0,7888	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5841
Leukopenia	0	0%	0	0%	-	-
Neutropenia	0	0%	0	0%	-	-
Trombocytopenia	0	0%	0	0%	-	-
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	0	0%	0	0%	-	-

Działanie niepożądane 5 stopnia nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Biegunka	0	0%	0	0%	-	-
Nudności	0	0%	0	0%	-	-
Wymioty	0	0%	0	0%	-	-
Zmęczenie	0	0%	0	0%	-	-
Obrzęk obwodowy	0	0%	0	0%	-	-
Zakażenie dróg moczowych	0	0%	1	1%	0,17 (0,01; 4,19) p = 0,2799	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4279
Utrata masy ciała	0	0%	0	0%	-	-
Anoreksja	0	0%	0	0%	-	-
Ból kości	0	0%	0	0%	-	-
Progresja choroby nowotworowej	25	10%	15	12%	0,86 (0,47; 1,57) p = 0,6150	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6232

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ prawdopodobnie związana z prowadzonym leczeniem, pacjent zmarł na zapalenie płuc bez cech krwawienia.

Tabela 47. Ciężkie (*serious*) AEs; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane 5 stopnia nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy stosujący wcześniej docetaksel (N = 347 vs N = 171)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	28	8%	15	9%	0,92 (0,50; 1,68) p = 0,7849	-0,01 (-0,06; 0,04) p = 0,7878
Niehematologiczne działania niepożądane						
Ból kości	38	11%	33	19%	0,57 (0,37; 0,87) p = 0,0096	-0,08 (-0,15; -0,02) NNT = 12 (7; 64) p = 0,0156
Progresja choroby nowotworowej	38	11%	19	11%	0,99 (0,59; 1,66) p = 0,9563	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9564
Ucisk rdzenia kręgowego	15	4%	10	6%	0,74 (0,34; 1,61) p = 0,4470	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,4678
Zatorowość płucna	5	1%	0	0%	5,44 (0,30; 97,76) p = 0,2507	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0663
Chorzy bez wcześniejszej terapii docetakselem (N = 253 vs N = 130)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	21	8%	11	9%	0,98 (0,49; 1,97) p = 0,9570	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9571
Niehematologiczne działania niepożądane						
Ból kości	22	9%	16	12%	0,71 (0,38; 1,30) p = 0,2630	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,2856

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane 5 stopnia nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Progresja choroby nowotworowej	28	11%	17	13%	0,85 (0,48; 1,49) p = 0,5622	-0,02 (-0,09; 0,05) p = 0,5718
Ucisk rdzenia kręgowego	6	2%	6	5%	0,51 (0,17; 1,56) p = 0,2404	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,2793
Zatorowość płucna	0	0%	6	5%	0,04 (0,00; 0,70) p = 0,0275	-0,05 (-0,08;-0,01) NNT = 22 (12; 117) p = 0,0161

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.5 AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak

W publikacji *Parker 2016* podano informacje na temat AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak. Dane te prezentują dwie poniższe tabele. W większości analizowanych przypadków nie odnotowano istotnych różnic w częstości poszczególnych AEs. W grupie pacjentów bez wcześniejszego stosowania opioidów istotnie mniejsze było ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek bólu kości (RR = 0,71 [95% CI: 0,58; 0,87], p = 0,0007), natomiast w grupie pacjentów z wcześniejszym leczeniem opioidami znamienne częściej występowały: jakakolwiek neutropenia (RR = 4,59 [95% CI: 1,08; 19,49], p = 0,0386), jakakolwiek biegunka (RR = 2,18 [95% CI: 1,35; 3,50], p = 0,0013) i trombocytopenia 3/4 stopnia nasilenia (RR = 2,90 [95% CI: 1,02; 8,23], p = 0,0450 (zgodnie ze spostrzeżeniami badaczy może to wynikać z bardziej zaawansowanej choroby u tych pacjentów).

Tabela 48. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak – bez względu na stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie *ALSYMPCA*.

Działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy bez wcześniejszego stosowania opioidów (N = 263 vs N = 138)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	69	26%	38	28%	0,95 (0,68; 1,34) p = 0,7791	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,7807
Leukopenia	12	5%	0	0%	13,16 (0,79; 220,66) p = 0,0732	0,05 (0,02; 0,07) p = 0,0011
Neutropenia	11	4%	1	1%	5,77 (0,75; 44,24) p = 0,0916	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0156
Trombocytopenia	27	10%	6	4%	2,36 (1,00; 5,58) p = 0,0503	0,06 (0,01; 0,11) p = 0,0204

Działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	46	17%	26	19%	0,93 (0,60; 1,43) p = 0,7373	-0,01 (-0,09; 0,07) p = 0,7401
Biegunka	70	27%	27	20%	1,36 (0,92; 2,02) p = 0,1251	0,07 (-0,01; 0,16) p = 0,1042
Nudności	79	30%	39	28%	1,06 (0,77; 1,47) p = 0,7118	0,02 (-0,08; 0,11) p = 0,7090
Wymioty	42	16%	15	11%	1,47 (0,85; 2,55) p = 0,1722	0,05 (-0,02; 0,12) p = 0,1430
Zmęczenie	63	24%	33	24%	1,00 (0,69; 1,45) p = 0,9926	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9926
Obrzęk obwodowy	26	10%	14	10%	0,97 (0,53; 1,80) p = 0,9344	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9347
Utrata masy ciała	25	10%	19	14%	0,69 (0,39; 1,21) p = 0,1946	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,2161
Anoreksja	38	14%	25	18%	0,80 (0,50; 1,26) p = 0,3360	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3508
Ból kości	111	42%	82	59%	0,71 (0,58; 0,87) p = 0,0007	-0,17 (-0,27; -0,07) NNT = 6 (4; 15) p = 0,0009
Progresja choroby nowotworowej	25	10%	13	9%	1,01 (0,53; 1,91) p = 0,9779	0,00 (-0,06; 0,06) p = 0,9778
Chorzy stosujący wcześniej opioidy (N = 337 vs N = 163)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	118	35%	54	33%	1,06 (0,81; 1,37) p = 0,6789	0,02 (-0,07; 0,11) p = 0,6758
Leukopenia	13	4%	1	1%	6,29 (0,83; 47,65) p = 0,0752	0,03 (0,01; 0,06) p = 0,0076
Neutropenia	19	6%	2	1%	4,59 (1,08; 19,49) p = 0,0386	0,04 (0,01; 0,07) NNH = 23 (14; 71) p = 0,0038
Trombocytopenia	42	12%	11	7%	1,85 (0,98; 3,49) p = 0,0591	0,06 (0,00; 0,11) p = 0,0320
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	62	18%	38	23%	0,79 (0,55; 1,13) p = 0,1947	-0,05 (-0,13; 0,03) p = 0,2107
Biegunka	81	24%	18	11%	2,18 (1,35; 3,50) p = 0,0013	0,13 (0,06; 0,20) NNH = 8 (6; 16) p = 0,0001
Nudności	134	40%	65	40%	1,00 (0,79; 1,25) p = 0,9804	0,00 (-0,09; 0,09) p = 0,9804

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Wymioty	69	20%	26	16%	1,28 (0,85; 1,94) p = 0,2331	0,05 (-0,03; 0,12) p = 0,2106
Zmęczenie	91	27%	44	27%	1,00 (0,74; 1,36) p = 0,9983	0,00 (-0,08; 0,08) p = 0,9983
Obrzęk obwodowy	50	15%	16	10%	1,51 (0,89; 2,57) p = 0,1273	0,05 (-0,01; 0,11) p = 0,0975
Utrata masy ciała	44	13%	25	15%	0,85 (0,54; 1,34) p = 0,4868	-0,02 (-0,09; 0,04) p = 0,4981
Anoreksja	64	19%	30	18%	1,03 (0,70; 1,53) p = 0,8752	0,01 (-0,07; 0,08) p = 0,8745
Ból kości	189	56%	105	64%	0,87 (0,75; 1,01) p = 0,0668	-0,08 (-0,17; 0,01) p = 0,0714
Progresja choroby nowotworowej	52	15%	31	19%	0,81 (0,54; 1,21) p = 0,3099	-0,04 (-0,11; 0,04) p = 0,3256

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 49. AEz z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak – 3/4 stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane 3/4 stopniu nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy bez wcześniejszego stosowania opioidów (N = 263 vs N = 138)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość [^]	30*	11%*	14	10%	1,12 (0,62; 2,05) p = 0,7017	0,01 (-0,05; 0,08) p = 0,6962
Leukopenia	4	2%	0	0%	4,74 (0,26; 87,38) p = 0,2955	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1074
Neutropenia	5*	2%*	1	1%	2,62 (0,31; 22,23) p = 0,3764	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2889
Trombocytopenia ^{^^}	14*	5%*	2	1%	3,67 (0,85; 15,93) p = 0,0822	0,04 (0,01; 0,07) p = 0,0241
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	2	1%	0	0%	2,63 (0,13; 54,45) p = 0,5311	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,3315
Biegunka	3	1%	4	3%	0,39 (0,09; 1,73) p = 0,2177	-0,02 (-0,05; 0,01) p = 0,2632
Nudności	4	2%	2	1%	1,05 (0,19; 5,66) p = 0,9552	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9549
Wymioty	5	2%	3	2%	0,87 (0,21; 3,61) p = 0,8528	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8557
Zmęczenie	7*	3%*	8*	6%*	0,46 (0,17; 1,24) p = 0,1245	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,1584

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane 3/4 stopniu nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Obrzęk obwodowy	2	1%	1	1%	1,05 (0,10; 11,47) p = 0,9685	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,9682
Utrata masy ciała	3	1%	1	1%	1,57 (0,17; 14,99) p = 0,6932	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,6695
Anoreksja	4	2%	2	1%	1,05 (0,19; 5,66) p = 0,9552	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,9549
Ból kości	37*	14%*	27*	20%*	0,72 (0,46; 1,13) p = 0,1520	-0,05 (-0,13; 0,02) p = 0,1694
Progresja choroby nowotworowej ^{^^^}	3*	1%*	2	1%	0,79 (0,13; 4,65) p = 0,7917	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,7987
Chorzy stosujący wcześniej opioidy (N = 337 vs N = 163)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość [^]	46*	14%*	25*	15%*	0,89 (0,57; 1,40) p = 0,6114	-0,02 (-0,08; 0,05) p = 0,6182
Leukopenia	4*	1%*	1	1%	1,93 (0,22; 17,17) p = 0,5536	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4998
Neutropenia	8*	2%*	1	1%	3,87 (0,49; 30,68) p = 0,2002	0,02 (0,00; 0,04) p = 0,0876
Trombocytopenia ^{^^}	24*	7%*	4*	2%*	2,90 (1,02; 8,23) p = 0,0450	0,05 (0,01; 0,08) NNH = 22 (13; 97) p = 0,0117
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	4	1%	4	2%	0,48 (0,12; 1,91) p = 0,2999	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,3472
Biegunka	6	2%	1	1%	2,90 (0,35; 23,91) p = 0,3220	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2169
Nudności	6	2%	3	2%	0,97 (0,25; 3,82) p = 0,9622	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,9624
Wymioty	5	1%	4	2%	0,60 (0,16; 2,22) p = 0,4486	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,4817
Zmęczenie	17*	5%*	10*	6%*	0,82 (0,39; 1,76) p = 0,6130	-0,01 (-0,05; 0,03) p = 0,6242
Obrzęk obwodowy	8	2%	3*	2%*	1,29 (0,35; 4,80) p = 0,7042	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,6906
Utrata masy ciała	1	<1%	4	2%	0,12 (0,01; 1,07) p = 0,0579	-0,02 (-0,05; 0,00) p = 0,0838
Anoreksja	5	1%	0	0%	5,34 (0,30; 95,94) p = 0,2559	0,01 (0,00; 0,03) p = 0,0676
Ból kości	88*	26%*	50*	31%*	0,85 (0,64; 1,14) p = 0,2805	-0,05 (-0,13; 0,04) p = 0,2924

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane 3/4 stopniu nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Progresja choroby nowotworowej ^{^^^}	10*	3%*	3*	2%*	1,61 (0,45; 5,78) p = 0,4634	0,01 (-0,02; 0,04) p = 0,4212

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] niedokrwistość w 5 stopniu nasilenia odnotowano u 1 (1%) pacjenta z grupy PBO w podgrupie chorych bez wcześniejszego stosowania opioidów;

^{^^} trombocytopenię w 5 stopniu nasilenia odnotowano u 1 (1%) pacjenta z grupy Ra-223 (bez opioidów) – zdarzenie zostało uznane za możliwe związane z prowadzoną terapią, a pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc, bez dowodów na krwawienie;

^{^^^} progresję choroby nowotworowej w 5 stopniu nasilenia odnotowano u 17 (7%) chorych z grupy Ra-223 i 8 (6%) pacjentów w grupie PBO w podgrupie bez wcześniejszego stosowania opioidów oraz 38 (11%) chorych w grupie Ra-223 i 25 (15%) pacjentów w grupie PBO w podgrupie chorych z wcześniejszymi opioidami.

5.5.6 AEs z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii

W doniesieniu konferencyjnym *Finkelstein 2015* oraz publikacji *Parker 2016* (w razie niezgodności danych przyjęto jako główne dane z publikacji pełnotekstowej) podano informacje na temat oceny bezpieczeństwa hematologicznego i niehematologicznego z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii. Badacze zaznaczyli, że stosowanie EBRT nie wpłynęło niekorzystnie na wyniki bezpieczeństwa hematologicznego podczas terapii Ra-223 i ogółem nie odnotowano różnic w profilu bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących lub nieotrzymujących współtowarzyszącego EBRT, z tym, że warto zaznaczyć, że zarówno w ocenie AEs bez względu na stopień nasilenia, jak i w 3/4 stopniu nasilenia ryzyko występowania zmęczenia było istotnie niższe dla Ra-223 w odniesieniu do PBO w podgrupie pacjentów bez współtowarzyszącego EBRT, na podstawie obliczeń autorów raportu. Szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa w wyróżnionych podgrupach prezentuje tabela poniżej.

Tabela 50. AEs z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii – bez względu na stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy z współtowarzyszącym EBRT (N = 227 vs N = 140)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	77	34%	51	36%	0,93 (0,70; 1,24) p = 0,6230	-0,03 (-0,13; 0,08) p = 0,6256
Leukopenia	7	3%	2	1%	2,16 (0,45; 10,24) p = 0,3328	0,02 (-0,01; 0,05) p = 0,2774
Neutropenia	14	6%	1	1%	8,63 (1,15; 64,95) p = 0,0363	0,05 (0,02; 0,09) NNH = 19 (12; 50) p = 0,0018

Działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Trombocytopenia	27	12%	8	6%	2,08 (0,97; 4,45) p = 0,0588	0,06 (0,00; 0,12) p = 0,0337
Niehematologiczne działania niepożądane						
Biegunka	71	31%	26	19%	1,68 (1,13; 2,50) p = 0,0100	0,13 (0,04; 0,22) NNH = 8 (5; 26) p = 0,0048
Nudności	98	43%	61	44%	0,99 (0,78; 1,26) p = 0,9401	0,00 (-0,11; 0,10) p = 0,9402
Wymioty	56	25%	26	19%	1,33 (0,88; 2,01) p = 0,1796	0,06 (-0,02; 0,15) p = 0,1617
Zaparcia	54	24%	35	25%	0,95 (0,66; 1,38) p = 0,7922	-0,01 (-0,10; 0,08) p = 0,7933
Zmęczenie	67	30%	24	17%	1,72 (1,14; 2,61) p = 0,0105	0,12 (0,04; 0,21) NNH = 9 (5; 27) p = 0,0049
Utrata masy ciała	33	15%	20	14%	1,02 (0,61; 1,70) p = 0,9469	0,00 (-0,07; 0,08) p = 0,9468
Anoreksja	31	14%	30	21%	0,64 (0,40; 1,01) p = 0,0526	-0,08 (-0,16; 0,00) p = 0,0611
Ból kości	158	70%	103	74%	0,95 (0,83; 1,08) p = 0,4080	-0,04 (-0,13; 0,05) p = 0,4101
Progresja choroby nowotworowej	31	14%	17	12%	1,12 (0,65; 1,95) p = 0,6770	0,02 (-0,06; 0,09) p = 0,6724
Chorzy bez współtowarzyszącego EBRT (N = 373 vs N = 161)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	110	29%	41	25%	1,16 (0,85; 1,57) p = 0,3494	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3341
Leukopenia	18	5%	1	1%	7,77 (1,05; 57,71) p = 0,0451	0,04 (0,02; 0,07) NNH = 24 (15; 59) p = 0,0009
Neutropenia	16	4%	2	1%	3,45 (0,80; 14,84) p = 0,0958	0,03 (0,00; 0,06) p = 0,0256
Trombocytopenia	42	11%	9	6%	2,01 (1,00; 4,04) p = 0,0485	0,06 (0,01; 0,10) NNH = 18 (10; 113) p = 0,0202
Niehematologiczne działania niepożądane						
Biegunka	80	21%	19	12%	1,82 (1,14; 2,89) p = 0,0118	0,10 (0,03; 0,16) NNH = 11 (7; 32) p = 0,0036
Nudności	115	31%	43	27%	1,15 (0,86; 1,55) p = 0,3445	0,04 (-0,04; 0,12) p = 0,3295

Działanie niepożądane bez względu na stopień nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Wymioty	55	15%	15	9%	1,58 (0,92; 2,72) p = 0,0957	0,05 (0,00; 0,11) p = 0,0644
Zaparcia	54	14%	29	18%	0,80 (0,53; 1,21) p = 0,2982	-0,04 (-0,10; 0,03) p = 0,3172
Zmęczenie	87	23%	53	33%	0,71 (0,53; 0,94) p = 0,0187	-0,10 (-0,18;-0,01) NNT = 11 (6; 87) p = 0,0257
Utrata masy ciała	36	10%	24	15%	0,65 (0,40; 1,05) p = 0,0773	-0,05 (-0,12; 0,01) p = 0,1001
Anoreksja	71	19%	25	16%	1,23 (0,81; 1,86) p = 0,3381	0,04 (-0,03; 0,10) p = 0,3169
Ból kości	142	38%	84	52%	0,73 (0,60; 0,89) p = 0,0017	-0,14 (-0,23;-0,05) NNT = 8 (5; 21) p = 0,0025
Progresja choroby nowotworowej	46	12%	27	17%	0,74 (0,47; 1,14) p = 0,1688	-0,04 (-0,11; 0,02) p = 0,1920

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Tabela 51. AEs z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii – 3/4 stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane 3/4 stopniu nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Chorzy z współtowarzyszącym EBRT (N = 227 vs N = 140)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	27	12%	21	15%	0,79 (0,47; 1,35) p = 0,3909	-0,03 (-0,10; 0,04) p = 0,4018
Leukopenia	2	1%	0	0%	3,09 (0,15; 63,94) p = 0,4651	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3012
Neutropenia	5	2%	1	1%	3,08 (0,36; 26,12) p = 0,3016	0,01 (-0,01; 0,04) p = 0,2173
Trombocytopenia	13	6%	2	1%	4,01 (0,92; 17,50) p = 0,0648	0,04 (0,01; 0,08) p = 0,0195
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	4	2%	1	1%	2,47 (0,28; 21,85) p = 0,4171	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3523
Biegunka	1	0%	3	2%	0,21 (0,02; 1,96) p = 0,1688	-0,02 (-0,04; 0,01) p = 0,1905
Nudności	8	4%	3	2%	1,64 (0,44; 6,10) p = 0,4567	0,01 (-0,02; 0,05) p = 0,4248
Wymioty	4	2%	4	3%	0,62 (0,16; 2,43) p = 0,4892	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,5087

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane 3/4 stopniu nasilenia	Ra-223		PBO		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Zmęczenie	10	4%	3	2%	2,06 (0,58; 7,34) p = 0,2671	0,02 (-0,01; 0,06) p = 0,2166
Utrata masy ciała	2	1%	2	1%	0,62 (0,09; 4,33) p = 0,6269	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,6424
Anoreksja	2	1%	0	0%	3,09 (0,15; 63,94) p = 0,4651	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,3012
Ból kości	80	35%	48	34%	1,03 (0,77; 1,37) p = 0,8521	0,01 (-0,09; 0,11) p = 0,8516
Progresja choroby nowotworowej	14	6%	9	6%	0,96 (0,43; 2,16) p = 0,9201	0,00 (-0,05; 0,05) p = 0,9205
Chorzy bez współtowarzyszącego EBRT (N = 373 vs N = 161)						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	50	13%	19	12%	1,14 (0,69; 1,86) p = 0,6138	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,6043
Leukopenia	6	2%	1	1%	2,59 (0,31; 21,34) p = 0,3765	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,2719
Neutropenia	8	2%	1	1%	3,45 (0,44; 27,38) p = 0,2408	0,02 (0,00; 0,03) p = 0,1172
Trombocytopenia	26	7%	4	2%	2,81 (1,00; 7,91) p = 0,0510	0,04 (0,01; 0,08) p = 0,0127
Niehematologiczne działania niepożądane						
Zaparcia	2	1%	3	2%	0,29 (0,05; 1,71) p = 0,1701	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2405
Biegunka	8	2%	2	1%	1,73 (0,37; 8,04) p = 0,4866	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,4329
Nudności	2	1%	2	1%	0,43 (0,06; 3,04) p = 0,3987	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,4580
Wymioty	6	2%	3	2%	0,86 (0,22; 3,41) p = 0,8338	0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,8384
Zmęczenie	14	4%	15	9%	0,40 (0,20; 0,81) p = 0,0114	-0,06 (-0,10; -0,01) NNT = 18 (10; 148) p = 0,0257
Utrata masy ciała	2	1%	3	2%	0,29 (0,05; 1,71) p = 0,1701	-0,01 (-0,04; 0,01) p = 0,2405
Anoreksja	7	2%	2	1%	1,51 (0,32; 7,19) p = 0,6043	0,01 (-0,02; 0,03) p = 0,5713
Ból kości	45	12%	29	18%	0,67 (0,44; 1,03) p = 0,0668	-0,06 (-0,13; 0,01) p = 0,0862
Progresja choroby nowotworowej	22	6%	14	9%	0,68 (0,36; 1,29) p = 0,2375	-0,03 (-0,08; 0,02) p = 0,2695

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.7 AEs prowadzące do zgonu

W kolejnej tabeli zamieszczono informacje na temat zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Najczęstszymi AEs w 5 stopniu nasilenia była progresja choroby nowotworowej. Ani w analizie podstawowej, ani w analizie zaktualizowanej nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie poszczególnych AEs prowadzących do zgonu między Ra-223 w odniesieniu do PBO.

Tabela 52. AEs prowadzące do zgonu; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Analiza podstawowa						
Hematologiczne działania niepożądane						
Trombocytopenia	1	<1%	0	0%	1,51 (0,06; 36,89) p = 0,8014	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5909
Niehematologiczne działania niepożądane						
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	5	1%	2	1%	1,25 (0,24; 6,43) p = 0,7859	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,7774
Zapalenie płuc	4	1%	0	0%	4,52 (0,24; 83,72) p = 0,3108	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1145
Progresja choroby nowotworowej	55	9%	33	11%	0,84 (0,56; 1,26) p = 0,3908	-0,02 (-0,06; 0,02) p = 0,4037
Ucisk rdzenia kręgowego	1	<1%	0	0%	1,51 (0,06; 36,89) p = 0,8014	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5909
Duszność	1	<1%	3	1%	0,17 (0,02; 1,60) p = 0,1207	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1639
Uaktualniona analiza, do 12 tygodni po ostatniej iniekcji						
Hematologiczne działania niepożądane						
Niedokrwistość	0	0%	1	<1%	0,17 (0,01; 4,10) p = 0,2734	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4303
Niehematologiczne działania niepożądane						
Progresja choroby nowotworowej	54	9%	35	12%	0,77 (0,52; 1,16) p = 0,2118	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,2293
Zakażenie dróg moczowych	0	0%	1	<1%	0,17 (0,01; 4,10) p = 0,2734	0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,4303
Ucisk rdzenia kręgowego	1	<1%	0	0%	1,51 (0,06; 36,89) p = 0,8014	0,00 (0,00; 0,01) p = 0,5909
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	6	1%	2	1%	1,51 (0,31; 7,41) p = 0,6153	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,5883
Duszności	1	<1%	3	1%	0,17 (0,02; 1,60) p = 0,1207	-0,01 (-0,02; 0,00) p = 0,1639

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*
	n	%	n	%		
Zapalenie płuc	4	1%	0	0%	4,52 (0,24; 83,72) p = 0,3108	0,01 (0,00; 0,01) p = 0,1145

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.8 Długookresowa ocena bezpieczeństwa

Spośród 901 pacjentów ocenianych wyjściowo w analizie bezpieczeństwa do 3-letniego, wydłużonego okresu obserwacji, weszło 572 chorych – 405 z grupy Ra-223 i 167 z grupy PBO. Podczas długookresowej oceny bezpieczeństwa 185/405 (46%) pacjentów z grupy Ra-223 i 80/167 (48%) chorych z grupy kontrolnej stosowało kolejną terapię przeciwnowotworową, z której najczęstszą była jakakolwiek radioterapia (odpowiednio 44% i 50%) i docetaksel (odpowiednio 23% i 22%).

W długookresowej analizie bezpieczeństwa ocenie poddano AEs uznane za związane z terapią. Nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi interwencjami. Autorzy publikacji *Parker 2018* podali także, że skumulowany wskaźnik częstości (*cumulative incidence rates*) dla hematologicznych AEs wynosił 2,70 (95% CI: 1,60; 4,26) w grupie Ra-223, 2,87 (95% CI: 1,15; 5,90) w grupie PBO i 2,91 (95% CI: 1,77; 4,49) w grupie pacjentów leczonych Ra-223 od początku i chorych, którzy przeszli z PBO na terapię Ra-223. Wartości te dla niehematologicznych AEs wyniosły odpowiednio 1,94 (95% CI: 1,03; 3,32), 1,20 (95% CI: 0,25; 3,52), 2,17 (95% CI: 1,22; 3,58). Szczegółowe informacje w tym zakresie prezentuje tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 53. Długookresowa ocena bezpieczeństwa; Ra-223 vs PBO oraz podgrupa Ra-223; badanie *AL-SYMPCA*.

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 405)		PBO (N = 167)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*	Ra-223 (pacjenci wyjściowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Bez względu na stopień nasilenia								
Hematologiczne działania niepożądane								
Niedokrwistość	11	3%	5	3%	0,91 (0,32; 2,57) p = 0,8545	0,00 (-0,03; 0,03) p = 0,8574	11	3%
Niedokrwistość aplastyczna	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Leukopenia	2	<1%	0	0%	2,07 (0,10; 42,87) p = 0,6383	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3881	2	<1%

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 405)		PBO (N = 167)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*	Ra-223 (pacjenci wyjściowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Neutropenia	2	<1%	0	0%	2,07 (0,10; 42,87) p = 0,6383	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3881	3	1%
Trombocytopenia	3	1%	0	0%	2,90 (0,15; 55,77) p = 0,4810	0,01 (0,00; 0,02) p = 0,2338	3	1%
Pancytopenia	0	0%	0	0%	-	-	1	<1%
Niehematologiczne działania niepożądane								
Niewydolność sercowo-płucna	0	0%	1	1%	0,41 (0,01; 20,77) p = 0,6587	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	0	0%
Zaparcie	1	<1%	0	0%	0,41 (0,03; 6,55) p = 0,5302	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5859	1	<1%
Biegunka	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Wymioty	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Nudności	0	0%	1	1%	0,41 (0,01; 20,77) p = 0,6587	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1,0000	0	0%
Zmęczenie	1	<1%	1	1%	0,41 (0,03; 6,55) p = 0,5302	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5859	1	<1%
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	1	<1%	0	0%	0,41 (0,03; 6,55) p = 0,5302	0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,5859	1	<1%
Niewydolność wielonarządowa	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Zapalenie płuc	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Utrata masy ciała	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Anoreksja	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 405)		PBO (N = 167)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*	Ra-223 (pacjenci wyjściowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Ból mięśniowo-szkieletowy	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Martwica kości	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Patologiczne złamania	2	<1%	0	0%	2,07 (0,10; 42,87) p = 0,6383	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3881	2	<1%
Zawroty głowy	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Hematochezja	0	0%	0	0%	-	-	1	<1%
Posocznica neutropeniczna	0	0%	0	0%	-	-	1	<1%
Złamanie szyjki kości udowej	0	0%	0	0%	-	-	1	<1%
3/4 stopień nasilenia								
Hematologiczne działania niepożądane								
Niedokrwistość	5	1%	1	1%	2,06 (0,24; 17,51) p = 0,5074	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,4330	5	1%
Niedokrwistość aplastyczna	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Leukopenia	2	<1%	0	0%	2,07 (0,10; 42,87) p = 0,6383	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3881	2	<1%
Neutropenia	2	<1%	0	0%	2,07 (0,10; 42,87) p = 0,6383	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,3881	3	1%
Trombocytopenia	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Pancytopenia	0	0%	0	0%	-	-	1	<1%
Niehematologiczne działania niepożądane								
Niewydolność sercowo-płucna	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Zaparcie	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Biegunka	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Wymioty	0	0%	0	0%	-	-	0	0%

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 405)		PBO (N = 167)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*	Ra-223 (pacjenci wyjściowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Nudności	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Zmęczenie	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Niewydolność wielonarządowa	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Zapalenie płuc	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Utrata masy ciała	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Anoreksja	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Ból mięśniowo-szkieletowy	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Martwica kości	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Patologiczne złamania	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Zawroty głowy	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Hematochezja	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Posocznica neutropeniczna	0	0%	0	0%	-	-	1	<1%
Złamanie szyjki kości udowej	0	0%	0	0%	-	-	1	<1%
AEs prowadzące do zgonu (5 stopień nasilenia)								
Hematologiczne działania niepożądane								
Niedokrwistość	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Niedokrwistość aplastyczna	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Leukopenia	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Neutropenia	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Trombocytopenia	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Pancytopenia	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Niehematologiczne działania niepożądane								
Niewydolność sercowo-płucna	0	0%	1	1%	0,14 (0,01; 3,37) p = 0,2244	-0,01 (-0,02; 0,01) p = 0,4224	0	0%

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Działanie niepożądane	Ra-223 (N = 405)		PBO (N = 167)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*	Ra-223 (pacjenci wyjściowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Zaparcie	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Biegunka	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Wymioty	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Nudności	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Zmęczenie	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Niewydolność wielonarządowa	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Zapalenie płuc	1	<1%	0	0%	1,24 (0,05; 30,32) p = 0,8945	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,6329	1	<1%
Utrata masy ciała	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Anoreksja	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Ból mięśniowo-szkieletowy	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Martwica kości	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Patologiczne złamania	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Zawroty głowy	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Hematochezja	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Posocznica neutropeniczna	0	0%	0	0%	-	-	0	0%
Złamanie szyjki kości udowej	0	0%	0	0%	-	-	0	0%

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

5.5.9 Zgony

W publikacji *Parker 2018* podano, że w czasie leczenia zgon stwierdzono u 111/600 (19%) pacjentów z grupy Ra-223 i 78/301 (26%) chorych – różnice między analizowanymi grupami były istotne na korzyść Ra-223, RR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,92), NNT = 14 (95% CI: 8; 64), p = 0,0094. Dwa z nich w grupie Ra-223 uznano za prawdopodobnie związane z prowadzonym leczeniem: u jednego chorego, który otrzymał dwie iniekcje, zgon nastąpił z powodu możliwego zawału mięśnia sercowego lub niedokrwienia jelit

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

8 tygodni po pierwszej dawce, a u drugiego, który otrzymał tylko jedną dawkę leku, jako przyczynę zgonu podano ogólne pogorszenie stanu zdrowia z niewydolnością wielonarządową w ciągu 4 tygodni od pierwszej iniekcji. Różnice między grupami pod tym względem nie były znamienne statystycznie. Zgony prawdopodobnie lub możliwe związane z prowadzoną terapią stwierdzono natomiast u 8 chorych z grupy Ra-223 i 1 pacjenta z grupy PBO. Dla żadnego z tych dwóch rodzajów zgonów różnice między grupami nie były znamienne.

Z kolei podczas długoterminowej analizy bezpieczeństwa – po 12 tygodniu od ostatniej iniekcji do 1 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa, od 1 do 2 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa oraz od 2 do 3 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa – nie stwierdzono znamienych różnic w częstości zgonów między Ra-223, a PBO. Zgon dwóch pacjentów z grupy Ra-223 został uznany za związany z prowadzonym leczeniem: jeden pacjent zmarł na zapalenie płuc 8,4 miesiąca od ostatniej iniekcji, a drugi z powodu choroby wielonarządowej 18,1 miesiąca od ostatniej dawki leku.

Tabela 54. Zgony; Ra-223 vs PBO; badanie ALSYMPCA.

Punkt końcowy	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*	Ra-223 (pacjenci wyjęciowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Podczas leczenia								
Zgony	111	19%	78	26%	0,71 (0,55; 0,92); p = 0,0094	-0,07 (-0,13; -0,02); NNT = 14 (8; 64); p = 0,0129	114	18%
Zgony związane z leczeniem	2	0,3%*	0	0%	2,51 (0,12; 52,17); p = 0,5516	0,00 (0,00; 0,01); p = 0,3432	-	-
Zgony prawdopodobnie lub możliwe związane z prowadzoną terapią [^]	8	1%	1	<1%	4,01 (0,50; 31,94); p = 0,1892	0,01 (0,00; 0,02); p = 0,0810	-	-
Długookresowa ocena bezpieczeństwa								
Po 12 tygodniu od ostatniej iniekcji do 1 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa (N = 405 vs N = 167)								
Zgony	72	18%	41	25%	0,72 (0,52; 1,02) p = 0,0616	-0,07 (-0,14; 0,01) p = 0,0773	73	17%
Od 1 do 2 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa (N = 326 vs N = 118)								
Zgony	178	55%	61	52%	1,06 (0,86; 1,29) p = 0,5929	0,03 (-0,08; 0,13) p = 0,5879	187	55%

Punkt końcowy	Ra-223 (N = 600)		PBO (N = 301)		RR (95% CI); p*	RD (95% CI); p*	Ra-223 (pacjenci wyjściowo przypisani i otrzymujący lek po crossover)	
	n	%	n	%			n	%
Od 2 do 3 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa (N = 136 vs N = 40)								
Zgony	72	53%	21	53%	1,01 (0,72; 1,41) p = 0,9609	0,00 (-0,17; 0,18) p = 0,9608	73	53%

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane z publikacji *Hoskin 2014*.

6 Ra-223 versus chemioterapia – porównanie pośrednie metodą Buchera na podstawie badań z randomizacją

6.1 Włączone badania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie Ra-223 z chemioterapią w postaci wybranych komparatorów, a więc DOC_{q3w} lub CAB. Z tego względu rozważono możliwość przeprowadzenia klasycznego porównania pośredniego między radiofarmaceutykiem, a wyżej wymienionymi rodzajami chemioterapii.

W przypadku docetakselu nie odnaleziono badań, które umożliwiłyby porównanie pośrednie między Ra-223 i DOC_{q3w} przy użyciu jednego wspólnego komparatora. Z tego względu przeprowadzono podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera. Najpierw wykonano zestawienie Ra-223 vs DOC_{qw} , przez wspólny komparator w postaci grupy PBO/BSC(GCS) (z badania *ALSYMPCA*, w którym zestawiono Ra-223 i PBO, z tym, że w obu grupach pacjenci otrzymywali także najlepszą dostępną opiekę, w tym glikokortykosteroidy [GCS], i z próby *TIPC*, w którym przedstawiono porównanie DOC_{qw} dodanego do prednizolonu z samym prednizolonem, a więc glikokortykosteroidem). Następnie wynik tego porównania pośredniego zestawiano z rezultatami z badania *TAX327*, w którym prezentowano porównanie DOC_{q3w} vs DOC_{qw} (w obu grupach pacjenci otrzymywali także prednizon), co umożliwiło otrzymanie wyników poszukiwanego zestawienia Ra-223 vs DOC_{q3w} . Takie podwójne porównanie pośrednie było możliwe jednak tylko dla kilku zdarzeń niepożądanych, nie objęło natomiast analizy skuteczności, w tym OS i PFS, z powodu ograniczonych danych w badaniu *TIPC*, jak i odmiennych definicji odpowiedzi biochemicznej stosowanej w wymienionych próbach (szczegółowe informacje na ten temat przedstawiono w rozdziale o zakresie przeprowadzonych analiz w ramach wykonanego porównania pośredniego). Spowodowało to, że w ramach oceny skuteczności skorzystano ostatecznie z wyniku porównania Ra-223 vs DOC_{qw} dla przeżycia całkowitego, który pochodzi z metaanalizy sieciowej z włączonego do raportu przeglądu systematycznego *McCool 2018* (opracowanie zostało szczegółowo zaprezentowane w rozdziale opisującym badania wtórne włączone do niniejszego raportu). W ramach przeprowadzania porównania pośredniego Ra-223 vs DOC_{q3w} skorzystano z następujących publikacji: *Parker 2013*, *Hoskin 2014* i *Parker 2018* dla próby *ALSYMPCA*, *Fosså 2007* i *Fosså 2008* dla badania *TIPC* oraz *Tannock 2004* dla próby *TAX327*.

Odnosnie możliwości porównania z kabazytakselem (stosowanego po docetakselu) nie odnaleziono badań umożliwiających stworzenie sieci zależności przez wspólny komparator. Rozważano natomiast

możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z podobnymi założeniami metodycznymi jak we włączonych i opisanych w niniejszym raporcie w ramach badań wtórnych przeglądach systematycznych *Tassinari 2018* i *Chen 2021*, z użyciem prób *ALSYMPCA* i *TROPIC*, w celu zestawienia Ra-223 i kaba-zytakselu. Okazało się jednak, że konieczne byłoby celem porównania pośredniego i stworzenia wspólnego komparatora przyjęcia założenia o równoważności PBO i mitoksantronu, co wiąże się z dużymi ograniczeniami wiarygodności wyników takich analiz (dodatkowo uwzględniając inne istotne ograniczenia związane z heterogenicznością populacji, obecnością i liczbą przerzutów kostnych, trzewnych itd.). Z tego względu zrezygnowano z własnych obliczeń i wykonywania takiego porównania przy konieczności przyjęcia tak ogólnych założeń (natomiast wyniki obliczeń *Tassinari 2018* i *Chen 2021* przedstawiono w opisie badań wtórnych).

Zestawienie podstawowych informacji dotyczących badań uwzględnionych w sieci porównania pośredniego Ra-223 i DOC_{q3w} w populacji chorych z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi, zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Badania RCT włączone do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.

Nazwa	Populacja	N*	Interwencje	Komparatory
<i>ALSYMPCA</i>	histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z progresją choroby oraz z ≥ 2 przerzutami do kości, bez przerzutów do narządów trzewnych	614 vs 307	Ra-223 [^]	PBO [^]
<i>TIPC</i>	histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z progresją choroby oraz z przerzutami odległymi	71 vs 63	DOC _{qw} +P ^{**}	P
<i>TAX 327</i>	histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację, z progresją choroby oraz z przerzutami odległymi	335 vs 334 ^{^^}	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P

* całkowita liczba pacjentów poddanych randomizacji w badaniu, populacja ITT;

** aby utrzymać przejrzystość prezentowanych wyników przyjęto, że P będzie oznaczać zarówno prednizolon, jak i prednizon;

[^] obu stosowanych z BSC, w tym terapię glikokortykosteroidami;

^{^^} w badaniu wyróżniono jeszcze grupę chorych leczonych mitoksantronem, która nie była opisywana w niniejszym rozdziale.

Szczegółową charakterystykę każdego z badań włączonych do podwójnego porównania pośredniego metodą Buchera zamieszczono w załączniku. W kolejnym rozdziale, w ramach analizy heterogeniczności przedstawiono porównanie włączonych badań pod względem najważniejszych cech ich metodyki: schematów badawczych, kryteriów włączenia i wyjściowych charakterystyk pacjentów oraz stosowanych schematów leczniczych.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

6.2 Analiza heterogeniczności

6.2.1 Metodyka

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące schematu badawczego prób klinicznych wykorzystanych w sieci porównania pośredniego.

Tabela 56. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja Jadad	Oszacowanie liczebności próby	Liczba ośrodków	Sponsor
ALSYMPCA	Superiority	IIA/ 5 (R2;B2;W1)	tak	136 (19 krajów)	Algeta i Bayer HealthCare Pharmaceuticals
TIPC	Superiority	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	wieloośrodkowe (22 ośrodki w Norwegii)	Sanofi-Aventis
TAX327	Superiority	IIA/ 3 (R2;B0;W1)	tak	wieloośrodkowe (24 kraje)	Aventis

Wszystkie badania wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim były wieloośrodkowymi próbami klinicznymi z randomizacją, bez zaślepienia. W badaniach testowano hipotezę *superiority*, oceniając wyższość analizowanych interwencji nad komparatorami. We wszystkich próbach wykorzystano analizę statystyczną w oszacowaniu liczby pacjentów, jaką należy uwzględnić, aby uzyskać odpowiednią moc badania. Wszystkie trzy badania włączone do porównania pośredniego były sponsorowane przez firmy farmaceutyczne.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w analizowanych badaniach przed ich zakończeniem.

Tabela 57. Informacje o pacjentach wykluczonych z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
ALSYMPCA (Ra-223 vs PBO)	<p>Randomizacja: 614 vs 307.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia: 599 (98%) vs 302 (98%).</p> <p>Pacjenci, którzy nie weszli do 3-letniego okresu obserwacji: 195 (33%) vs 134 (45%).</p> <p>Utrata z obserwacji: 9/405 (2%) vs 0 (0%).</p> <p>Crossover: 26 (8,5%).</p>
TIPC	<p>Randomizacja: 71 vs 63.</p>

Badania	Informacje o przepływie pacjentów
(DOC _{qw} +P vs P)	<p>Rozpoczęcie leczenia: 71 (100%) vs 63 (100%).</p> <p>Zakwalifikowani do oceny: 57 (80,3%) vs 52 (82,5%).</p> <p>Utrata z obserwacji: 9/405 (2%) vs 0 (0%).</p>
TAX327	<p>Randomizacja: 335 vs 334.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia: 332 (99,1%) vs 330 (98,8%).</p>
(DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P)	<p>Przerwanie leczenia: 181 (54%) vs 217 (65%).</p> <p>Utrata z obserwacji: 0 (0%) vs 0 (0%).</p> <p>Crossover: 170 (25,4%).</p>

W obu włączonych próbach w analizie skuteczności uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, a w analizie bezpieczeństwa pacjentów, który otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanego leczenia (w analizowanych próbach było to $\geq 98\%$ chorych). W badaniu *ALSYMPCA* do 3-letniego okresu obserwacji nie weszło 33% chorych z grupy Ra-223 i 45% pacjentów z grupy PBO. W próbie *TIPC* do oceny zakwalifikowano 80,3% chorych z grupy DOC_{qw}+P i 82,5% pacjentów z grupy P. Natomiast w badaniu *TAX327* przerwanie terapii wystąpiło u 54% chorych z grupy DOC_{q3w}+P i 65% pacjentów z grupy DOC_{qw}+P. Odsetek chorych utraconych z obserwacji nie przekroczył 2%, natomiast *crossover* zastosowano u 8,5% chorych z grupy kontrolnej badania *ALSYMPCA* i 25,4% pacjentów próby *TAX327*.

Badania charakteryzowały się bardzo dobrą lub dobrą jakością – uzyskały 5/5 (*ALSYMPCA*) i 3/5 punktów w skali Jadad (*TIPC* i *TAX327*; ocenę obniżono z powodu braku zaślepienia). Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono też przy użyciu zalecanego przez *Cochrane Collaboration* narzędzia dla badań z randomizacją: RoB2. Wyniki oceny dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim zestawiono w tabeli poniżej, a tabele zawierające szczegóły oceny umieszczono w załączniku.

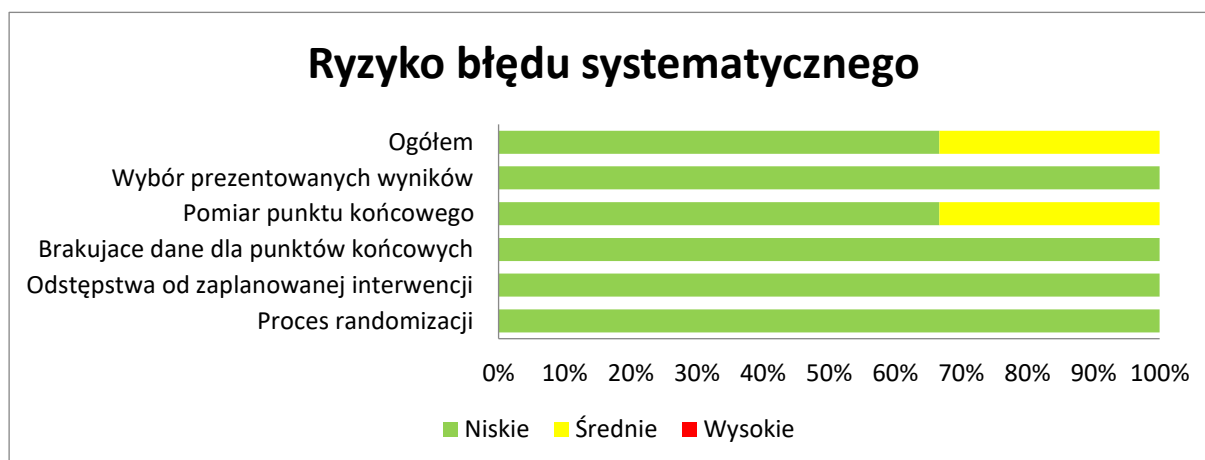
Tabela 58. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia RoB2 badań włączonych do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
ALSYMPCA						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
TIPC						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Punkt końcowy	Proces randomizacji	Odstępstwa od zaplanowanej interwencji	Brakujące dane dla punktów końcowych	Pomiar punktu końcowego	Wybór prezentowanych wyników	Ogółem
TAX327						
OS	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
bezpieczeństwo	Niskie	Niskie	Niskie	Średnie	Niskie	Średnie

Wszystkie badania cechowały się poprawną metodyką randomizacji oraz alokacji pacjentów. W badaniu *ALSYMPCA* randomizację wykonano w stosunku 2:1 z użyciem IVRS, 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 próbie *TIPC* przeprowadzono randomizację komputerową, bez czynników stratyfikacji. Natomiast w badaniu *TAX327* wykorzystano randomizację blokową przeprowadzoną centralnie, z użyciem następujących czynników stratyfikacji: wyjściowe nasilenie bólu (ból obecny vs nieobecny) oraz wyjściowy stan sprawności wg skali Karnofsky’ego (≤70% vs ≥80%). Ocenę OS przeprowadzono w populacji ITT, natomiast ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (≥98% pacjentów). W ocenianych badaniach, w których nie zastosowano zaślepienia nie odnotowano znacznych odstępstw od zaplanowanych interwencji. Utrata chorych w trakcie wszystkich ocenianych badań była niewielka i nie przekroczyła 2%. Ogółem badania cechowały się dobrą metodyką, a ostateczna ocena ryzyka błędu systematycznego była średnia tylko dla prób bez zaślepienia, czyli *TIPC* i *TAX327* w zakresie analizy bezpieczeństwa.

Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX327*.



6.2.2 Populacja

6.2.2.1 Kryteria selekcji pacjentów do badań

Ogółem, w analizowanych próbach uwzględniono pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, u których występowała ściśle określona progresja choroby (szczegóły prezentuje poniższa tabela). W badaniu *ALSYMPCA* wymagano występowania co najmniej dwóch przerzutów do kości, z jednoczesnym brakiem przerzutów do narządów trzewnych. Dwa pozostałe badania są w tym zakresie mniej restrykcyjne, gdyż w obu u pacjentów konieczne były tylko stwierdzenie obecności przerzutów odległych. W obu tych próbach niedopuszczona była także wcześniejsza terapia ogólnoustrojowa (w badaniu *TIPC* zdefiniowana jako stosowana w leczeniu mCRPC, a w próbie *TAX327* jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny). Odmienne w próbie *ALSYMCA* chorzy musieli być przeleczeni docetakselem bądź musieli u nich występować stan zdrowia niepozwalający na terapię docetakselem lub odmowa takiego leczenia bądź brak dostępności do tej terapii. We wszystkich próbach stosowano w większości zgodne kryteria dotyczące parametrów laboratoryjnych, jak i stopnia sprawności włączonych pacjentów (wynik skali ECOG ≤ 2 i skali Karnofsky'ego $\geq 60\%$, co oznacza w najgorszym zaawansowaniu zdolność do wykonywania czynności osobistych, czasem z pomocą, ale brak możliwości podejmowania aktywności zawodowej).

Zestawienie badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim pod względem najważniejszych kryteriów włączenia i wykluczenia zaprezentowano w tabeli poniżej (szczegółowo wszystkie kryteria włączenia i wykluczenia stosowane we włączonych próbach klinicznych zamieszczono w tabelach z charakterystyką każdego z badań w załączniku).

Tabela 59. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chory z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.

Badanie	Kryterium
Kryteria włączenia	
Jednostka chorobowa, stadium zaawansowania	
<i>ALSYMPCA</i>	▪ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację
<i>TIPC</i>	▪ histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację
<i>TAX327</i>	▪ histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację

Badanie	Kryterium
Progresja choroby	
ALSYMPCA	<ul style="list-style-type: none"> Tak: wyjściowe stężenie PSA ≥ 5 ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA (dwa kolejne zwiększenia stężenia powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej, pomiary w odstępie co najmniej tygodnia)
TIPC	<ul style="list-style-type: none"> Tak: wzrost stężenia PSA w dwóch kolejnych pomiarach ze stężeniem wynoszącym >10 $\mu\text{g/l}$
TAX327	<ul style="list-style-type: none"> Tak: wzrost stężenia PSA odnotowany w 3 kolejnych pomiarach wykonanych w tygodniowych odstępach lub cechy progresji widoczne w badaniach obrazowych lub w badaniu klinicznym
Obecność przerzutów	
ALSYMPCA	<ul style="list-style-type: none"> ≥ 2 przerzutów do kości, bez przerzutów do narządów trzewnych
TIPC	<ul style="list-style-type: none"> Obecność przerzutów odległych
TAX327	<ul style="list-style-type: none"> Obecność przerzutów odległych, brak przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych
Wcześniejsza terapia	
ALSYMPCA	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie docetaksem lub stan zdrowia niepozwalający na leczenie docetaksem lub odmowa takiego leczenia, lub brak leczenia docetaksem z powodu jego niedostępności Brak terapii radiofarmaceutykami Brak radioterapii połowy ciała Brak chemioterapii w ciągu 4 tyg. poprzedzających badanie bądź utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii, stosowanej dłużej niż 4 tyg.
TIPC	<ul style="list-style-type: none"> Brak terapii ogólnoustrojowej we wskazaniu mCRPC Brak radioterapii w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania
TAX327	<ul style="list-style-type: none"> Brak wcześniejszej terapii cytotoksycznej (z wyjątkiem estramustyny) lub leczenia radioizotopami
Parametry laboratoryjne	
ALSYMPCA	<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 $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ Aktywność ALT i AST $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ Stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ stężenie albuminy >25 g/l
TIPC	<ul style="list-style-type: none"> Prawidłowa czynność szpiku kostnego odzwierciedlana przez brak poważnych nieprawidłowości hematologicznych: Hb ≥ 10 g/dl, liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$, PLT $\geq 100 \times 10^9/l$ Poziomy parametrów wątrobowych wynoszące $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ oraz poziomy parametrów nerkowych $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
TAX327	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria laboratoryjne; stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$, PLT $\geq 100000/\text{mm}^3$, bilirubina całkowita $< \text{GGN}$, stężenie AlAT, AspAT oraz kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
Inne	
ALSYMPCA	<ul style="list-style-type: none"> Stopień sprawności ECOG 0-2
TIPC	<ul style="list-style-type: none"> Status sprawności wg skali ECOG ≤ 2
TAX327	<ul style="list-style-type: none"> Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego wynoszący $\geq 60\%$

6.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka pacjentów

W poniższym rozdziale przedstawiono główne charakterystyki wyjściowe chorych z badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX327*, uwzględnionych w sieci porównania pośredniego. Największą populację uwzględniono w próbie *ALSYMPCA* (921 chorych), a najmniej chorych włączono do badania *TIPC* (109 pacjentów). Mediana wieku pacjentów z wszystkich prób była podobna i oscylowała w okolicach 70 lat. Zdolność do wykonywania czynności osobistych, czasem z pomocą, ale brak możliwości podejmowania aktywności zawodowej stwierdzono w zależności od analizowanej grupy u 12-13% chorych. Przerzuty do kości występowały u wszystkich pacjentów z badania *ALSYMPCA* oraz u blisko 90% z pozostałych dwóch prób. Przerzutów do narządów trzewnych nie odnotowano u żadnego pacjenta z badania *ALSYMPCA*, natomiast w próbie *TIPC* wystąpiły one u 8% chorych (do tkanej miękkich), a w badaniu *TAX327* u 23% pacjentów. Mediana stężenia PSA była największa u chorych z badania *ALSYMPCA* (146-173 µg/l), a najmniejsza w badaniu *TAX327* (108-114 µg/l). Zaznaczyć przy tym także trzeba, że w badaniach *TIPC* i *TAX327* chorzy nie mogli otrzymywać wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej (w badaniu *TIPC* zdefiniowana jako stosowana w leczeniu mCRPC, a w próbie *TAX327* jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny), z kolei w próbie *ALSYMPCA* pacjenci bez wcześniejszego leczenia docetakselem stanowili 43% całej populacji badania.

Zestawienie włączonych badań pod względem głównych charakterystyk demograficznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.

Badanie	Interwencja	Wartość
Liczba ocenianych pacjentów		
<i>ALSYMPCA</i>	Ra-223	614
	PBO	307
<i>TIPC</i>	DOC _{qw} +P	57
	P	52
<i>TAX327</i>	DOC _{q3w} +P	335
	DOC _{qw} +P	334
Mediana wieku (zakres) [lata]		
<i>ALSYMPCA</i>	Ra-223	71 (49-90)
	PBO	71 (44-94)

Badanie	Interwencja	Wartość
TIPC	DOC _{qw} +P	70 (52-81)
	P	72 (54-84)
TAX327	DOC _{q3w} +P	68 (42-92)
	DOC _{qw} +P	69 (36-92)
ECOG 2; n (%)		
ALSYMPCA	Ra-223	77 (13%)
	PBO	41 (13%)
TIPC	DOC _{qw} +P	7 (13%*)
	P	6 (12%*)
TAX327	DOC _{q3w} +P	44* (13%)
	DOC _{qw} +P	40* (12%)
Przerzuty do kości; n (%)		
ALSYMPCA	Ra-223	100 (100%)
	PBO	100 (100%)
TIPC	DOC _{qw} +P	49 (86%*)
	P	47 (90%*)
TAX327	DOC _{q3w} +P	302* (90%)
	DOC _{qw} +P	304* (91%)
Przerzuty do narządów trzewnych; n (%)		
ALSYMPCA	Ra-223	0 (0%)
	PBO	0 (0%)
TIPC	DOC _{qw} +P	5 (9%*)^
	P	4 (8%*)^
TAX327	DOC _{q3w} +P	74* (22%)
	DOC _{qw} +P	80* (24%)
Mediana stężenia PSA (zakres) [µg/l]		
ALSYMPCA	Ra-223	146 (3,8-6026)
	PBO	173 (1,5-14500)
TIPC	DOC _{qw} +P	130 (14-1681)1
	P	163 (14-2551)
TAX327	DOC _{q3w} +P	114 (bd.)
	DOC _{qw} +P	108 (bd.)

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ przerzuty w tkankach miękkich.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości,
bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

6.2.3 Interwencje

W ramach przeprowadzonego zestawienia Ra-223 z DOC_{q3w} wykonano podwójne porównanie pośrednie. W pierwszym z nich, które zestawiało Ra-223 z DOC_{qw} , wspólnym komparatorem była grupa PBO/BSC(GCS) (z badania *ALSYMPCA*, w którym zestawiono Ra-223 i PBO, z tym, że w obu grupach pacjenci otrzymywali także najlepszą dostępną opiekę, w tym glikokortykosteroidy [GCS], i z próby *TIPC*, w którym przedstawiono porównanie DOC_{qw} dodanego do prednizolonu z samym prednizolonem, a więc glikokortykosteroidem). Z kolei w drugim porównaniu pośrednim wynik pierwszego klasycznego porównania pośredniego zestawiano z rezultatami badania *TAX327*, w którym prezentowano porównanie DOC_{q3w} vs DOC_{qw} (w obu grupach pacjenci otrzymywali także prednizon) z wykorzystaniem wspólnego komparatora w postaci $DOC_{qw}+P$. Aby utrzymać przejrzystość prezentowanych wyników przyjęto, że P będzie oznaczać zarówno prednizon, jak i prednizon.

Ww. interwencje stosowano w próbach zgodnie z charakterystykami poszczególnych produktów leczniczych. Szczegółowe informacje na ten temat podsumowano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 61. Interwencje porównywane w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.

Badanie	Dawkowanie	Czas trwania terapii (planowany)	Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie
ALSYMPCA			
Ra-223	6 iniekcji dożylnych Ra-223 (Xofigo) w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tygodni; modyfikacje dawkowania Ra-223 nie były dozwolone, natomiast podanie dawki mogło być opóźnione maksymalnie o 4 tygodnie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych (hematologicznych, niehematologicznych, w tym ucisku rdzenia kręgowego i patologicznych złamań)	3 lata	bd.
	+ standardowa opieka medyczna stosowana w każdym ośrodku (np. miejscowe napromienianie z pól zewnętrznych, <u>leczenie glikokortykosteroidami</u> , terapia antyandrogenowymi, ketokonazol, estrogeny takie jak dietylstilbestrol lub estramustyna)		
PBO/BSC(GCS)	placebo dopasowane pod względem częstości i sposobu dawkowania do interwencji		
	+ standardowa opieka medyczna stosowana w każdym ośrodku (np. miejscowe napromienianie z pól zewnętrznych, <u>leczenie glikokortykosteroidami</u> , terapia antyandrogenowymi, ketokonazol, estrogeny takie jak dietylstilbestrol lub estramustyna)		

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

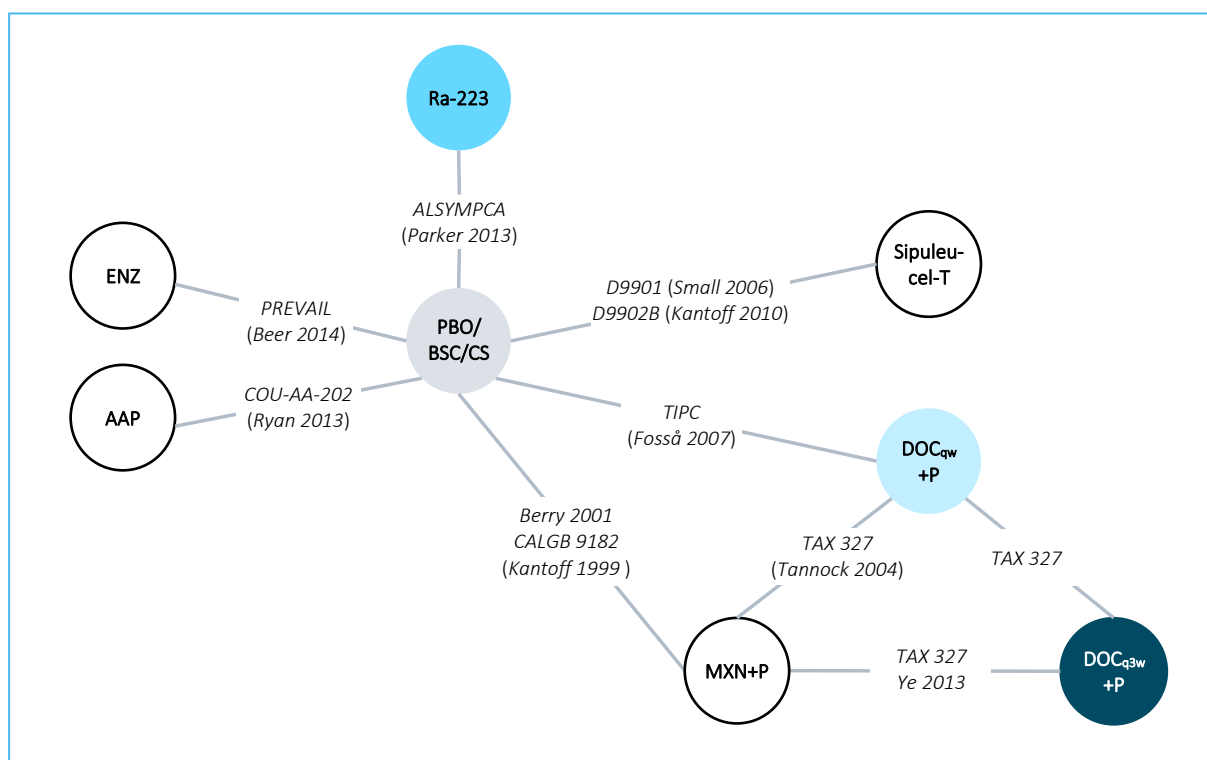
Badanie	Dawkowanie	Czas trwania terapii (planowany)	Mediana (zakres) ekspozycji na leczenie
TIPC			
DOC _{qw} +P	docetaksel + prednizolon; 6 cykli leczenia – każdy cykl trwał 6 tygodni i polegał na podawaniu DOC w dawce 30 mg/m ² w godzinowym wlewie dożylnym, w dniach: 1, 8, 15, 22, 29 oraz prednizolonu w dawce 5 mg dwa razy dziennie p.o.; dodatkowo przed wlewem docetakselu podawano 32 mg metyloprednizolonu	Leczenie kontynuowano do wystąpienia progresji choroby (biochemicznej, subiektywnej, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub zmiany stosowanego leczenia przeciwnowotworowego wymaganej wg oceny klinicznej badacza) bądź wycofania zgody na udział w badaniu	bd.
P	prednizolon stosowany w dawce 5 mg dwa razy dziennie p.o.		
TAX327			
DOC _{q3w} +P	docetaksel w dawce 75 mg/m ² w godzinowym wlewie (pierwszy dzień co 21 dni) + prednizon (lub prednizolon w razie braku dostępności prednizonu) w dawce 5 mg dwa razy dziennie od 1 dnia; dodatkowo stosowano premedykację deksametazonem w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny oraz 1 godzinę przed wlewem docetakselu	Leczenie kontynuowano do czasu ukończenia zaplanowanej liczby cykli leczenia, progresji choroby, wystąpienia ciężkich (<i>serious</i>) AEs lub wycofania zgody	bd.
DOC _{qw} +P	docetaksel w dawce 30 mg/m ² w 30-minutowym wlewie (dzień 1, 8, 15, 22 oraz 29 6-tygodniowego cyklu) + prednizon (lub prednizolon w razie braku dostępności prednizonu) w dawce 5 mg dwa razy dziennie od 1 dnia; dodatkowo stosowano deksametazonem w dawce 8 mg godzinę przed wlewem docetakselu		

6.3 Zakres przeprowadzonych analiz

W ramach analizy skuteczności klinicznej rozważano możliwość przeprowadzenia podwójnego porównania pośredniego metodą Buchera najpierw z wykorzystaniem danych z badań *ALSYMPCA* i *TIPC*, co umożliwiłoby porównanie pośrednie między *Ra-223*, a *DOC_{qw}*, z użyciem wspólnego komparatora w postaci grupy PBO/BSC(GCS) (z badania *ALSYMPCA*, w którym zestawiono *Ra-223* i PBO, z tym, że w obu grupach pacjenci otrzymywali także najlepszą dostępną opiekę, w tym glikokortykosteroidy [GCS], i z próby *TIPC*, w którym przedstawiono porównanie *DOC_{qw}* dodanego do prednizolonu z samym prednizolonem, a więc glikokortykosteroidem). Następnie planowano wynik tego porównania pośredniego zestawzić z rezultatami badania *TAX327*, w którym prezentowano porównanie *DOC_{q3w}* vs *DOC_{qw}* (w obu grupach pacjenci otrzymywali także prednizon), także w postaci klasycznego porównania pośredniego. Porównanie miało dotyczyć oceny skuteczności klinicznej – przeżycia całkowitego i przeżycia bez

progresji choroby. Okazało się jednak, że w badaniu *TAX327* nie są dostępne dane dla analizy PFS. Ponadto w publikacjach do badania *TIPC* nie zaprezentowano liczbowych wartości hazardów względnych dla OS i PFS, a wykresy Kaplan-Meiera prezentujące te dane w postaci graficznej nie umożliwiły obliczenia liczbowych wartości HR z odpowiednią precyzją. Przeanalizowano też możliwość wykonania porównania pośredniego dotyczącego oceny odpowiedzi biochemicznej z wyżej wymienionych badań, jednak z uwagi na różne definicje w nich zastosowane (w próbie *ALSYMPCA* dostępne były dane dla $\geq 30\%$ redukcji stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia, utrzymującej się do 4 tygodni po ostatniej dawce leku, w badaniu *TIPC* określono ją jako $\geq 50\%$ redukcja stężenia PSA w 12 tygodniu leczenia, potwierdzona 4 tygodnie później, a w próbie *TAX327* ten punkt końcowy przedstawiono w postaci $\geq 50\%$ redukcji stężenia PSA, która utrzymywała się przez ≥ 3 tygodnie [mediana okresu obserwacji wyniosła około 21 miesięcy]), odstąpiono od takiej analizy. Z tego względu rozważono, czy jest możliwe wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera z uwzględnieniem w zakresie tylko OS danych z badań *ALSYMPCA* i *TAX327*, a w przypadku porównania DOC_{qW+P} vs P skorzystanie z wyniku metaanalizy sieciowej przeglądu systematycznego *McCool 2018* (w którym wyróżniono wspólną grupę PBO/najlepszej dostępnej opieki/kortykosteroidów, w tym prednizonu/hydrokortyzonu). Jednak z uwagi na to, że na wynik ten ma już wpływ uwzględnienie badania *TAX327* w sieci stworzonej przez autorów publikacji *McCool 2018*, wykorzystanie go do obliczeń metodą Buchera, również biorąc pod uwagę wynik bezpośredniego porównania DOC_{q3W+P} vs DOC_{qW+P} z próby *TAX327*, byłoby obarczone błędem. Sieć zależności i badania uwzględnione w metaanalizie sieciowej opracowania *McCool 2018* zamieszczono na wykresie poniżej.

Wykres 7. Podsumowanie zależności między włączonymi badaniami w ramach metaanalizy sieciowej wykonanej w przeglądzie systematycznym *McCool 2018*.

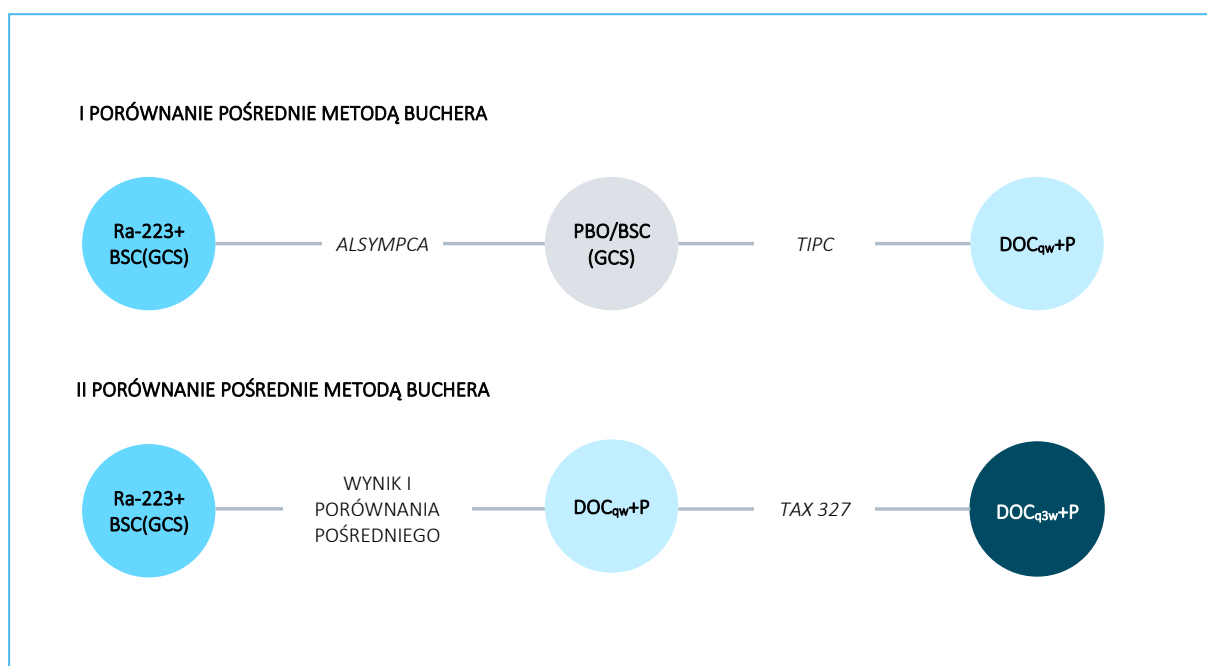


Wobec powyższego zdecydowano, że w ramach oceny porównania pośredniego Ra-223 z DOC_{q3w} dotyczącego oceny skuteczności klinicznej przedstawione zostaną wyniki takiego zestawienia z metaanalizy sieciowej przeprowadzonej we włączonym do raportu przeglądzie systematycznym *McCool 2018* (w którym wśród badań włączonych do metaanalizy sieciowej znalazły się próby *ALSYMPCA*, *TIPIC* i *TAX327*) – szczegółowy opis jego metodyki zamieszczono w rozdziale dotyczącym opracowań wtórnych.

Z kolei w ocenie bezpieczeństwa poszukiwano punktów końcowych oceniających poszczególne AEs powtarzające się we wszystkich trzech uwzględnionych w porównaniu pośrednim próbach (*ALSYMPCA*, *TIPIC* i *TAX327*). Analizę bezpieczeństwa zaplanowano dla najnowszych dostępnych danych z najdłuższego okresu obserwacji. Informacje takie dotyczyły tylko neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, trombotopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunki, zmęczenia i nudności. Analizę przeprowadzono zarówno dla populacji ogólnej włączonych badań (wszystkie ww. zdarzenia niepożądane), jak i podgrupy pacjentów bez wcześniejszej terapii docetaksem z badania *ALSYMPCA*, która była bardziej zgodna z populacjami ogólnymi prób *TIPIC* i *TAX327*, w których chorzy nie mogli otrzymywać wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, którą w badaniu *TIPIC* zdefiniowano jako stosowaną w leczeniu mCRPC, a w próbie *TAX327* jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny (bez danych dla duszności, objęła dane z podstawowej

analizy z badania *ALSYMPCA*). Ogółem pierwsze porównanie pośrednie (Ra-223 z DOC_{qw} wykonano przez wspólny komparator (PBO/BSC[GCS]) i wykorzystano w nim dane z dwóch badań: *ALSYMPCA*, porównującego Ra-223 vs PBO (w obu grupach pacjenci otrzymywali także najlepszą dostępną opiekę, w tym glikokortykosteroidy [GCS]) i *TIPC*, zestawiającego $DOC_{qw}+P$ vs P. Następnie pozyskany wynik porównania pośredniego zestawiano w kolejnym porównaniu pośrednim, wykorzystując dane z próby *TAX327* (bezpośrednie porównanie $DOC_{q3w}+P$ vs $DOC_{qw}+P$), poprzez wspólny komparator $DOC_{qw}+P$. Sieć zależności, którą tworzyły dla każdego ocenianego zdarzenia niepożądanego uwzględnione badania podsumowano na wykresie poniżej.

Wykres 8. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.



6.4 Skuteczność kliniczna

6.4.1 Przeżycie całkowite

W ramach wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono opracowanie wtórne *McCool 2018*, w którym zaprezentowano wynik pośredniego porównania Ra-223 z DOC_{q3w} w zakresie oceny przeżycia całkowitego na podstawie przeprowadzonej przez autorów publikacji metaanalizy sieciowej. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 62. Wynik metaanalizy sieciowej porównania Ra-223 z DOC_{q3w}; analiza przeżycia całkowitego, przegląd systematyczny *McCool 2018*.

Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} , HR (95% CI)
0,91 (0,68; 1,22); NS*

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wynik przeprowadzonej w publikacji *McCool 2018* metaanalizy sieciowej wskazuje liczbowo na korzyści wynikające z zastosowania Ra-223 w odniesieniu do DOC_{q3w} w zakresie OS, jednak nie osiągnął on znamienności statystycznej, HR = 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22).

6.5 Bezpieczeństwo

6.5.1 Populacja ogólna badań

6.5.1.1 Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia

Dane z badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ALSYMPCA* pochodzą z publikacji *Parker 2018*, z próby *TIPC* z publikacji *Fosså 2007*, a z badania *TAX 327* z publikacji *Tannock 2004*.

Tabela 63. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ALSYMPCA</i>	<i>Parker 2018</i>	Ra-223+BSC(CS)	PBO+BSC(CS)	13	600	2%	2	301	1%
<i>TIPC</i>	<i>Fosså 2007</i>	DOC _{qw} +P	P	2	57	4%*	0	52	0%*
<i>TAX 327</i>	<i>Tannock 2004</i>	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P	106*	332	32%	7*	330	2%

Tabela 64. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI), p
3,26 (0,74; 14,36) p = 0,1181*	4,57 (0,22; 93,01) p = 0,3231*	15,05 (7,11; 31,85) p < 0,0001*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	<u>0,71 (0,02; 20,51), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} +P, RR (95% CI)	<u>0,047 (0,002; 1,480), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do docetakselu podawanego raz na 3 tygodnie, RR = 0,047 (95% CI: 0,002; 1,480).

6.5.1.2 Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia

Dane z badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ALSYMPCA* pochodzą z publikacji *Parker 2018*, z próby *TIPC* z publikacji *Fosså 2007*, a z badania *TAX 327* z publikacji *Tannock 2004*.

Tabela 65. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ALSYMPCA</i>	<i>Parker 2018</i>	Ra-223	PBO	39	600	7%	6	301	2%
<i>TIPC</i>	<i>Fosså 2007</i>	DOC _{qw} +P	P	0	57	0%*	0	52	0%*
<i>TAX 327</i>	<i>Tannock 2004</i>	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P	3*	332	1%	0*	330	0%

Tabela 66. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI), p
3,26 (1,40; 7,62) p = 0,0063*	0,91 (0,02; 45,24) p = 0,9639*	6,96 (0,36; 134,18) p = 0,1989*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	<u>3,57 (0,07; 193,54), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC_{q3w}, RR (95% CI)	<u>0,513 (0,004; 73,889), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do DOC_{q3w}, RR = 0,513 (95% CI: 0,004; 73,889).

6.5.1.3 Biegunka

Dane z badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania biegunki (z tym, że w próbie *TIPC* zaznaczono, że były to przypadki biegunki ≥ 2 stopnia nasilenia).

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ALSYMPCA* pochodzą z publikacji *Parker 2018*, z próby *TIPC* z publikacji *Fosså 2007*, a z badania *TAX 327* z publikacji *Tannock 2004*.

Tabela 67. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania biegunki; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ALSYMPCA</i>	<i>Parker 2018</i>	Ra-223	PBO	154	600	26%	45	301	15%
<i>TIPC</i>	<i>Fosså 2007</i>	DOC _{qw} +P	P	5	57	8%*	0	52	0%*
<i>TAX 327</i>	<i>Tannock 2004</i>	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P	106*	332	32%	112*	330	34%

Tabela 68. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; biegunka; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI), p
1,72 (1,27; 2,32) p = 0,0005*	10,05 (0,57; 177,46) p = 0,1152*	0,94 (0,76; 1,17) p = 0,5820*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	<u>0,17 (0,01; 3,06), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC_{q3w}+P, RR (95% CI)	<u>0,18 (0,01; 3,28), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania biegunki nie różniła się istotnie między Ra-223, a docetakselem podawanym co 3 tygodnie, RR = 0,18 (95% CI: 0,01; 3,28).

6.5.1.4 Zmęczenie

Dane z badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zmęczenia (z tym, że w próbie *TIPC* oceniono przypadki zmęczenia/braku łaknienia [*anorexia*]).

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ALSYMPCA* pochodzą z publikacji *Parker 2018*, z próby *TIPC* z publikacji *Fosså 2007*, a z badania *TAX 327* z publikacji *Tannock 2004*.

Tabela 69. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zmęczenia; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ALSYMPCA</i>	<i>Parker 2018</i>	Ra-223	PBO	160	600	27%	79	301	26%
<i>TIPC</i>	<i>Fosså 2007</i>	DOC _{qw} +P	P	6	57	11%*	0	52	0%*
<i>TAX 327</i>	<i>Tannock 2004</i>	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P	176*	332	53%	162*	330	49%

Tabela 70. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; zmęczenie; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI), p
1,02 (0,81; 1,28) p = 0,8928*	11,88 (0,69; 205,82) p = 0,0890*	1,08 (0,93; 1,25) p = 0,3135*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	<u>0,086 (0,005; 1,496), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC_{q3w}, RR (95% CI)	<u>0,079 (0,005; 1,391), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych różnic częstości występowania zmęczenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do DOC_{q3w}, RR = 0,079 (95% CI: 0,005; 1,391).

6.5.1.5 Duszności

Dane z badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania duszności.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ALSYMPCA* pochodzą z publikacji *Parker 2018*, z próby *TIPC* z publikacji *Fosså 2007*, a z badania *TAX 327* z publikacji *Tannock 2004*.

Tabela 71. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania duszności; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ALSYMPCA</i>	<i>Parker 2018</i>	Ra-223	PBO	49	600	8%	26	301	9%
<i>TIPC</i>	<i>Fosså 2007</i>	DOC _{qw} +P	P	1	57	2%*	0	52	0%*
<i>TAX 327</i>	<i>Tannock 2004</i>	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P	50*	332	15%	46*	330	14%

Tabela 72. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; duszności; populacje ogólne badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327*.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI), p
0,95 (0,60; 1,49) p = 0,8090*	2,74 (0,11; 65,85) p = 0,5341*	1,08 (0,75; 1,56) p = 0,6823*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	<u>0,34 (0,01; 8,56), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC_{q3w}+P, RR (95% CI)	<u>0,32 (0,01; 8,09), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia duszności podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do docetakselu podawanego raz na 3 tygodnie, RR = 0,32 (95% CI: 0,01; 8,09).

6.5.2 Podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania *ALSYMPCA* i populacje ogólne z prób *TIPC* i *TAX327*

6.5.2.1 Neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia

Dane z badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ALSYMPCA* pochodzą z publikacji *Hoskin 2014*, z próby *TIPC* z publikacji *Fosså 2007*, a z badania *TAX 327* z publikacji *Tannock 2004*.

Tabela 73. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania ALSYMPCA i populacje ogólne z prób TIPC i TAX327.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ALSYMPCA	Hoskin 2014	Ra-223+BSC(CS)	PBO+BSC(CS)	2	253	0,8%*	1	130	0,8%*
TIPC	Fosså 2007	DOC _{qw} +P	P	2	57	4%*	0	52	0%*
TAX 327	Tannock 2004	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P	106*	332	32%	7*	330	2%

Tabela 74. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania ALSYMPCA i populacje ogólne z prób TIPC i TAX327.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI), p
1,03 (0,09; 11,23) p = 0,9822*	4,57 (0,22; 93,01) p = 0,3231*	15,05 (7,11; 31,85) p < 0,0001*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	<u>0,225 (0,005; 10,537), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} +P, RR (95% CI)	<u>0,0149 (0,0003; 0,7525), IS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyku wystąpienia neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do docetakselu podawanego raz na 3 tygodnie było znamienne, o około 98,5% niższe, RR = 0,0149 (95% CI: 0,0003; 0,7525).

6.5.2.2 Trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia

Dane z badań ALSYMPCA, TIPC i TAX 327 umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia.

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ALSYMPCA pochodzą z publikacji Hoskin 2014, z próby TIPC z publikacji Fosså 2007, a z badania TAX 327 z publikacji Tannock 2004.

Tabela 75. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania ALSYMPCA i populacje ogólne z prób TIPC i TAX327.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
ALSYMPCA	Hoskin 2014	Ra-223	PBO	7	253	3%	1	130	1%
TIPC	Fosså 2007	DOC _{qw} +P	P	0	57	0%*	0	52	0%*
TAX 327	Tannock 2004	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P	3*	332	1%	0*	330	0%

Tabela 76. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania ALSYMPCA i populacje ogólne z prób TIPC i TAX327.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI), p
3,60 (0,45; 28,92) p = 0,2288*	0,91 (0,02; 45,24) p = 0,9639*	6,96 (0,36; 134,18) p = 0,1989*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	<u>3,57 (0,07; 193,54), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} , RR (95% CI)	<u>0,566 (0,003; 115,921), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych różnic w ryzyku wystąpienia trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do DOC_{q3w}, RR = 0,566 (95% CI: 0,003; 115,921).

6.5.2.3 Biegunka

Dane z badań ALSYMPCA, TIPC i TAX 327 umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania biegunki (z tym, że w próbie TIPC zaznaczono, że były to przypadki biegunki ≥ 2 stopnia nasilenia).

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania ALSYMPCA pochodzą z publikacji Hoskin 2014, z próby TIPC z publikacji Fosså 2007, a z badania TAX 327 z publikacji Tannock 2004.

Tabela 77. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania biegunki; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania *ALSYMPCA* i populacje ogólne z prób *TIPC* i *TAX327*.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ALSYMPCA</i>	<i>Hoskin 2014</i>	Ra-223	PBO	66	253	26%	15	130	12%
<i>TIPC</i>	<i>Fosså 2007</i>	DOC _{qw} +P	P	5	57	8%*	0	52	0%*
<i>TAX 327</i>	<i>Tannock 2004</i>	DOC _{q3w} +P	DOC _{qw} +P	106*	332	32%	112*	330	34%

Tabela 78. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; biegunka; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania *ALSYMPCA* i populacje ogólne z prób *TIPC* i *TAX327*.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qw} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3w} +P vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI), p
2,26 (1,35; 3,80) p = 0,0021*	10,05 (0,57; 177,46) p = 0,1152*	0,94 (0,76; 1,17) p = 0,5820*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qw} +P, RR (95% CI)	<u>0,0356 (0,0004; 3,4166), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3w} +P, RR (95% CI)	<u>0,0378 (0,0004; 3,6507), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania biegunki nie różniła się istotnie między Ra-223, a docetakselem podawanym co 3 tygodnie, RR = 0,0378 (95% CI: 0,0004; 3,6507).

6.5.2.4 Zmęczenie

Dane z badań *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX 327* umożliwiły przeprowadzenie porównania pośredniego częstości występowania zmęczenia (z tym, że w próbie *TIPC* oceniono przypadki zmęczenia/braku łaknienia [*anorexia*]).

Informacje na temat liczby i odsetka chorych ze wspomnianym AE z poszczególnych badań, które zostały uwzględnione w porównaniu pośrednim, a także obliczone wartości RR dla poszczególnych prób, jak i wynik porównań pośrednich metodą Buchara podsumowano w tabelach poniżej. Dane z badania *ALSYMPCA* pochodzą z publikacji *Hoskin 2014*, z próby *TIPC* z publikacji *Fosså 2007*, a z badania *TAX 327* z publikacji *Tannock 2004*.

Tabela 79. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zmęczenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania *ALSYMPCA* i populacje ogólne z prób *TIPC* i *TAX327*.

Badanie	Źródło danych	Interwencja	Kontrola	Interwencja			Kontrola		
				n	N	%	n	N	%
<i>ALSYMPCA</i>	<i>Hoskin 2014</i>	Ra-223	PBO	60	253	24%	32	130	25%
<i>TIPC</i>	<i>Fossà 2007</i>	DOC _{qW} +P	P	6	57	11%*	0	52	0%*
<i>TAX 327</i>	<i>Tannock 2004</i>	DOC _{q3W} +P	DOC _{qW} +P	176*	332	53%	162*	330	49%

Tabela 80. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; zmęczenie; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania *ALSYMPCA* i populacje ogólne z prób *TIPC* i *TAX327*.

Ra-223 vs PBO, RR (95% CI), p	DOC _{qW} +P vs P, RR (95% CI), p	DOC _{q3W} +P vs DOC _{qW} +P, RR (95% CI), p
0,96 (0,66; 1,40) p = 0,8449*	11,88 (0,69; 205,82) p = 0,0890*	1,08 (0,93; 1,25) p = 0,3135*
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{qW} +P, RR (95% CI)	<u>0,081 (0,005; 1,440), NS</u>	
Wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC _{q3W} , RR (95% CI)	<u>0,075 (0,004; 1,338), NS</u>	

* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono znamienych różnic częstości występowania zmęczenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do DOC_{q3W}, RR = 0,075 (95% CI: 0,004; 1,338).

7 Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC – badanie obserwacyjne *Caffo 2021*

7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne *Caffo 2021*, w którym porównano dwie ścieżki terapeutyczne mCRPC – w jednej z nich, poza lekami przedłużającymi życie (*life-prolonging agents* [LPAs]: abirateronem, enzalutamidem i kabazytaksemem), stosowanymi po 1-liniowym docetakselu, pacjenci w 2 i kolejnych liniach leczenia otrzymywali Ra-223 (Ra-223+), natomiast w drugiej u chorych nie zastosowano radiofarmaceutyku (Ra-223-).

Celem badania była zbadanie czy obecność Ra-223 w sekwencji leczenia mCRPC ma wpływ na przeżycie całkowite pacjentów. Mediana okresu obserwacji u 264 chorych uwzględnionych w próbie wyniosła 35 miesięcy. Podczas trwania terapii ocenę radiograficzną i oznaczenia stężenia PSA wykonywano zgodnie z praktyką danego szpitala.

Szczegółowe informacje na temat metodyki tego badania zebrano w kolejnej tabeli.

Tabela 81. Charakterystyka metodyki badania obserwacyjnego *Caffo 2021*; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NOS	Okres obserwacji	Moc statystyczna	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Caffo 2021</i>	Nie sformułowano hipotezy	AOTMiT: IVB NOS*: 9/9 (D:4/4; P:2/2; W:3/3)	Mediana: 35 (zakres: 9,4-99,2) mies. [^]	Brak założeń dotyczących mocy statystycznej	Ra-223+: 78 Ra-223-: 186	Analiza w grupach zgodnych z otrzymanym leczeniem	Wieloośrodkowe (12 włoskich szpitali)	bd.

* skala NOS dla badań kohortowych;

[^] w grupie Ra-223+ pacjenci byli leczeni między czerwcem 2007 r., a listopadem 2017 r., a w grupie Ra-223- w okresie od stycznia 2008 r. do listopada 2016 r.

Chorzy leczeni Ra-223 i nieotrzymujący takiej terapii, jak i ich charakterystyki wyjściowe były porównywane z wykorzystaniem testu X^2 , przeżycie całkowite analizowano z użyciem testu *log-rank*, natomiast czynniki prognostyczne analizą jednoczynnikową i regresji Coxa. Ponieważ próba miała charakter retrospektywny, nie zaprezentowano w niej informacji o przepływie pacjentów, podano jedynie jaka liczba chorych została włączona do wyodrębnionych grup.

7.2 Charakterystyka włączonej populacji

7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W badaniu w grupie Ra-223+ uwzględniono pacjentów z mCRPC, którzy w ramach rutynowej praktyki klinicznej otrzymali dwie lub trzy terapie przedłużające życie, w tym Ra-223, stosowane po 1-liniowym leczeniu docetakselem. U wszystkich chorych w trakcie terapii radiofarmaceutyką występowały przerzuty do kości. Z kolei grupa kontrolna (Ra-223-) składała się z chorych z mCRPC, którzy byli leczeni dwiema lub trzema LPAs po 1-liniowej terapii DOC, z wyłączeniem tego radiofarmaceutyku. Aby osiągnąć większy stopień zgodności między wyodrębnionymi kohortami, z grupy Ra-223- wykluczono chorych z przerzutami do narządów trzewnych i/lub węzłów chłonnych.

Kryteria selekcji pacjentów do badania *Caffo 2021* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 82. Kryteria selekcji pacjentów do badania *Caffo 2021*; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.

Kryterium	Badanie <i>Caffo 2021</i>
Włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Ra-223+: pacjenci z mCRPC, którzy w ramach rutynowej praktyki klinicznej w okresie od czerwca 2007 r. do listopada 2017 r. otrzymali dwie lub trzy terapie przedłużające życie, w tym Ra-223, stosowane po 1-liniowym leczeniu docetakselem; u wszystkich chorych w trakcie terapii radiofarmaceutyką występowały przerzuty do kości. Ra-223-: chorzy z mCRPC, którzy w okresie od stycznia 2008 r. do listopada 2016 r. byli leczeni dwiema lub trzema LPAs po 1-liniowej terapii DOC, z wyłączeniem radiofarmaceutyku.
Wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Ra-223-: wykluczono chorych z przerzutami do narządów trzewnych i/lub węzłów chłonnych.

7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Liczebność kohort włączonych do analizy w badaniu *Caffo 2021* wynosiła 78 chorych w grupie Ra-223+ i 186 pacjentów w grupie Ra-223-. Ogółem charakterystyki wyjściowe były zbliżone między tymi grupami. Mediana wieku analizowanych była podobna i wynosiła odpowiednio 73 vs 70. Wśród najczęstszych chorób współtowarzyszących było nadciśnienie (26,5%) i cukrzyca (12,1%). U pacjentów najczęściej występował stopień złośliwości 8-10 wg Gleasona (61,9%). Większość pacjentów charakteryzowała się prawidłową sprawnością lub obecnością objawów choroby, które umożliwiały wykonywanie lekkiej pracy (96,8% w grupie Ra-223+ i 94,1% w grupie Ra-223-). Nieco ponad połowa pacjentów odczuwała ból. W obu grupach mediana liczby cykli terapii docetakselem wynosiła 6. Tylko w przypadku oceny stężenia PSA odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami – w grupie pełnej sekwencji leczenia mCRPC jego mediana wynosiła 26,7, a w grupie bez radiofarmaceutyku 97 ng/dl.

W tabeli poniżej podsumowano wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów uwzględnionych w kohortach badania *Caffo 2021*.

Tabela 83. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu *Caffo 2021*; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.

Parametr	Ra-223+ (N = 78)	Ra-223- (N = 186)	p
Wiek [lata]			
Mediana (zakres)	73 (49-88)	70 (48-86)	0,47
Choroby współtowarzyszące, n (%)			
Nadciśnienie	21 (26,9%)	49 (31,0%)	0,54
Cukrzyca	10 (14,9%)	22 (13,1%)	0,68
Choroba niedokrwienna serca	2 (3,0%)	8 (5,1%)	0,72
Zaburzenia rytmu serca	7 (10,4%)	11 (7,1%)	0,42
Stopień złośliwości wg Gleasona w momencie rozpoznania, n (%)			
≤7	19 (30,6%)	67 (40,9%)	0,17
8–10	43 (69,4%)	97 (59,1%)	
Stężenie PSA [ng/dl]			
Mediana (zakres)	26,7 (1,35-1000)	97 (2,5-8707)	0,02
Stopień sprawności ECOG, n (%)			
0-1	60 (96,8%)	160 (94,1%)	0,52
≥2	2 (3,2%)	10 (5,9%)	
Obecność bólu, n (%)			
Nie	36 (58,1%)	99 (53,8%)	0,65
Tak	26 (41,9%)	85 (46,2%)	
Liczba cykli docetaksel			
Mediana (zakres)	6 (1-8)	6 (1-8)	0,99

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

W badaniu *Caffo 2021* wyróżniono dwie sekwencje leczenia mCRPC – w jednej z nich, poza lekami przedłużającymi życie (*life-prolonging agents* [LPAs]: abirateronem, enzalutamidem i kabazytakselem), stosowanymi po I-liniowym docetakselu, pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia otrzymywali Ra-223 (Ra-223+), natomiast w drugiej u chorych nie zastosowano radiofarmaceutyku (Ra-223-). Wszystkie

stosowane LPAs były podawane w standardowych dawkach, a podczas stosowania Ra-223 żaden z chorych nie otrzymywał jednocześnie abirateronu lub enzalutamidu – szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 84. Dawkowanie poszczególnych LPAs w badaniu *Caffo 2021*; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.

Dawkowanie	Planowany czas trwania terapii
Docetaksel	
Maksymalnie 8-10 dożylnych cykli w dawce 75 mg/m ² co 3 tygodnie + prednizon w dawce 10 mg/dzień	Do momentu wystąpienia progresji lub nieoczekiwanej toksyczności
Kabazytaksel	
Dożylnie w dawce 25 mg/m ² co 3 tygodnie + prednizon w dawce 10 mg/dzień	Do momentu wystąpienia progresji
Abirateron	
Doustnie w dawce 1000 mg/dzień + prednizon w dawce 10 mg/dzień	Do momentu wystąpienia progresji
Enzalutamid	
Doustnie w dawce 160 mg/dzień	Do momentu wystąpienia progresji
Ra-223	
Maksymalnie 6 dożylnych cykli w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tyg.	Do momentu wystąpienia progresji lub nieoczekiwanej toksyczności

Szczegółowe informacje na temat poszczególnych leków stosowanych w drugiej i kolejnych liniach leczenia pełnej sekwencji terapii mCRPC, w podziale na sekwencje z użyciem Ra-223 lub bez takiej terapii, zestawiono w kolejnej tabeli. Większość pacjentów otrzymała Ra-223 w 3 linii leczenia (53,8%) i to w sekwencji po chemioterapii i NHA (81%) lub po dwóch liniach CTH (docetaksel i kabazytaksel), lub w 4 linii – 37,2% (udział stosowania Ra-223 w 2 linii bezpośrednio po docetakselu był niewielki – 9%). Natomiast w ścieżce terapeutycznej bez zastosowania Ra-223 warto zwrócić uwagę na wyższą częstość BSC w 4 linii – 62,4% w stosunku do ścieżki z Ra-223 – 50,0% oraz odsetki wskazujące na sekwencyjne stosowanie NHA.

Tabela 85. Szczegółowe interwencje stosowane w poszczególnych liniach pełnej sekwencji terapii mCRPC w badaniu *Caffo 2021*; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.

Poszczególne terapie	Ra-223+, n (%)	Ra-223-, n (%)
1 linia leczenia		
Docetaksel	78 (100%)	186 (100%)
2 linia leczenia		
Abirateron	49 (62,8%)	106 (57,0%)
Kabazytaksel	8 (10,3%)	54 (29,0%)
Enzalutamid	14 (17,9%)	26 (14,0%)
Ra-223	7 (9,0%)	0 (0%)
3 linia leczenia		
Abirateron	8 (10,3%)	48 (25,8%)
Kabazytaksel	16 (20,5%)	94 (50,5%)
Enzalutamid	12 (15,4%)	44 (23,7%)
Ra-223	42 (53,8%)	0 (0%)
4 linia leczenia		
Abirateron	1 (1,3%)	16 (8,6%)
Kabazytaksel	8 (10,3%)	19 (10,2%)
Enzalutamid	1 (1,3%)	35 (18,8%)
Ra-223	29 (37,2%)	0 (0%)
Brak leczenia	39 (50,0%)	116 (62,4%)

7.4 Skuteczność praktyczna

7.4.1 Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC

Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy zgon odnotowano u 185 pacjentów – 47 w grupie Ra-223+ i 138 w grupie Ra-223-. Mediana skumulowanego OS od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC wyniosła 37,8 miesiąca – w grupie Ra-223+ wyniosła 40,6 miesiąca, a w grupie Ra-223- 36,2 miesiąca. Analiza jednoczynnikowa wskazywała, że zastosowanie Ra-223 w ścieżce terapeutycznej mCRPC wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR = 0,73 (95% CI: 0,52; 1,03), p = 0,08. Badacze podali także, że nie odnotowano statystycznie znamiennych różnic między poszczególnymi sekwencjami leczenia.

Tabela 86. Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC w badaniu *Caffo 2021*; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.

Badanie	Ra-223+ (N = 78)		Ra-223- (N = 186)		HR (95% CI), p
	n zdarzeń	Mediana [mies.]	n zdarzeń	Mediana [mies.]	
<i>Caffo 2021</i>	bd.	40,6	bd.	36,2	0,73 (0,52; 1,03), p = 0,08 [^]

[^] analiza jednoczynnikowa.

8 Ra-223 *versus* standardowe leczenie bez Ra-223 (w większości chemioterapia) – badanie obserwacyjne z grupą kontrolną (*PRECISE*)

8.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie pozwalające na porównanie Xofigo (Ra-223) z chemioterapią stanowiącą standardowe leczenie systemowe u pacjentów z mCRPC leczonych wcześniej hormonoterapią – *PRECISE*. Było to retrospektywne badanie obserwacyjne IV fazy przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, prezentujące postmarketingową poszerzoną ocenę bezpieczeństwa (*PASS*, z ang. *post-authorisation safety study*), w którym oceniano ryzyko występowania złamań kości oraz ryzyko zgonu. Informacje na temat badania *PRECISE* odnaleziono w publikacji *Stattin 2023* oraz w protokole badania dostępnym na stronie *EU PAS Register* (protokół nr EUPAS33448).

W badaniu *PRECISE* porównywano efekt leczenia Ra-223 w monoterapii ze standardową terapią systemową mCRPC (SoC, z ang. *standard of care*) stosowanymi w liniach leczenia od pierwszej do czwartej. Do leczenia systemowego stosowanego u pacjentów w grupie kontrolnej (SoC) należały: chemioterapia taksanami (docetaksel, kabazytaksel), leki hormonalne nowej generacji (abirateron, enzalutamid) oraz leki rzadziej stosowane w praktyce klinicznej w terapii mCRPC, określone łącznie jako „inne”, obejmujące: cisplatynę, cyklofosfamid, doksorubicynę, estramustynę, etopozyd, gemcytabinę, karboplatinę, metotreksat i mitoksantron. Pacjentów podzielono na kohorty wyróżnione w zależności od ocenianej linii leczenia. W podgrupach, w których chorzy otrzymywali leczenie pierwszej lub drugiej linii najczęściej stosowaną interwencją było NHA (ENZ i/lub AA) (1. linia – 83,3%, 2. linia – 61,7%), w późniejszych liniach leczenia w grupie kontrolnej najwięcej pacjentów stosowało chemioterapię (3. linia – 61,0%, 4. linia – 80,0%).

W związku z tym, że dla analizy własnej istotna była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Xofigo (Ra-223) w leczeniu mCRPC w porównaniu do chemioterapii, spośród podgrup wyróżnionych w niniejszym badaniu. Kryteria włączenia spełniały jedynie kohorty pacjentów leczonych w linii trzeciej i czwartej, gdzie w grupach kontrolnych większość chorych stosowała chemioterapię jako leczenie standardowe (61% chorych otrzymujących trzecią linię leczenia, 80% chorych leczonych w czwartej linii), co pozwalało na przeprowadzenie przybliżonego porównania Ra-223 vs CTH w populacji docelowej.

Autorzy analizowali informacje z bazy *Prostate Cancer data Base Sweden* (PCBaSe) łączącej dane z kilku ogólnokrajowych rejestrów danych medycznych w Szwecji z okresu od listopada 2013 do grudnia 2018. Do badania kwalifikowano pacjentów z rozpoznaniem mCRPC zarejestrowanych w wymienionej bazie medycznej, którzy w zadanym okresie obserwacji rozpoczęli leczenie Ra-223 lub SoC stosowane w pierwszej do czwartej linii. Każdy chory mógł być zakwalifikowany do badania kilkakrotnie i uwzględniony w analizie dla więcej niż jednej linii leczenia, jeśli spełniał kryteria włączenia podczas rozpoczynania kolejnych linii terapii. Gromadzono dane na temat charakterystyki pacjentów, stosowanych terapii oraz przebiegu leczenia. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu było ryzyko występowania złamań kości wymagających hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego w okresie obserwacji. Do analizowanych drugorzędowych punktów końcowych należała śmiertelność całkowita oraz śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego. Obserwację chorych prowadzono od rozpoczęcia leczenia (definiowanego jako data rozpoczęcia ocenianej linii leczenia) do ucięcia obserwacji (z powodu rozpoczęcia stosowania Ra-223 jako kolejna linia leczenia w grupie kontrolnej lub z powodu rozpoczęcia terapii towarzyszącej, stosowanej razem z Ra-223 w grupie interwencji), wystąpienia ocenianego punktu końcowego (zgon) lub zakończenia okresu obserwacji w badaniu (grudzień 2018 r.).

Analizy statystyczne przeprowadzono z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej z dopasowaniem za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW, *inverse-probability weighting*). Miało to na celu zniesienie wpływu czynników zakłócających oraz błędu selekcji na uzyskane wyniki. Dodatkowo przeprowadzono analizy wrażliwości, w których kolejno: wykluczano pacjentów bez potwierdzonych przerzutów do kości, uwzględniano wyłącznie chorych włączonych do badania do czerwca 2017 (aby umożliwić potencjalnie osiągnięcie 18 miesięcy *follow-up* przed zakończeniem okresu obserwacji w badaniu – grudzień 2018) lub kontynuowano obserwację pacjentów w grupie kontrolnej, którzy otrzymywali Ra-223 jako leczenie kolejnej linii (w analizie podstawowej ucinano obserwację takich chorych w momencie rozpoczęcia leczenia Ra-223).

W tabeli poniżej zebrano podstawowe informacje na temat metodyki badania *PRECISE*.

Tabela 87. Charakterystyka metodyki badania *PRECISE*, Ra-223 vs SoC.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMIT / punktacja NOS	Okres obserwacji ¹	Moc statystyczna	Liczebność grup ³	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>PRECISE</i>	Nie sformułowano hipotez	III D / NOS dla badań kohortowych: 7/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 1/3)	(Ra-223 vs SoC) mediana [mies.] trzecia linia: 11 vs 6 czwarta linia: 11 vs 4	Brak założeń dotyczących mocy statystycznej ²	(Ra-223 vs SoC): trzecia linia: 180 vs 82 czwarta linia: 59 vs 25	Analiza w grupach zgodnych z otrzymanym leczeniem (Ra-223 vs SoC)	Wieloośrodkowe (Szwecja) ⁴	<i>Bayer</i>

- 1 autorzy podali okresy obserwacji osobno dla każdej kohorty, w tabeli podano okresy obserwacji jedynie dla podgrup uwzględnionych w analizie własnej (pacjenci otrzymujący 3. oraz 4. linię leczenia);
- 2 autorzy podali, że liczebność grup była zależna od dostępności danych, w analizowanym okresie autorzy spodziewali się zidentyfikować 800 pacjentów leczonych Ra-223 oraz 3000 pacjentów otrzymujących SoC (w tym 280 chorych leczonych Ra-223 3./4. linii oraz 450 chorych leczonych SoC). Autorzy szacowali szerokości przedziałów ufności dla różnych wartości HR uzyskanych przy przyjęciu różnych założeń w ocenie pierwszorzędowego punktu końcowego (w podgrupach: pierwsza, druga oraz trzecia/czwarta linia leczenia oraz w populacji ogólnej);
- 3 podano liczebność grup uwzględnionych w analizie własnej; liczebność populacji ogólnej włączonej do badania wynosiła 1434 pacjentów;
- 4 autorzy nie podali liczby ośrodków, w jakich leczono pacjentów włączonych do badania, dane pacjentów pochodziły z ogólnokrajowych baz danych w Szwecji zbierających dane z większości szwedzkich szpitali.

W bazie danych PCBaSe zidentyfikowano 1771 chorych z rozpoznaniem mCRPC, których analizowano pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do badania i oceny w ramach co najmniej jednej linii leczenia (w tym 469 osoby otrzymujące leczenie trzeciej linii i 210 osób – leczonych w czwartej linii). Następnie wykluczono kolejno: pacjentów, którzy brali udział w badaniu RCT i dla których nie były dostępne odśledzone dane na temat stosowanej interwencji, chorych leczonych wcześniej Ra-223, chorych bez przerzutów do kości oraz pacjentów, dla których nie były dostępne pełne wyjściowe dane. Ostatecznie do badania włączono 1434 pacjentów (1203 osoby, z których część uwzględniono w analizach więcej niż raz, przy ocenie różnych linii leczenia), a liczebność kohort włączonych do analizy własnej wynosiła: 262 chorych otrzymujących leczenie trzeciej linii (Ra-223 vs SoC: 180 vs 82) i 84 chorych leczonych w czwartej linii (Ra-223 vs SoC: 59 vs 25). W podgrupie pacjentów otrzymujących 3. linię leczenia zgony odnotowano u 67% pacjentów w grupie Ra-223 i 52% pacjentów w grupie SoC, a w podgrupie otrzymującej 4. linię odpowiednio u 80% vs 60% chorych. Odsetki pacjentów leczonych Ra-223, którzy żyli w momencie zakończenia okresu obserwacji wynosiły 33% zarówno w grupie otrzymującej leczenie 3. linii, jak i 4., w grupie leczonej SoC było to odpowiednio 19% i 28% chorych.

W kolejnej tabeli przedstawiono informacje na temat przepływu pacjentów w badaniu *PRECISE*.

Tabela 88. Przepływ pacjentów w badaniu *PRECISE*.

Badanie <i>PRECISE</i>				
Pacjenci z mCRPC otrzymujący leczenie 1.-4. linii, zidentyfikowani w bazie PCBaSe ¹	1771 ²			
Selekcja pacjentów³				
	Trzecia linia		Czwarta linia	
	Ra-223	SoC	Ra-223	SoC
Pacjenci z mCRPC otrzymujący 3. lub 4. linię leczenia, zidentyfikowani w bazie PCBaSe ¹	469 (100%)		210 (100%)	
Pacjenci po wykluczeniu osób, które uczestniczyły wcześniej w badaniu RCT i z tego powodu nie są dla nich dostępne dane dot. wcześniejszego leczenia	438 (93,4%)		185 (88,1%)	
Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni Ra-223	348 (74,2%)		113 (53,8%)	
Pacjenci, którzy mieli przerzuty do kości w momencie rozpoczęcia leczenia ⁴	341 (72,7%)		107 (51,0%)	
Pacjenci, dla których były dostępne wszystkie wyjściowe dane	262 (55,9%)		84 (40,0%)	
Obserwacja pacjentów				
Pacjenci włączeni do badania	180 (100%)	82 (100%)	59 (100%)	25 (100%)
Ucięcie obserwacji ⁵	0 (0,0%)	12 (15%)	0 (0,0%)	3 (12%)
Zgon w okresie obserwacji ⁶	120 (67%)	43 (52%)	47 (80%)	15 (60%)
Pacjenci żyjący w momencie zakończenia okresu obserwacji w badaniu (12.2018)	60 (33%)	27 (33%)	11 (19%)	7 (28%)

1 w okresie od listopada 2013 r. do grudnia 2018 r.;

2 podana liczba dotyczy osób zidentyfikowanych w bazie danych, analizowanych pod kątem spełnienia kryteriów włączenia w ocenie co najmniej jednej linii leczenia; ogółem odnotowano 994 pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia, 741 – drugą linię, 469 – trzecią i 210 – czwartą, każdy pacjent mógł być analizowany więcej niż raz, dla różnych linii leczenia, jeśli spełniał kryteria włączenia w momencie rozpoczynania kolejnych linii terapii; w analizie własnej uwzględniono jedynie chorych otrzymujących leczenie trzeciej lub czwartej linii, w związku z czym poniżej przedstawiono informacje wyłącznie na temat tych pacjentów;

3 selekcja przeprowadzona krokowo – na każdym etapie pacjent musiał spełniać wszystkie wymienione wcześniej kryteria oraz dodatkowo kryterium oceniane na danym etapie selekcji;

4 wymagano potwierdzenia obecności przerzutów do kości w grupie kontrolnej, w grupie pacjentów leczonych Ra-223 przyjmowano założenie, że wszyscy pacjenci mieli przerzuty do kości, zgodnie ze wskazaniami do leczenia Ra-223;

5 w grupie kontrolnej (SoC) obserwacje ucinano, gdy pacjent rozpoczął stosownie Ra-223 jako kolejną linię leczenia, w grupie interwencji (Ra-223) obserwacje ucinano, gdy chory rozpoczął stosowanie innego leku jako leczenie towarzyszące Ra-223;

6 zgon z jakiegokolwiek przyczyny w okresie obserwacji należał do ocenianych drugorzędowych punktów końcowych.

8.2 Charakterystyka włączonej populacji

8.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania kwalifikowano pacjentów zidentyfikowanych w ogólnokrajowej szwedzkiej bazie danych *Prostate Cancer data Base Sweden* (PCBaSe) z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

krokowego. Jako potwierdzenie stadium oporności na kastrację wymagano udowodnienia progresji choroby podczas stosowania ADT. Konieczność rozpoczęcia kolejnej linii leczenia po stosowaniu ADT traktowano jako substytut potwierdzonej progresji, wystarczający do stwierdzenia oporności na kastrację. W grupie kontrolnej wymagano obiektywnego potwierdzenia obecności przerzutów do kości. W grupie interwencji przyjmowano założenie, że wszyscy pacjenci powinni mieć przerzuty do kości, zgodnie ze wskazaniami do leczenia Ra-223.

Analizowano dane od listopada 2013 r. do grudnia 2018 r. i kwalifikowano pacjentów, którzy w danym okresie obserwacji rozpoczęli leczenie Ra-223 lub jedną z interwencji stanowiących standardowe leczenie systemowe mCRPC, w tym leki hormonalne nowej generacji (ENZ, AA), chemioterapia taksanami lub inne leki, w większości chemioterapeutyki, wymienione szczegółowo poniżej. Wykluczano pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej leczenie Ra-223, a także chorych, dla których nie były dostępne pełne informacje na temat wcześniej stosowanego leczenia z powodu udziału w badaniach RCT i zaślepienia stosowanej interwencji.

W tabeli poniżej zebrano kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania *PRECISE*.

Tabela 89. Kryteria selekcji pacjentów do badania *PRECISE*.

Badanie <i>PRECISE</i> ¹	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego • Rozpoczęcie leczenia systemowego mCRPC stosowanego jako 1.-4. linia leczenia w okresie obserwacji w badaniu², do którego zaliczono: Ra-223, docetaksel, kabazytaksel, enzalutamid, abirateron oraz leki stosowane rzadziej w praktyce klinicznej, określone łącznie jako „inne”: cisplatylna, cyklofosfamid, doksorubicyna, estramustyna, etopozyd, gemcytabina, karboplatyna, metotreksat, mitoksantron • Progresja choroby nowotworowej podczas stosowania ADT lub rozpoczęcie kolejnych linii leczenia po ADT (rozpoczęcie pierwszej lub kolejnej linii leczenia specyficznego dla mCRPC traktowano jako zdarzenie zastępczo wskazujące na wystąpienie progresji choroby) • Stan sprawności odpowiedni do rozpoczęcia leczenia systemowego wg ECOG³ • Obecność przerzutów do kości. Zakładano, że wszyscy pacjenci leczeni Ra-223 mieli przerzuty do kości, zgodnie ze wskazaniami do stosowania Ra-223. W przypadku chorych otrzymujących inne leczenie wymagano potwierdzenia obecności przerzutów do kości.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Wcześniejsze stosowanie Ra-223 • Pacjenci, którzy brali udział w badaniu RCT i nie są dla nich dostępne odśledzone informacje na temat wcześniej stosowanego leczenia (dotyczy udziału w badaniu w przeszłości oraz w momencie rozpoczęcia badania)

1 autorzy podali, że zastosowane kryteria selekcji miały zapewnić włączenie do badania populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji pacjentów w próbach ALSYMPCA oraz ERA 223;

2 od listopada 2013 r. do grudnia 2018 r.;

3 zakładano, że każdy pacjent, u którego rozpoczęto systemowe leczenie mCRPC, musiał mieć odpowiedni stan sprawności, wystarczający do zakwalifikowania pacjenta do takiego leczenia.

8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Liczebność kohort włączonych do analizy własnej wynosiła: 262 pacjentów otrzymujących leczenie 3. linii (Ra-223 vs SoC: 180 vs 82) oraz 84 pacjentów stosujących 4. linię leczenia (Ra-223 vs SoC: 59 vs 25). Średni wiek chorych w analizowanych podgrupach wynosił od 70 do 73 lat, większość pacjentów była w dobrym stanie sprawności (ocena 0-1 wg skali ECOG; 3. linia: 84% chorych leczonych Ra-223 vs 78% chorych leczonych SoC, 4. linia: odpowiednio 87% vs 52%), choć 40% chorych otrzymujących SoC jako czwartą linię leczenia miało gorszy stan sprawności, równy 2 w ocenie wg skali ECOG. U 23% chorych (Ra-223 vs SoC: 22% vs 27%) odnotowano wystąpienie ≥ 1 złamania kości w przeszłości, a u niewielkiego odsetka pacjentów występował wcześniej zespół ucisku rdzenia kręgowego (3% pacjentów leczonych Ra-223 i 0% pacjentów w grupie SoC).

Odnotowano większą częstość występowania przerzutów do narządów wewnętrznych w grupie otrzymującej SoC (3. linia: 27%, 4. linia: 36%) niż w grupie pacjentów leczonych Ra-223 (3. linia: 4%, 4. linia: 8%). Również przerzuty do węzłów chłonnych występowały częściej u pacjentów w grupie kontrolnej (3. linia: 59%, 4. linia: 60%) niż w grupie interwencji (3. linia: 33%, 4. linia: 29%).

Zarówno w podgrupie pacjentów leczonych trzecią, jak i czwartą linią terapii większość chorych otrzymała wcześniej docetaksel (Ra-223 vs SoC: 3. linia: 73% vs 76%, 4. linia: 95% vs 72%). Ponadto, większość chorych stosowała wcześniej leki hormonalne nowej generacji w przynajmniej jednej linii leczenia, autorzy podali odsetki pacjentów leczonych wcześniej abirateronem (Ra-223 vs SoC: 3. linia: 47% vs 52%, 4. linia: 78% vs 80%) i/lub enzalutamidem (Ra-223 vs SoC: 3. linia: 61% vs 57%, 4. linia: 53% vs 88%).

Najczęściej stosowanym lekiem w grupie kontrolnej, zaliczanym do standardowego leczenia systemowego mCRPC (SoC) był kabazytaksel (3. linia: 30%, 4. linia: 32%). Ogółem 61% pacjentów otrzymujących 3. linię leczenia oraz 80% pacjentów otrzymujących 4. linię stosowało chemioterapię (docetaksel, kabazytaksel lub leki „inne”, których większość stanowiły chemioterapeutyki). Stosowanie NHA (AA lub ENZ) odnotowano u 39% chorych otrzymujących trzecią linię leczenia i 20% chorych otrzymujących czwartą linię terapii.

Odsetki pacjentów, u których odnotowano leczenie towarzyszące lekami antyresorpcyjnymi w okresie objętym badaniem wynosiły 43% w grupie Ra-223 oraz 32% w grupie SoC. W momencie rozpoczęcia badania 47% chorych leczonych Ra-223 oraz 79% chorych otrzymujących SoC stosowało steroidy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów otrzymujących 3. lub 4. linię leczenia.

Tabela 90. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu *PRECISE* otrzymujących leczenie w trzeciej lub czwartej linii; Ra-223 vs SoC.

	Trzecia linia leczenia		Czwarta linia leczenia	
	Ra-223, N = 180	SoC, N = 82	Grupa Ra-223, N = 59	Grupa kontrolna, N = 25
Wiek, średnia (SD) [lata]	73 (6)	72 (7)	72 (7)	70 (7)
Rok kalendarzowy w momencie włączenia do badania, n (%)				
Listopad 2013-2014	3 (2%)	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)
2015	43 (24%)	9 (11%)	23 (39%)	2 (8%)
2016	51 (28%)	16 (20%)	18 (31%)	5 (20%)
2017	49 (27%)	27 (33%)	8 (14%)	8 (32%)
2018	34 (19%)	30 (37%)	7 (12%)	10 (40%)
Wcześniejsze leczenie systemowe, n (%)				
Docetaksel	132 (73%)	62 (76%)	56 (95%)	18 (72%)
Kabazytaksel	20 (11%)	7 (9%)	39 (66%)	13 (52%)
Abirateron	85 (47%)	43 (52%)	46 (78%)	20 (80%)
Enzalutamid	110 (61%)	47 (57%)	31 (53%)	22 (88%)
Inne	12 (7%)	5 (6%)	5 (8%)	2 (8%)
Leczenie standardowe mCRPC stosowane podczas badania, n (%)				
Docetaksel	-	3 (4%)	-	0 (0%)
Kabazytaksel	-	25 (30%)	-	8 (32%)
Abirateron	-	12 (15%)	-	3 (12%)
Enzalutamid	-	20 (24%)	-	2 (8%)
Inne	-	22 (27%)	-	12 (48%)
Inne leczenie				
Równoczesne stosowanie leków antyresorpcyjnych, n (%)	72 (40%)	29 (35%)	30 (51%)	5 (20%)
Stosowanie steroidów obecnie, n (%)	77 (43%)	64 (78%)	35 (59%)	20 (80%)
Czas stosowania ADT ¹ , średnia (SD) [mies.]	49 (32)	39 (22)	54 (26)	47 (18)
Wcześniejsza radioterapia, n (%)	125 (69%)	57 (70%)	43 (73%)	21 (84%)

	Trzecia linia leczenia		Czwarta linia leczenia	
	Ra-223, N = 180	SoC, N = 82	Grupa Ra-223, N = 59	Grupa kontrolna, N = 25
Wcześniejszy przebieg choroby				
Czas od diagnozy raka gruczołu krokowego do rozpoczęcia leczenia ² , średnia (SD) [mies.]	88 (49)	83 (47)	97 (50)	71 (37)
SRE ³ przed rozpoczęciem leczenia ² , n (%)	109 (61%)	51 (62%)	38 (64%)	16 (64%)
Złamania w historii, n (%)	38 (21%)	22 (27%)	14 (24%)	7 (28%)
Zespół ucisku rdzenia kręgowego w historii, n (%)	4 (2%)	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)
Lokalizacja przerzutów, n (%)				
Przerzuty do narządów wewnętrznych	7 (4%)	22 (27%)	5 (8%)	9 (36%)
Przerzuty do węzłów chłonnych	59 (33%)	48 (59%)	17 (29%)	15 (60%)
Przerzuty do innych lokalizacji	5 (3%)	8 (10%)	2 (3%)	2 (8%)
Zaawansowanie kliniczne choroby (klasyfikacja TNM)				
Cecha T, n (%)				
T1	35 (19%)	18 (22%)	10 (17%)	5 (20%)
T2	48 (27%)	25 (30%)	11 (19%)	6 (24%)
T3	76 (42%)	34 (41%)	34 (58%)	11 (44%)
T4	21 (12%)	5 (6%)	4 (7%)	3 (12%)
Cecha N, n (%)				
N0	34 (19%)	12 (15%)	11 (19%)	2 (8%)
N1	29 (16%)	17 (21%)	3 (5%)	11 (44%)
Nx	117 (65%)	53 (65%)	45 (76%)	12 (48%)
Cecha M, n (%)				
M0	114 (63%)	57 (70%)	38 (64%)	15 (60%)
M1	66 (37%)	25 (30%)	21 (36%)	10 (40%)
Stopień złośliwości wg Gleasona, n (%)				
≤6	18 (10%)	14 (17%)	9 (15%)	5 (20%)
7	62 (34%)	30 (37%)	20 (34%)	5 (20%)
>7	100 (56%)	38 (46%)	30 (51%)	15 (60%)

	Trzecia linia leczenia		Czwarta linia leczenia	
	Ra-223, N = 180	SoC, N = 82	Grupa Ra-223, N = 59	Grupa kontrolna, N = 25
Stan sprawności wg ECOG, n (%)				
0	72 (40%)	26 (32%)	18 (31%)	7 (28%)
1	80 (44%)	38 (46%)	33 (56%)	7 (28%)
2	26 (14%)	16 (20%)	8 (14%)	10 (40%)
3	2 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	1 (4%)
Indeks Chorób Współistniejących Charlson (CCI), n (%)				
0	122 (68%)	50 (61%)	38 (64%)	17 (68%)
1	31 (17%)	17 (21%)	13 (22%)	5 (20%)
2	12 (7%)	12 (15%)	6 (10%)	1 (4%)
3+	15 (8%)	3 (4%)	2 (3%)	2 (8%)
Parametry laboratoryjne				
Stężenie PSA, średnia (SD)	288 (501)	267 (672)	249 (280)	367 (465)
Stężenie hemoglobiny, średnia (SD) [g/l]	126 (16)	125 (15)	123 (15)	114 (11)
Stężenie fosfatazy alkalicznej, średnia (SD) [μkat/l]	5 (9)	3 (3)	4 (3)	4 (4)
Inne				
Diagnoza osteoporozy, n (%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	0 (0%)
Wcześniejsze rozpoznanie innego nowotworu, n (%)	4 (2%)	3 (4%)	1 (2%)	1 (4%)

1 obejmuje kastrację chirurgiczną i farmakologiczną;

2 dotyczy linii leczenia stosowanej podczas badania;

3 SRE (z ang. *skeletal-related events*), czyli zdarzenia związane z układem kostnym obejmują złamanie kości, zespół ucisku rdzenia kręgowego oraz radioterapię celowaną na układ kostny.

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

Interwencję ocenianą w badaniu stanowił dichlorek Ra-223 w monoterapii stosowany jako pierwsza do czwartej linii terapii mCRPC. Całkowite leczenie obejmowało 6 cykli Ra-223, terapię przerywano wcześniej, jeśli było to wskazane klinicznie (z powodu toksyczności terapii, progresji choroby lub pogorszenia stanu ogólnego). W grupie kontrolnej uwzględniono pacjentów, u których zastosowano standardowe leczenie systemowe mCRPC, do którego zaliczano: chemioterapię taksanami (docetaksel, kabazytaksel), leczenie hormonalne nowej generacji (abirateron, enzalutamid) oraz leki stosowane rzadziej

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

w praktyce klinicznej, określone łącznie jako „inne”, do których zaliczano: cisplatynę, cyklofosfamid, doksorubicynę, estramustynę, etopozyd, gemcytabinę, karboplatynę, metotreksat i mitoksantron. Do udziału w badaniu dopuszczano pacjentów stosujących leki antyandrogenowe pierwszej generacji i/lub analogi LHRH w okresie objętym badaniem. Dozwolone było kontynuowanie przez chorych terapii mCRPC i stosowanie kolejnych linii leczenia w zależności od wskazań klinicznych (z wyjątkiem leczenia Ra-223). Ucinano obserwację pacjentów w grupie kontrolnej, którzy rozpoczęli stosowanie Ra-223 jako następną linię leczenia, a w grupie interwencji ucinano obserwację chorych stosujących inne leczenie systemowe jednocześnie z Ra-223.

W tabeli poniżej zebrano informacje na temat interwencji ocenianych w badaniu.

Tabela 91. Opis interwencji ocenianych w badaniu *PRECISE*.

	Interwencja, Ra-223	Komparator, SoC
Stosowane leczenie	Ra-223: dichlorek Ra-223 w monoterapii stosowany jako 1.-4. linia leczenia mCRPC Całkowite leczenie obejmowało 6 cykli Ra-223 Wczesne zakończenie leczenia w sytuacji wskazań klinicznych: toksyczność leczenia, progresja choroby lub pogorszenie stanu ogólnego pacjenta.	SoC: standardowe leczenie systemowe stosowane jako 1.-4. linia leczenia mCRPC obejmujące: chemioterapię taksanami (docetaksel, kabazytaksel), leczenie hormonalne nowej generacji (abirateron, enzalutamid) oraz leki stosowane rzadziej w praktyce klinicznej, określone łącznie jako „inne”: cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, estramustyna, etopozyd, gemcytabina, karboplatyna, metotreksat i mitoksantron Leczenie kontynuowano w zależności od wskazań klinicznych
Czas leczenia	Czas leczenia w grupie kontrolnej był zależny od wskazań klinicznych, w grupie interwencji całkowite leczenie obejmowało 6 cykli, jednak dopuszczano wczesne zakończenie leczenia, jeśli było to wskazane klinicznie.	
Leczenie towarzyszące	Dopuszczano stosowanie leków antyandrogenowych pierwszej generacji i ADT.	
Kolejne linie leczenia	Dopuszczano stosowanie kolejnych linii leczenia lekiem innym niż Ra-223, jeśli było to wskazane klinicznie Nie dopuszczano stosowania innych leków razem z Ra-223 (w takiej sytuacji ucinano obserwację)	Dopuszczano stosowanie kolejnych linii leczenia lekiem innym niż Ra-223, jeśli było to wskazane klinicznie Ucinano obserwację, jeśli pacjent rozpoczął stosowanie Ra-223 jako kolejną linię leczenia
Wcześniejsze leczenie	Dopuszczano stosowanie od 0 do 3 wcześniejszych linii leczenia. Zbierano informacje na temat wcześniejszego leczenia systemowego mCRPC: chemioterapii taksanami (DOC, CAB), lekami hormonalnymi nowej generacji (AA, ENZ) oraz pozostałymi lekami określonymi łącznie jako „inne” (wymienione szczegółowo powyżej).	

Zgodnie z kryteriami selekcji Ra-223 oraz standardowe leczenie systemowe były stosowane w pierwszej do czwartej linii leczenia mCRPC, pacjentów podzielono na kohorty wyróżnione w zależności od linii terapii ocenianej w badaniu. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów, którzy stosowali NHA,

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

chemioterapię taksanami oraz inne leki zaliczane do leczenia standardowego (SoC) z podziałem na linie leczenia.

Tabela 92. Standardowe leczenie systemowe stosowane przez pacjentów w grupie kontrolnej z podziałem na linię leczenia; badanie *PRECISE*.

	Pierwsza linia, N = 432	Druga linia, N = 214	Trzecia linia, N = 82	Czwarta linia, N = 25
Abirateron	120 (28%)	51 (24%)	12 (15%)	3 (12%)
Enzalutamid	240 (56%)	81 (38%)	20 (24%)	2 (8%)
NHA	360 (83,3%)*	132 (61,7%)*	32 (39,0%)*	5 (20,0%)*
Docetaksel	66 (15%)	33 (15%)	3 (4%)	0 (0%)
Kabazytaksel	3 (1%)	24 (11%)	25 (30%)	8 (32%)
Inne [^]	3 (1%)	25 (12%)	22 (27%)	12 (48%)
Chemioterapia	72 (16,7%)*	82 (38,3%)*	50 (61,0%)*	20 (80,0%)*

[^] obejmuje następujące leki: cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, estramustyna, etopozyd, gemcytabina, karboplatyna, metotreksat i mitoksantron. W związku z faktem, że zdecydowaną większość leków w tej kategorii stanowią chemioterapeutyki, chorych otrzymujących „inne” leczenie zaliczono do ogólnej kategorii osób leczonych chemioterapią.

W pierwszej i drugiej linii leczenia mCRPC większość pacjentów była leczona NHA (ENZ lub AA) (1. linia – 83,3%, 2. linia – 61,7%). Jako leczenie trzeciej lub czwartej linii większość chorych otrzymywała chemioterapię (3. linia – 61,0%, 4. linia – 80,0%), a najczęściej stosowanym lekiem był kabazytaksel (3. linia – 30%, 4. linia – 32%). W związku z tym jedynie kohorty pacjentów otrzymujących 3. lub 4. linię leczenia spełniały kryteria włączenia do analizy własnej – większość chorych była leczona chemioterapią, co pozwoliło na przeprowadzenie przybliżonego porównania Ra-223 vs chemioterapia w populacji docelowej.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje na temat leków stosowanych jako kolejna linia leczenia mCRPC przez pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię terapii.

Tabela 93. Leki stosowane jako kolejna linia leczenia mCRPC w podgrupach pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia; badanie *PRECISE*.

	Trzecia linia leczenia				Czwarta linia leczenia			
	Ra-223, N = 180		SoC, N = 82		Ra-223, N = 59		SoC, N = 25	
	n (%*)	Czas leczenia [tyg.]	n (%*)	Czas leczenia [tyg.]	n (%*)	Czas leczenia [tyg.]	n (%*)	Czas leczenia [tyg.]
Rad 223	0 (0,0%)	0	12 (14,6%)	0 [^]	0 (0,0%)	0	3 (12,0%)	0 [^]
Docetaksel	3 (1,7%)	16	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)	0
Kabazytaksel	30 (16,7%)	115	8 (9,8%)	19	5 (8,5%)	15	1 (4,0%)	22
Abirateron	8 (4,5%)	29	2 (2,4%)	14	0 (0,0%)	0	0 (0,0%)	0
Enzalutamid	22 (12,3%)	160	1 (1,2%)	24	11 (18,6%)	99	0 (0,0%)	0

	Trzecia linia leczenia				Czwarta linia leczenia			
	Ra-223, N = 180		SoC, N = 82		Ra-223, N = 59		SoC, N = 25	
	n (%*)	Czas leczenia [tyg.]	n (%*)	Czas leczenia [tyg.]	n (%*)	Czas leczenia [tyg.]	n (%*)	Czas leczenia [tyg.]
Inne	26 (14,5%)	122	14 (17,1%)	94	11 (18,6%)	56	4 (16,0%)	9

[^] ucinano obserwację pacjentów w grupie kontrolnej (SoC), którzy rozpoczęli stosowanie Ra-223 jako kolejna linia leczenia.

W podgrupie pacjentów otrzymujących trzecią linię leczenia 16,7% osób (n = 30) w grupie interwencji oraz 3,7% (n = 3) w grupie kontrolnej otrzymało NHA jako leczenie kolejnej linii. Chemioterapię taksaanami (DOC, CAB) również otrzymało więcej chorych w grupie Ra-223 (18,3%, n = 33) niż w grupie SoC (9,8%, n = 8). U 14,6% chorych (n = 12) w grupie kontrolnej (SoC) odnotowano rozpoczęcie stosowania Ra-223 jako kolejna linia leczenia i ucięto ich obserwację.

W kohorcie pacjentów otrzymujących leczenie czwartej linii mCRPC, u większości chorych nie odnotowano zastosowania kolejnych linii terapii. U 5 pacjentów w grupie interwencji (8,5%) i u jednego pacjenta (4,0%) w grupie kontrolnej zastosowano kabazytaksel. W grupie Ra-223 odnotowano także leczenie kolejnej linii ENZ u 11 chorych (18,6%). Ucięto obserwację 3 pacjentów (12,0%) leczonych SoC z powodu rozpoczęcia stosowania Ra-223 jako kolejna linia leczenia.

8.4 Skuteczność praktyczna

W badaniu *PRECISE* oceniano śmiertelność całkowitą oraz śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego podczas leczenia Ra-223 w porównaniu do SoC (w analizowanych kohortach pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej lub czwartej linii najczęściej stosowanym leczeniem standardowym mCRPC była chemioterapia). Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano dane dla wymienionych punktów końcowych ocenianych w podgrupie pacjentów otrzymujących leczenie 3./4. linii, pozwalające na przybliżone porównanie skuteczności Ra-223 z chemioterapią w populacji docelowej.

Obserwację pod kątem wymienionych punktów końcowych prowadzono do czasu ucięcia obserwacji (zgodnie z protokołem badania), wystąpienia ocenianego zdarzenia lub zakończenia okresu obserwacji w badaniu (grudzień 2018). W tabeli poniżej przedstawiono dane na temat rzeczywistego okresu obserwacji pacjentów otrzymujących 3. lub 4. linię leczenia.

Tabela 94. Okres obserwacji pacjentów otrzymujących 3. lub 4. linię leczenia; badanie *PRECISE*.

Okres obserwacji	Trzecia linia leczenia		Czwarta linia leczenia	
	Ra-223, N = 180	SoC, N = 82	Ra-223, N = 59	SoC, N = 25
Mediana (IQR) [mies.]	11 (6-18)	6 (4-10)	11 (7-18)	4 (3-6)
Zakres [mies.]	0-43	0-32	2-47	0-13

Okres obserwacji w grupie leczonej Ra-223 był dłuższy (mediana 11 mies. w obu podgrupach) niż w grupie SoC (mediana wynosiła 6 mies. u chorych otrzymujących leczenie 3. linii i 4 mies. w grupie otrzymującej terapię 4. linii).

Autorzy zwrócili uwagę na ryzyko wprowadzenia błędu selekcji związanego z przypadkami ucinania obserwacji odnotowanymi w grupie kontrolnej (możliwość występowania czynników zakłócających związanych zarówno z koniecznością zastosowania Ra-223 jako kolejna linia leczenia, jak i z występowaniem ocenianych punktów końcowych). W celu zniesienia wpływu czynników zakłócających oraz błędu selekcji na uzyskane wyniki autorzy przeprowadzili analizy z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, w których różnice pomiędzy grupami dopasowano za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW, *inverse-probability weighting*), a uwzględnione zmienne zakłócające obejmowały czynniki obecne wyjściowo oraz czynniki zmieniające się w czasie. Dodatkowo przeprowadzono analizy wrażliwości, w których kolejno: wykluczano pacjentów bez potwierdzonych przerzutów do kości, uwzględniano wyłącznie chorych włączonych do badania do czerwca 2017 (aby umożliwić potencjalnie osiągnięcie 18 miesięcy *follow-up* przed zakończeniem okresu obserwacji w badaniu – grudzień 2018) lub kontynuowano obserwację pacjentów w grupie kontrolnej, którzy otrzymywali Ra-223 jako leczenie kolejnej linii (w analizie podstawowej ucinano obserwację takich chorych w momencie rozpoczęcia leczenia Ra-223).

8.4.1 Śmiertelność całkowita

Śmiertelność całkowita była drugorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu *PRECISE*, oceniano czas od rozpoczęcia leczenia w danej linii do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki przedstawiające 36-miesięczną śmiertelność całkowitą u chorych otrzymujących leczenie 3./4. linii.

Tabela 95. 36-miesięczna śmiertelność całkowita pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie *PRECISE*; Ra-223 vs SoC.

Oceniany punkt końcowy	Ra-223, N = 239 n zdarzeń / 100 osób (95% CI)	SoC, N = 107 n zdarzeń / 100 osób (95% CI)	Ra-223 vs SoC ¹	
			HR (95% CI)	RD (95% CI) [p.p.]
36-miesięczna śmiertelność całkowita	86 (78; 92)	100 (71; 100)	0,72 (0,41; 1,19)	-14 (-21; 16)

1 analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, z dopasowaniem za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW, *inverse-probability weighting*); uwzględniono czynniki zakłócające obecne wyjściowo (wiek pacjenta, rok kalendarzowy włączenia do badania, czas od diagnozy do rozpoczęcia badania, występowanie zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE, z ang. *skeletal-related events*) w historii, zaawansowanie choroby wg klasyfikacji TNM, stopień złośliwości nowotworu, stan sprawności wg ECOG, stężenie PSA, Hb, ALP, Indeks Chorób Współistniejących Charlson (CCI, *Charlson Comorbidity Index*), lokalizacja przerzutów, zespół ucisku rdzenia kręgowego w historii, stosowanie leków antyresorpcyjnych, stosowanie steroidów, czas stosowania ADT, linia leczenia mCRPC, leki stosowanych na wcześniejszych liniach, wcześniejsze stosowanie radioterapii) oraz czynniki zmieniające się w czasie (stan sprawności wg ECOG, stężenie PSA, Hb, ALP, Indeks Chorób Współistniejących Charlson, lokalizacja przerzutów, zespół ucisku rdzenia kręgowego w historii, stosowanie leków antyresorpcyjnych, stosowanie steroidów, linia leczenia mCRPC, leki stosowane na wcześniejszych liniach leczenia).

36-miesięczna śmiertelność całkowita wynosiła 86% w grupie leczonej Ra-223 oraz 100% w grupie otrzymującej SoC. Wskazywało to na zmniejszenie śmiertelności o 14 p.p. (95% CI: -21; 16) w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej w analizowanym okresie. Wynik liczbowy przeprowadzonej analizy wskazywał na mniejsze ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny podczas leczenia Ra-223 w porównaniu do SoC, choć odnotowane różnice nie były istotne statystycznie, HR = 0,72 (95% CI: 0,41; 1,19).

Wyniki przeprowadzonych przez autorów badania analiz wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 96. 36-miesięczna śmiertelność całkowita pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie *PRECISE*; Ra-223 vs SoC – analizy wrażliwości.

Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I – wyłącznie z uwzględnieniem pacjentów z potwierdzonymi przerzutami do kości ¹	Analiza wrażliwości II – wyłącznie z uwzględnieniem pacjentów z potencjalnym okresem <i>follow-up</i> 18 mies. ²	Analiza wrażliwości III – z uwzględnieniem pacjentów w grupie kontrolnej otrzymujących Ra-223 jako kolejną linię leczenia ³	
36-miesięczna śmiertelność całkowita, Ra-223 vs SoC, RD (95% CI) [p.p.]	-14 (-21; 16)	-14 (-22; 17)	-14 (-20; 15)	-8 (-19; 5)

1 Do grupy SoC włączano jedynie chorych z potwierdzoną obecnością przerzutów. Jednak w grupie Ra-223 podczas kwalifikacji do badania przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci powinni mieć obecne przerzuty do kości, zgodnie ze wskazaniami do leczenia Ra-223. W analizie głównej uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania. W niniejszej analizie wrażliwości wymagano potwierdzenia obecności przerzutów do kości także u pacjentów w grupie interwencji (Ra-223), w związku z czym wykluczono 3 chorych z grupy Ra-223, u których nie potwierdzono przerzutów do kości.

2 W niniejszej analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów włączonych do badania do czerwca 2017 r., co pozwalało na potencjalne uzyskanie okresu *follow-up* 18 miesięcy dla wszystkich chorych uwzględnionych w analizie (okres obserwacji trwał do grudnia 2018 r.).

3 W niniejszej analizie nie ucinano obserwacji pacjentów w grupie kontrolnej, którzy rozpoczęli stosowanie Ra-223 jako kolejną linię leczenia mCRPC podczas okresu obserwacji; dotyczyło to 12 chorych otrzymujących leczenie 3. linii i 3 chorych otrzymujących leczenie 4. linii.

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości były spójne i potwierdzały zależności zaobserwowane w analizie głównej, wskazując na zmniejszenie śmiertelności całkowitej podczas leczenia Ra-223 w porównaniu do SoC wynoszące od kilku do kilkunastu punktów procentowych w analizowanym okresie (14 p.p. w większości analiz, 8 p.p. w analizie, w której nie ucinano obserwacji pacjentów w grupie kontrolnej otrzymujących Ra-223 jako kolejną linię leczenia), choć zaobserwowany efekt nie osiągnął istotności statystycznej.

8.4.2 Śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego

W badaniu *PRECISE* oceniano czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia zgonu z powodu raka gruczołu krokowego. Jeśli oceniane zdarzenie nie wystąpiło, obserwację pacjenta ucinano w momencie wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny lub zakończenia okresu obserwacji, którekolwiek wystąpi wcześniej. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy 36-miesięcznej śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego w podgrupie pacjentów otrzymujących 3. lub 4. linię leczenia.

Tabela 97. 36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego u pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie *PRECISE*; Ra-223 vs SoC.

Oceniany punkt końcowy	Ra-223, N = 239 n zdarzeń / 100 osób (95% CI)	SoC, N = 107 n zdarzeń / 100 osób (95% CI)	Ra-223 vs SoC ¹	
			HR (95% CI)	RD (95% CI) [p.p.]
36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego	83 (75; 91)	100 (71; 100)	0,72 (0,42; 1,20)	-17 (-24; 13)

1 analiza przeprowadzona z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, z dopasowaniem za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW, *inverse-probability weighting*); uwzględniono czynniki zakłócające obecne wyjściowo (wiek pacjenta, rok kalendarzowy włączenia do badania, czas od diagnozy do rozpoczęcia badania, występowanie zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE, z ang. *skeletal-related events*) w historii, zaawansowanie choroby wg klasyfikacji TNM, stopień złośliwości nowotworu, stan sprawności wg ECOG, stężenie PSA, Hb, ALP, Indeks Chorób Współistniejących Charlson (CCI, *Charlson Comorbidity Index*), lokalizacja przerzutów, zespół ucisku rdzenia kręgowego w historii, stosowanie leków antyresorpcyjnych, stosowanie steroidów, czas stosowania ADT, linia leczenia mCRPC, leki stosowanych na wcześniejszych liniach, wcześniejsze stosowanie radioterapii) oraz czynniki zmieniające się w czasie (stan sprawności wg ECOG, stężenie PSA, Hb, ALP, Indeks Chorób Współistniejących Charlson, lokalizacja przerzutów, zespół ucisku rdzenia kręgowego w historii, stosowanie leków antyresorpcyjnych, stosowanie steroidów, linia leczenia mCRPC, leki stosowane na wcześniejszych liniach leczenia).

Zdecydowana większość zgonów odnotowanych w okresie obserwacji została zaklasyfikowana jako zgony związane z rakiem gruczołu krokowego (95% zgonów pacjentów otrzymujących Ra-223 jako leczenie 3. lub 4. linii [158/167] oraz 98% zgonów chorych leczonych SoC w 3. lub 4. linii [57/58]).

36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego wynosiła 83% w grupie interwencji (Ra-223) i 100% w grupie kontrolnej. W przeprowadzonej analizie odnotowano o 17 p.p. mniejszą śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego podczas leczenia Ra-223 w porównaniu do SoC. Uzyskane

wyniki wskazywały na nieistotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego w grupie leczonej Ra-223 w 3./4. linii w porównaniu do SoC, HR = 0,72 (95% CI: 0,42; 1,20).

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analiz wrażliwości przeprowadzonych w ocenie 36-miesięcznego ryzyka zgonu z powodu raka gruczołu krokowego.

Tabela 98. 36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego u pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie *PRECISE*; Ra-223 vs SoC – analizy wrażliwości.

	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości I – wyłącznie z uwzględnieniem pacjentów z potwierdzonymi przerzutami do kości ¹	Analiza wrażliwości II – wyłącznie z uwzględnieniem pacjentów z potencjalnym okresem <i>follow-up</i> 18 mies. ²	Analiza wrażliwości III – z uwzględnieniem pacjentów w grupie kontrolnej otrzymujących Ra-223 jako kolejną linię leczenia ³
36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego, Ra-223 vs SoC, RD (95% CI) [p.p.]	-17 (-24; 13)	-17 (-24; 16)	-17 (-24; 13)	-10 (-22; 8)

- 1 Do grupy SoC włączano jedynie chorych z potwierdzoną obecnością przerzutów. Jednak w grupie Ra-223 podczas kwalifikacji do badania przyjęto założenie, że wszyscy pacjenci powinni mieć obecne przerzuty do kości, zgodnie ze wskazaniami do leczenia Ra-223. W analizie głównej uwzględniono wszystkich pacjentów włączonych do badania. W niniejszej analizie wrażliwości wymagano potwierdzenia obecności przerzutów do kości także u pacjentów w grupie interwencji (Ra-223), w związku z czym wykluczono 3 chorych z grupy Ra-223, u których nie potwierdzono przerzutów do kości.
- 2 W niniejszej analizie uwzględniano wyłącznie pacjentów włączonych do badania do czerwca 2017 r., co pozwalało na potencjalne uzyskanie okresu *follow-up* 18 miesięcy dla wszystkich chorych uwzględnionych w analizie (okres obserwacji trwał do grudnia 2018 r.).
- 3 W niniejszej analizie nie ucinano obserwacji pacjentów w grupie kontrolnej, którzy rozpoczęli stosowanie Ra-223 jako kolejną linię leczenia mCRPC podczas okresu obserwacji; dotyczyło to 12 chorych otrzymujących leczenie 3. linii i 3 chorych otrzymujących leczenie 4. linii.

W przeprowadzonych analizach wrażliwości uzyskano spójne wyniki – w większości analiz odnotowano zmniejszenie śmiertelności z powodu raka gruczołu krokowego o 17 p.p. podczas leczenia Ra-223 w porównaniu do SoC. W analizie, w której nie ucinano obserwacji pacjentów w grupie kontrolnej otrzymujących Ra-223 jako kolejną linię leczenia odnotowano o 10 p.p. mniejsze ryzyko wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie interwencji. Wszystkie odnotowane wyniki były nieistotne statystycznie.

8.5 Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa oceniano ryzyko występowania złamań kości wymagających hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego, stanowiące pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu *PRECISE*.

8.5.1 Ryzyko złamań kości wymagających hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego

Analizowano czas od rozpoczęcia leczenia do wystąpienia pierwszego złamania kości w okresie obserwacji. Ocenę prowadzono na podstawie rozpoznań (wg kodów ICD-10) postawionych podczas leczenia

szpitalnego lub ambulatoryjnego, które zostały odnotowane w odpowiednich rejestrach danych, bez potwierdzenia klinicznego. W związku z tym prawdopodobne jest, że złamania bezobjawowe, uwidocznione przypadkowo w rutynowych badaniach obrazowych lub niewymagające leczenia mogły nie zostać uchwycone.

Autorzy oceniali 36-miesięczne ryzyko występowania złamań kości analogicznie jak dla pozostałych punktów końcowych, jednak z uwagi na odnotowanie wśród pacjentów otrzymujących leczenie 3. lub 4. linii małej liczby zdarzeń w grupie kontrolnej, przeprowadzenie wiarygodnej analizy porównawczej było niemożliwe (wszystkie oceniane parametry statystyczne były nieoznaczalne).

W związku powyższym, w tabeli poniżej przedstawiono jedynie odsetki pacjentów w analizowanych kohortach, u których odnotowano wystąpienie złamania kości w okresie objętym badaniem.

Tabela 99. Złamania kości wymagające hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego u pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej lub czwartej linii, badanie *PRECISE*; Ra-223 vs SoC.

Oceniany punkt końcowy	Trzecia linia leczenia, n (%)		Czwarta linia leczenia, n (%)	
	Ra-223, N = 180	SoC, N = 82	Ra-223, N = 59	SoC, N = 25
Złamania kości wymagające hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego	16 (9%)	1 (1%)	6 (10%)	0 (0%)

W grupie interwencji (Ra-223) złamania kości odnotowano u 22 chorych, w tym u 16 pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej linii i u 10 pacjentów otrzymujących terapię czwartej linii. W grupie kontrolnej odnotowano wystąpienie ocenianego zdarzenia tylko u jednego pacjenta otrzymującego SoC jako leczenie trzeciej linii. Odnotowana liczba zdarzeń była mała i na podstawie dostępnych danych nie było możliwe wnioskowanie na temat ryzyka występowania złamań kości wymagających hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego podczas leczenia Ra-223 oraz SoC.

9 Ra-223 po NHA *versus* CTH po NHA (porównanie sekwencji) – badanie obserwacyjne z równoległymi kohortami (*Bjartell 2022*)

9.1 Opis metodyki włączonych badań

W toku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie, w którym wyodrębniono równoległe kohorty pacjentów leczonych w pierwszej linii mCRPC nowoczesną hormonoterapią, a następnie, w drugiej linii – Ra-223 (sekwencja NHA→Ra-223) oraz leczonych w pierwszej linii mCRPC nowoczesną hormonoterapią, a następnie, w drugiej linii – chemioterapią (NHA→CTH) i poddano ocenie praktyczną skuteczność leczenia całych wspomnianych sekwencji, tj. od momentu rozpoczęcia NHA: *Bjartell 2022*. Badanie *Bjartell 2022* było prospektywnym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym na podstawie danych zgromadzonych w rejestrze *Prostate Cancer Registry*, obejmującym pacjentów z rozpoznaniem mCRPC leczonych w 199 ośrodkach 16 krajów świata, w większości europejskich (w tym w Polsce).

Celem badania *Bjartell 2022* było zwiększenie wiedzy na temat rzeczywistych ścieżek leczenia chorych z mCRPC oraz wyników leczenia uzyskiwanych w grupie pacjentów, którzy w pierwszej linii leczenia mCRPC otrzymali abirateron, enzalutamid lub docetaksel, a następnie – jedną z tych terapii jako drugą linię. Na podstawie sekwencji terapii 1 i 2 linii leczenia mCRPC pacjentów włączonych do badania podzielono na 7 kohort, wśród których kryteria włączenia do analizy własnej spełniły trzy, obejmujące pacjentów leczonych w poszukiwanych sekwencjach, tj. kohorta pacjentów leczonych w pierwszej linii octanem abirateronu, a w drugiej – Ra-223 (sekwencja NHA→Ra-223) oraz dwie kohorty pacjentów leczonych w sekwencji NHA→CTH: abirateron, a następnie docetaksel (AA→DOC) lub enzalutamid, a następnie docetaksel (ENZ→DOC).

W badaniu *Bjartell 2022* oceniono dwa punkty końcowe obejmujące całe analizowane sekwencje leczenia: przeżycie całkowite (OS), mierzone od rozpoczęcia leczenia mCRPC oraz przeżycie bez progresji (PFS), mierzone od momentu rozpoczęcia leczenia 1 linii do progresji lub zgonu, które nastąpiły po dacie rozpoczęcia leczenia 2 linii; ponadto odnotowano liczby i odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie według przyczyny, w tym – z powodu toksyczności. Pozostałe punkty końcowe w badaniu (TTP, PROs, zmiany stanu sprawności i parametrów biochemicznych) oceniono do momentu rozpoczęcia terapii 2 linii mCRPC; nie obejmowały one zatem efektywności leczenia 2 linii (Ra-223 lub CTH) i nie były ekstrahowane do analizy własnej. Dane kliniczne gromadzono w momencie włączenia do badania oraz,

prospektywnie, co 3 miesiące – w ramach rutynowych wizyt kontrolnych, do maksymalnie 3 lat. Mediana okresu obserwacji, podana dla populacji chorych leczonych w 1. linii AA, ENZ lub DOC (N = 1583; *Chowdhury 2020*), wyniosła 18,6 miesiąca.

W analizie wyników zastosowano wyłącznie statystyki opisowe. Badanie nie miało na celu dokonywania porównań pomiędzy kohortami pacjentów leczonych w poszczególnych sekwencjach, w związku z czym autorzy badania nie stosowali żadnych metod statystycznych korygujących potencjalne wyjściowe różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy wyodrębnionymi kohortami.

W tabeli poniżej zebrano podstawowe informacje na temat metodyki badania *Bjartell 2022*.

Tabela 100. Charakterystyka metodyki badania obserwacyjnego *Bjartell 2022*, NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTMiT/ punktacja NOS	Okres obserwacji	Moc statystyczna	Liczebność grup	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Bjartell 2022</i>	Nie sformułowano hipotezy	AOTMiT: IVA NOS*: 7/9 (D:4/4; P:0/2; W:3/3)	Mediana: 18,6 mies.† Maksymalnie 3 lata	Brak założeń dotyczących mocy statystycznej	AA→Ra-223: 27 AA→DOC: 178 ENZ→DOC: 42	Analiza w grupach zgodnych z otrzymanym leczeniem	Wieloośrodkowe (rejestr <i>Prostate Cancer Registry</i>) [^]	<i>Janssen EMEA</i>

* skala NOS dla badań kohortowych;

† informacja podana dla populacji chorych leczonych w 1. linii AA, ENZ lub DOC (N = 1583), w publikacji *Chowdhury 2020*;

[^] źródłowy rejestr *Prostate Cancer Registry* opisano w odrębnej publikacji (*Chowdhury 2020*); obejmuje on dane ponad 3000 pacjentów z mCRPC, zebrane w rzeczywistej praktyce klinicznej w 199 ośrodkach 16 krajów, w większości europejskich (Austria, Francja, Belgia, Niemcy, Izrael, Włochy, Luksemburg, Polska, Portugalia, Rosja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, Wielka Brytania)

Z uwagi na brak formalnej grupy kontrolnej badanie *Bjartell 2022* sklasyfikowano jako typ IVA w hierarchii AOTMiT. Badanie przeprowadzono na podstawie, wiarygodnego, dużego, prospektywnego rejestru, niemniej z uwagi na brak kontroli zmiennych zakłócających porównanie kohort leczonych w poszczególnych sekwencjach (niestanowiącego celu badania *Bjartell 2022*, ale odpowiadającego celom analizy własnej) punktację w skali NOS dla badań kohortowych obniżono do 7 punktów (na 9 możliwych).

Wyjściową populację rejestru poddanej dalszej analizie stanowiło 3003 pacjentów z mCRPC. Do badania *Bjartell 2022* zakwalifikowano dane 1874 chorych nieleczonych AA, ENZ ani DOC przed włączeniem do rejestru. W tej grupie NHA jako pierwszą linię leczenia otrzymało 754 pacjentów leczonych AA i 227 leczonych ENZ. Kohortę pacjentów leczonych w 2. linii Ra-223 wyodrębniono wyłącznie spośród pacjentów leczonych w 1. linii AA, a chemioterapię (docetaksel) zidentyfikowano jako leczenie 2. linii po NHA w grupach leczonych wyjściowo AA i ENZ. Wspomniane kohorty liczyły 27, 178 i 42 pacjentów, odpowiednio w kohortach sekwencji AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Szczegółowe informacje na temat przepływu pacjentów w badaniu *Bjartell 2022*, prowadzącym do wyodrębnienia kohort ekstrahowanych do analizy własnej, przedstawiono w tabeli.

Tabela 101. Przepływ pacjentów w badaniu *Bjartell 2022*.

Badanie <i>Bjartell 2022</i>			
Pacjenci włączeni do rejestru <i>Prostate Cancer Registry</i>		3159	
Pacjenci wykluczeni z rejestru:			
• nieprawidłowy wynik skriningu	•	90	
• naruszenie protokołu	•	66	
Analizowana populacja rejestru (<i>Final Analysis Set</i>)		3003	
Pacjenci, którzy przed włączeniem do rejestru nie otrzymywali wcześniejszego leczenia mCRPC: AA, ENZ, DOC lub innej CTH (kryterium włączenia do badania <i>Bjartell 2022</i>) [^]		1874	
		981*	
Pacjenci leczeni w pierwszej linii NHA [^]		AA	ENZ
		754	227
Pacjenci uwzględnieni w kohortach spełniających kryteria włączenia do analizy własnej[^]		AA→Ra-223	AA→DOC
		27	178
			ENZ→DOC
			42

* obliczono na podstawie dostępnych danych;

[^] wśród pacjentów nieleczonych przed włączeniem do rejestru żadną z wymienionych terapii mCRPC (AA, ENZ, DOC, inna CTH) wyodrębniono następnie 4 kohorty chorych, wg zastosowanego leczenia 1 linii: AA (N = 754), DOC (N = 602), ENZ (N = 227) i „inna” (N = 71), spośród których dalszej analizie poddano pierwsze trzy (AA, DOC, ENZ); spośród 7 kohort ostatecznie wyodrębnionych w badaniu na podstawie sekwencji leczenia 1 i 2 linii (AA→DOC, AA→ENZ, AA→223, DOC→AA, DOC→CAB, DOC→ENZ, ENZ→DOC) kryteria włączenia do analizy własnej spełniły trzy, obejmujące pacjentów leczonych w poszukiwanych sekwencjach NHA→Ra-223 i NHA→CTH, tj. kohorty AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC.

W przeprowadzonych przez autorów analizach uwzględniano wszystkich pacjentów – zgodnie z otrzymanym leczeniem, dla których dostępne były wyniki dla danego punktu końcowego.

9.2 Charakterystyka włączonej populacji

9.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Dane pacjentów analizowanych w badaniu *Bjartell 2022* pochodziły z międzynarodowego rejestru *Prostate Cancer Registry*, do którego kwalifikowano pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, rozpoczynających nowe leczenie systemowe mCRPC lub monitorowanych zgodnie z praktyką kliniczną. W badaniu *Bjartell 2022* uwzględniono chorych, którzy w 1 linii leczenia mCRPC otrzymali octan abirateronu, enzalutamid lub docetaksel, u których w 1 i 2 linii stosowano terapie pojedynczymi lekami, dodawanymi do ADT,

zatwierdzonymi przez EMA do stosowania w danym wskazaniu. Kohorty do ostatecznej analizy tworzono wyłącznie dla sekwencji terapii 1. i 2 linii, które zastosowano u co najmniej 25 chorych.

Szczegółowe kryteria selekcji pacjentów do badania *Bjartell 2022* zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 102. Kryteria selekcji pacjentów do badania *Bjartell 2022*.

Badanie <i>Bjartell 2022</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, leczeni w rzeczywistej praktyce klinicznej, uwzględnieni w rejestrze <i>Prostate Cancer Registry</i>, do którego kwalifikowano pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, rozpoczynających nowe leczenie systemowe mCRPC lub monitorowanych zgodnie z praktyką kliniczną (<i>NCT02236637, Chowdhury 2020</i>). • Leczenie w 1 linii mCRPC: octan abirateronu, enzalutamid lub docetaksel oraz brak wcześniejszego leczenia systemowego mCRPC. • Kryteria, na podstawie których utworzono kohorty wg sekwencji leczenia 1. i 2. linii: <ul style="list-style-type: none"> ○ w 1 i 2 linii stosowano terapie pojedynczymi lekami, dodawanymi do ADT, zatwierdzonymi przez EMA do stosowania w danym wskazaniu; ○ liczebność kohorty umożliwiająca przeprowadzenie wiarygodnej analizy (≥ 25 pacjentów leczonych w danej sekwencji).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia stosowana <i>off-label</i> (niezgodnie z rejestracją EMA) w 1 lub 2 linii leczenia mCRPC.

9.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Liczebność kohort włączonych do analizy własnej wynosiła: 27 w kohorcie AA→Ra-223, 178 w kohorcie AA→DOC i 42 w kohorcie ENZ→DOC.

Mediana wieku i struktura wiekowa były zbliżone w kohortach leczonych w pierwszej linii AA (odpowiednio 74 i 74 lata oraz 48% i 45% pacjentów w wieku ≥ 75 lat w kohortach AA→Ra-223 i AA→DOC), natomiast pacjenci w kohorcie ENZ→DOC byli przeciętnie młodsi (mediana wieku 70,5 roku, 31% pacjentów w wieku ≥ 75 lat).

Udział pacjentów z nowotworem w stopniu złośliwości 8–10 w momencie rozpoznania był wyższy w kohortach AA→Ra-223 (59%) i ENZ→DOC (60%), niż w kohorcie AA→DOC (49%), natomiast rozkład pacjentów wg cechy M w momencie rozpoznania był w porównywanych kohortach zbliżony (po 37% w kohortach AA→Ra-223 i ENZ→DOC, 43% w kohorcie AA→DOC). Mediana czasu do wystąpienia przerzutów od pierwotnego rozpoznania raka gruczołu krokowego była dłuższa u pacjentów leczonych Ra-223, w porównaniu z kohortami leczonymi po NHA chemioterapią: 2,9 vs 0,8 i 0,9 roku, odpowiednio w kohortach AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC. Ponadto kohorta AA→Ra-223 charakteryzowała się największym udziałem pacjentów z przerzutami do kości obecnymi przed rozpoczęciem leczenia 1 linii

mCRPC (odpowiednio 77% vs 66% i 53% w kohortach AA→DOC i ENZ→DOC) oraz najniższym udziałem chorych z obecnością przerzutów trzewnych (4,3% [n = 1] vs 9,7% i 8,8% w kohortach AA→DOC i ENZ→DOC).

W tabeli poniżej przedstawiono wyjściową charakterystykę kliniczną i demograficzną pacjentów uwzględnionych w kohortach badania *Bjartell 2022*, które spełniły kryteria włączenia do analizy własnej.

Tabela 103. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu *Bjartell 2022*; NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.

	NHA→Ra-223		NHA→CTH
	AA→Ra-223, N = 27	AA→DOC, N = 178	ENZ→DOC, N = 42
Wiek [lata]			
Mediana (zakres)	74,0 (61; 92)	74,0 (50; 92)	70,5 (54; 88)
<65 lat, n (%)	4 (14,8%)	29 (16,3%)	11 (26,2%)
65–74 lata, n (%)	10 (37,1%)	69 (38,8%)	18 (42,8%)
≥75 lat, n (%)	13 (48,1%)	80 (44,9%)	13 (31,0%)
Stopień złośliwości wg Gleasona w momencie rozpoznania, n (%)			
N	27	158	40
≤6	3 (11,1%)	18 (11,4%)	3 (7,5%)
7	8 (29,6%)	63 (39,9%)	13 (32,5%)
8–10	16 (59,3%)	77 (48,7%)	24 (60,0%)
Cecha M w momencie rozpoznania, n (%)			
N	27	173	41
Mx	6 (22,2%)	30 (17,3%)	10 (24,4%)
M0	11 (40,7%)	68 (39,3%)	16 (39,0%)
M1, M1a, M1b, M1c	10 (37,1%)	75 (43,4%)	15 (36,6%)
Czas od rozpoznania raka gruczołu krokowego do pierwszego rozpoznania przerzutów [lata]			
N	26	175	42
Mediana (zakres)	2,9 (0; 16)	0,8 (0; 24)	0,9 (0; 19)
Obecność przerzutów do kości[^], n (%)			
N	22	126	36
≥1	17 (77,2%)	83 (65,8%)	19 (52,8%)
≥5	11 (50,0%)	45 (35,7%)	9 (25,0%)
Przerzuty obecne, liczba nieznana	5 (22,7%)	28 (22,2%)	9 (25,0%)

	NHA→Ra-223		NHA→CTH	
	AA→Ra-223, N = 27	AA→DOC, N = 178	ENZ→DOC, N = 42	
Obecność przerzutów trzewnych[^], n (%)				
N	23	145	34	
Wyłącznie w wątrobie	0	4 (2,8%)	2 (5,9%)	
Wyłącznie w płucach	1 (4,3%)	9 (6,2%)	1 (2,9%)	
W wątrobie i płucach	0	1 (0,7%)	0	

[^] wyjściowo, tj. przed rozpoczęciem leczenia 1 linii (NHA)

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

Interwencjami ocenianymi w badaniu *Bjartell 2022* były ścieżki leczenia chorych z mCRPC, zdefiniowane jako sekwencje terapii octanem abirateronu (stosowanego jednocześnie z prednizonem lub prednizolonem), enzalutamidem i docetaksem (najczęściej stosowanym w 6 do 10 cykli) w zidentyfikowanych kombinacjach terapii pierwszo- i drugoliniowych. Na podstawie sekwencji terapii 1 i 2 linii leczenia mCRPC pacjentów włączonych do badania podzielono na 7 kohort, wśród których kryteria włączenia do analizy własnej spełniły trzy, obejmujące pacjentów leczonych w poszukiwanych sekwencjach, tj. kohorta pacjentów leczonych w pierwszej linii octanem abirateronu, a w drugiej – Ra-223 (sekwencja NHA→Ra-223) oraz dwie kohorty pacjentów leczonych w sekwencji NHA→CTH: abirateron, a następnie docetaksel (AA→DOC) lub enzalutamid, a następnie docetaksel (ENZ→DOC).

Wszystkie ww. terapie stosowano w rzeczywistej praktyce klinicznej, przy użyciu pojedynczych leków, stosowanych jako terapie dodane do ADT, we wskazaniach zatwierdzonych przez EMA. Nie uwzględniano pacjentów leczonych we wskazaniach *off-label*. Jednocześnie w publikacji zaznaczono, że nie w każdym z 16 krajów uczestniczących w źródłowym rejestrze terapie AA i ENZ były rutynowo dostępne w momencie rozpoczęcia kwalifikacji pacjentów do rejestru. Decyzje terapeutyczne dotyczące uwzględnionych w rejestrze pacjentów były podejmowane w rzeczywistej praktyce klinicznej, przez lekarza prowadzącego – onkologa lub urologa. W badaniu nie podano informacji o przeciętnych dawkach i/lub liczbie cykli ani czasie trwania poszczególnych terapii.

Dostępne w publikacji źródłowej zamieszczono szczegółowe zestawienie przyczyn rozpoczęcia i zakończenia 1. i 2. linii leczenia mCRPC w ramach analizowanych sekwencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 104. Przyczyny rozpoczęcia i końca 1. i 2. linii leczenia mCRPC w badaniu obserwacyjnym Bjartell 2022, NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.

Przyczyna		AA→Ra-223, N = 27	AA→DOC, N = 178	ENZ→DOC, N = 42
Leczenie 1, linii mCRPC [NHA]				
Przyczyna rozpoczęcia leczenia 1L, n (%)				
Progresja choroby	Ogółem	27 (100,0%)	178 (100,0%)	42 (100,0%)
	PSA	22 (81,5%)	151 (84,8%)	34 (81,0%)
	Radiologiczna	17 (63,0%)	116 (65,2%)	25 (59,5%)
	Kliniczna	5 (18,5%)	38 (21,3%)	8 (19,0%)
Toksyczność poprzedniego leczenia		–	–	–
Trwająca kastracja		–	–	–
Trwające leczenie paliatywne		–	–	–
Inna		–	–	–
Przyczyna przerwania leczenia 1L, n (%)				
Ukończenie terapii		0	3 (1,7%)	0
Toksyczność		1 (3,7%)	8 (4,5%)	1 (2,4%)
Progresja choroby		26 (96,3%)	165 (92,7%)	41 (97,6%)
Zgon		0	0	0
Inna		0	2 (1,1%)	0
Leczenie 2, linii mCRPC [Ra-223 lub CTH]				
Przyczyna rozpoczęcia leczenia 2L, n (%)				
Progresja choroby	Ogółem	26 (96,3%)	169 (94,9%)	42 (100,0%)
	PSA	21 (77,8%)	120 (67,4%)	34 (81,0%)
	Radiologiczna	15 (55,6%)	124 (69,7%)	27 (64,3%)
	Kliniczna	10 (37,0%)	56 (31,5%)	11 (26,2%)
Toksyczność poprzedniego leczenia		–	6 (3,4%)	–
Trwające leczenie paliatywne		1 (3,7%)	1 (0,6%)	–
Inna		–	2 (1,1%)	–
Towarzyszące leki hamujące resorpcję kości		–	–	–
Przyczyna przerwania leczenia 2L, n (%)				
N		23	163	36
Ukończenie terapii		7 (30,4%)	57 (35,0%)	14 (38,9%)
Toksyczność		1 (4,3%)	30 (18,4%)	5 (13,9%)
Progresja choroby		13 (56,5%)	57 (35,0%)	12 (33,3%)
Zgon		1 (4,3%)	13 (8,0%)	2 (5,6%)
Inna		1 (4,3%)	6 (3,7%)	3 (8,3%)

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Z przedstawionych danych wynika, że w drugiej linii po NHA leczenie Ra-223 było przerywane rzadziej niż CTH z powodu toksyczności, a częściej niż CTH kontynuowane do progresji choroby. Przerwanie leczenia z powodu toksyczności przeanalizowano także jako punkt końcowy bezpieczeństwa (w rozdz. 9.5.1).

9.4 Skuteczność praktyczna

Do analizy własnej ekstrahowano wyłącznie wyniki obejmujące całą sekwencję leczenia (wykluczono wyniki dotyczące efektywności wyłącznie leczenia 1 linii). W tabeli poniżej zestawiono definicje poszczególnych punktów końcowych.

Tabela 105. Punkty końcowe skuteczności ocenione w badaniu obserwacyjnym *Bjartell 2022*, NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.

Punkt końcowy	Definicja i sposób oceny
Przeżycie całkowite (OS)	Ocena od dnia rozpoczęcia leczenia mCRPC do daty zgonu (niezależnie od przyczyny). Obserwacje pacjentów żyjących były cenzorowane w ostatnim dniu, w którym znany był status przeżycia pacjenta (w przypadku pacjentów wycofanych z badania) lub w dniu zamknięcia rejestru.
Przeżycie bez progresji (PFS)	Ocena od dnia rozpoczęcia pierwszego leczenia w analizowanej sekwencji do dnia progresji lub zgonu po rozpoczęciu drugiej terapii w analizowanej sekwencji. W przypadku niewystąpienia ocenianego zdarzenia obserwację cenzorowano w dniu rozpoczęcia kolejnej (trzeciej) terapii lub w dniu zamknięcia rejestru, w zależności od tego, które z wymienionych zdarzeń wystąpiło wcześniej. Przyjęte kryteria progresji choroby w trakcie leczenia (≥ 1 z poniższych): <ul style="list-style-type: none"> dowody progresji radiograficznej wg badacza (w protokole badania rekomendowano stosowanie wytycznych <i>Prostate Cancer Working Group 2</i> oraz kryteriów RECIST); dowody progresji klinicznej wg badacza; przerwanie leczenia mCRPC 1 linii z powodu progresji; rozpoczęcie leczenia mCRPC 2 linii z powodu progresji. Obserwacje pacjentów wolnych od progresji w dniu zamknięcia rejestru były cenzorowane.

W analizie wyników autorzy zastosowali statystyki opisowe. Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia (OS, PFS) analizowano metodami Kaplana-Meiera, z uwzględnieniem oszacowania median i 95% CI dla każdej kohorty. Nie wykonywano żadnych statystyk mających na celu porównywanie kohort leczonych w poszczególnych sekwencjach.

9.4.1 Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC

Wyniki oceny przeżycia całkowitego w badaniu Bjartell 2022, w kohortach leczonych w sekwencjach AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC przedstawiono w tabeli poniżej. Dostępne były wyłącznie wartości

median OS. Autorzy badania nie szacowali żadnych parametrów umożliwiających statystyczne porównanie pomiędzy kohortami. Wyniki dostępne w publikacji źródłowej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 106. Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC w badaniu *Bjartell 2022*; NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.

Badanie	AA→Ra-223, N = 27		AA→DOC, N = 178		ENZ→DOC, N = 42	
	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]
<i>Bjartell 2022</i>	bd.	29,0 (17,1; nd.)	bd.	27,0 (22,1; 28,9)	bd.	28,1 (20,0; nd.)

Mediana OS pacjentów leczonych w 1 linii mCRPC AA, a następnie Ra-223, wyniosła 29,0 (95% CI: 17,1; nd.) miesięcy, od rozpoczęcia leczenia 1 linii (NHA). W kohortach leczonych w sekwencjach AA→DOC i ENZ→DOC mediany OS od rozpoczęcia leczenia 1 linii (NHA) wyniosły, odpowiednio, 27,0 (95% CI: 22,1; 28,9) i 28,1 (95% CI: 20,0; nd.) miesiąca.

9.4.2 Przeżycie bez progresji od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC

Wyniki oceny przeżycia bez progresji w badaniu *Bjartell 2022*, w kohortach leczonych w sekwencjach AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC przedstawiono w tabeli poniżej. Dostępne były wyłącznie wartości median PFS. Autorzy badania nie szacowali żadnych parametrów umożliwiających statystyczne porównanie pomiędzy kohortami. Wyniki dostępne w publikacji źródłowej zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 107. Przeżycie bez progresji od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC w badaniu *Bjartell 2022*; NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.

Badanie	AA→Ra-223, N = 27		AA→DOC, N = 178		ENZ→DOC, N = 42	
	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]	n zdarzeń (%)	Mediana [mies.]
<i>Bjartell 2022</i>	bd.	16,5 (12,6; 23,6)	bd.	15,9 (14,4; 17,6)	bd.	16,9 (13,9; 18,0)

Mediana PFS pacjentów leczonych w 1 linii mCRPC AA, a następnie Ra-223, wyniosła 16,5 (95% CI: 12,6; 23,6) miesiąca, od rozpoczęcia leczenia 1 linii (NHA). W kohortach leczonych w sekwencjach AA→DOC i ENZ→DOC mediany OS od rozpoczęcia leczenia 1 linii (NHA) wyniosły, odpowiednio, 15,9 (95% CI: 14,4; 17,6) i 16,9 (95% CI: 13,9; 18,0) miesiąca.

9.5 Bezpieczeństwo

9.5.1 Przerwanie leczenia z powodu toksyczności

W badaniu *Bjartell 2022* zamieszczono dane dotyczące liczby i odsetków pacjentów, u których doszło do przerwania terapii pierwszej lub drugiej linii leczenia mCRPC w analizowanych sekwencjach z powodu toksyczności. Dostępne dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 108. Przyczyny rozpoczęcia i zakończenia 1. i 2. linii leczenia mCRPC w badaniu obserwacyjnym *Bjartell 2022*, NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.

Przerwana linia leczenia mCRPC	AA→Ra-223, N = 27		AA→DOC, N = 178		ENZ→DOC, N = 42	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
1L	27	1 (3,7%)	178	8 (4,5%)	42	1 (2,4%)
2L	23	1 (4,3%)	163	30 (18,4%)	36	5 (13,9%)

Toksyczność jako przyczynę przerwania leczenia w pierwszej linii, tj. NHA, była zbliżona w każdej kohorcie – wynosiła od 2,4% u leczonych ENZ do 3,7% i 4,5% u leczonych AA, odpowiednio w sekwencjach ENZ→DOC, AA→Ra-223 i AA→DOC. Częstość przerywania leczenia z powodu toksyczności Ra223, zastosowanego w drugiej linii leczenia, po AA, nie odbiegała od częstości przerywania leczenia NHA w 1. linii – leczenie Ra-223 z analizowanego powodu przerwało 4,3% chorych w kohorcie AA→Ra-223. W kohortach leczonych w 2. linii chemioterapią odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie DOC z powodu toksyczności były wyraźnie wyższe – 18,4% i 13,9%, odpowiednio w kohortach AA→DOC i ENZ→DOC.

10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Informacje przedstawione poniżej pochodzą z aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego Xofigo – ostatnia aktualizacja z dnia 04.05.2023 roku (*ChPL Xofigo 2023*).

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, małopłytkowość i złamanie kości.

Najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi były małopłytkowość i neutropenia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo.

Działania niepożądane wymienione w poniższej tabeli zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 109. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo (*ChPL Xofigo 2023*).

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość	Bardzo często
	Neutropenia, pancytopenia, leukopenia	Często
	Limfopenia	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wymioty, nudności	Bardzo często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Złamanie kości	Bardzo często
	Osteoporoza	Niezbyt często

Klasyfikacja układów i narządów	Zdarzenia niepożądane	Kategoria częstości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Złamania kości

Produkt leczniczy Xofigo zwiększa ryzyko złamań kości. W badaniach klinicznych jednoczesne stosowanie bisfosfonianów lub denozumabu zmniejszało częstość występowania złamań u pacjentów leczonych radem-223 w monoterapii. Złamania występowały przez okres do 24 miesięcy po podaniu pierwszej dawki radu-223.

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 produktem leczniczym Xofigo i u 6,7% pacjentów otrzymujących placebo. Trombocytopenia w stopniu 3. i 4. była obserwowana u 5,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym 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 stan maksymalnego zmniejszenia liczby neutrofilii (nadir) i płytek krwi 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 jonizujące. Długoterminowe, skumulowane narażenie na promieniowanie jonizujące może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka i rozwoju wad wrodzonych. 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.

11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat stosowania Ra-223 (Xofigo) 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: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie w bazach gromadzących zgłoszenia na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków (ADRs, z ang. *suspected adverse drug reactions*) – *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance) prowadzonej przez EMA, *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) oraz *VigiAccess™* prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center. Data ostatniego dostępu: 26 października 2023 r.

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono kilka komunikatów, w których: poinformowano o tymczasowej niedostępności produktu Xofigo z uwagi na niespełnienie warunków rutynowych badań kontroli jakości (URPL 2014) oraz przedstawiono informacje na temat zwiększonego ryzyka zgonu i złamań podczas stosowania Ra-223 w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem oraz ustanowienia przeciwwskazania stosowania takiego schematu leczenia (URPL 2017, URPL 2018 i URPL 2018a).

Na stronach internetowych EMA podano informację, że najczęstszymi (występującymi u > 1/10 pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Xofigo jest biegunka, nudności (mdłości), wymioty, trombocytopenia i złamania kości. Z kolei najpoważniejszymi AEs były trombocytopenia i neutropenia (EMA 2023). Dodatkowo odnaleziono komunikaty PRAC, w których: podano, że produkt Xofigo nie może być stosowany z abirateronem i prednizonem/prednizolonem z uwagi na możliwe ryzyko złamań i śmiertelności (PRAC 2018), poinformowano o zaleceniach ograniczenia stosowania tego leku do chorych, którzy otrzymali już dwie wcześniejsze linie leczenia przerzutowego raka prostaty lub, którzy nie mogą otrzymać innego leczenia (PRAC 2018a), przedłużenia dopuszczenia leku do obrotu na kolejne 5 lat (PRAC 2018b), 15 przypadków krwotoku do mózgu w Wielkiej Brytanii (PRAC 2014) czy weryfikacji wyników badania *PRECISE* (PRAC 2021).

W rozdziale *Adverse Reactions* dokumentu *Highlights of Prescribing Information* dostępnym na stronie FDA przedstawiono najczęstsze (występujące u $\geq 10\%$ pacjentów) działania niepożądane i nieprawidłowości laboratoryjne w badaniach hematologicznych, które obejmowały odpowiednio nudności, biegunkę, wymioty i obrzęki obwodowe oraz niedokrwistość, limfocytopenię, leukopenię, trombocytopenię i neutropenię (FDA 2013). Na stronach FDA odnaleziono również komunikat do podmiotów leczniczych o rozwiązaniu niedoboru produktu Xofigo, spowodowanego wykryciem w niektórych partiach wyprodukowanych we wrześniu 2014 r. małych cząsteczek włóknistych (FDA 2015).

W *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 3652 pacjentów ze zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w związku ze stosowaniem Ra-223 (stan na 23 października 2023 r.). Do najczęstszych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1349, 36,9%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (n = 1131, 31,0%), konieczność przeprowadzenia badań (n = 887, 24,3%), zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (n = 779, 21,3%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 428, 11,7%) (*EudraVigilance 2023*).

W bazie *VigiAccess™*, prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Centre przedstawiane są liczby zdarzeń, a nie liczby pacjentów ze zdarzeniem tak jak w pozostałych bazach). W bazie zgromadzono zgłoszenia o 7652 działaniach niepożądanych u 4285 chorych stosujących dichlorek radu Ra-223 (stan na 22 października 2023 r.). Najwięcej zdarzeń niepożądanych odnotowano w kategorii: zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (liczba zdarzeń: 1387; 18% wszystkich zdarzeń), konieczność przeprowadzenia badań (liczba zdarzeń: 1043; 14% wszystkich zdarzeń), zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (liczba zdarzeń: 983; 13% wszystkich zdarzeń), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (liczba zdarzeń: 832; 11% wszystkich zdarzeń) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń: 634; 8% wszystkich zdarzeń) (*VigiAccess 2023*).

W bazie FDA *Adverse Event Reporting System* (FAERS) (stan na 30 czerwca 2023 r.) odnotowano łącznie 4452 przypadki zdarzeń niepożądanych, w tym 3978 przypadków ciężkich (*serious*) zdarzeń niepożądanych (w tym zgonów) oraz 894 zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po podaniu dichlorku radu Ra-223, należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n = 1594, 35,8%), nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) (n = 1411, 31,7%), konieczność przeprowadzenia badań (n = 1142, 25,7%), zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (n = 649, 14,6%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 580, 13,0%) (*FAERS 2023*).

12 Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Xofigo (Ra-223) w monoterapii stosowanego u pacjentów z mCRPC leczonych wcześniej NHA przeprowadzono wyszukiwanie w bazach *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu*. Włączano badania kliniczne, w których jedną z ocenianych interwencji było Xofigo (Ra-223) w monoterapii w populacji docelowej oraz badania obserwacyjne oceniające Ra-223 stosowane u chorych z mCRPC w rzeczywistej praktyce klinicznej. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania na stronie *clinicaltrials.gov* wpisano kwerendę „Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer OR mCRPC | Xofigo OR Radium223”, na stronie *clinicaltrialsregister.eu* wpisano zapytanie „(Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer OR mCRPC) AND (Xofigo OR Radium223)”. Z wyszukiwania wykluczono badania I fazy i wczesnej I fazy. Wyszukiwanie przeprowadzono 06.10.2023 r. i otrzymano 72 trafienia w bazie *clinicaltrials.gov* oraz 11 wyników w bazie *clinicaltrialsregister.eu*.

W poniższym zestawieniu uwzględniono badania w toku lub próby zakończone, ale bez opublikowanych wyników; wykluczano badania przedwcześnie zakończone (przerwana dalsza rekrutacja lub leczenie chorych) (ang. *terminated*), badania przerwane przed włączeniem pierwszego pacjenta (ang. *withdrawn*), badania, w których zawieszono rekrutację pacjentów krótko po jego rozpoczęciu, jednak rekrutacja może być wznowiona (ang. *suspended*), próby których status oznaczono jako „nieznany” (ang. *unknown*), a także badania, dla których podano informację o końcowych wynikach (ang. *has results*).

Ww. kryteria spełniło 5 badań klinicznych oraz 13 badań obserwacyjnych.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę zidentyfikowanych, trwających prób klinicznych.

Tabela 110. Badania w toku oceniające Xofigo (Ra-223) w leczeniu mCRPC – badania kliniczne.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT03230734 EudraCT: 2016-004452-29	Randomized, Multicentre Phase II Trial of the Sequencing of Radium-223 and Docetaxel Plus Prednisone in Symptomatic Bone-only Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC)	Metodyka: wieloośrodkowe badanie II fazy z randomizacją <i>open-label</i> Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa sekwencji leczenia Ra-223→CTH(DOC) vs CTH(DOC)→Ra-223 u pacjentów z objawowym mCRPC z obecnością przerzutów do kości po niepowodzeniu leczenia ADT, AA lub ENZ	Rozpoczęcie: 01.09.2017 Zakończenie: 07.2025 Liczba uczestników: 70 Sponsor: <i>Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori</i> Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04597125 EudraCT: 2019-000476-42	A Phase 4, Randomized, Open-label, Multicenter Efficacy and Safety Study of Standard Dose of Radium-223 Dichloride vs. Standard Doses of Novel Anti-hormonal Therapy (NAH) in Patients With Bone Dominant Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Progressing on/After One Line of NAH	Metodyka: wielośrodkowe randomizowane badanie IV fazy <i>open-label</i> Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Ra-223 vs NHA (AAP lub ENZ) u pacjentów z mCRPC z obecnością objawowych przerzutów do kości, u których wystąpiła progresja choroby podczas/po jednej linii leczenia NHA (AA, ENZ, APA, DAR)	Rozpoczęcie: 09.11.2020 Zakończenie: 01.05.2025 Liczba uczestników: 696 Sponsor: Bayer Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT05924672	Efficacy of Ra-223 in PSMA PET Optimally Selected Patients	Metodyka: jednoramiennie badanie interwencyjne II fazy, <i>open-label</i> Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa Ra-223 stosowanego u pacjentów z mCRPC z progresją po ≥ 1 linii NHA (AA, ENZ, APA, DAR), zakwalifikowanych do terapii na podstawie badania PSMA-PET w badaniu oceniano skuteczność PSMA-PET (w skojarzeniu z badaniem scyntygraficznym) w wyborze pacjentów, którzy mogą odnieść największe korzyści z leczenia Ra-223	Rozpoczęcie: 02.10.2023 Zakończenie: 31.12.2027 Liczba uczestników: 54 Sponsor: Uniwersytet Kalifornijski, San Francisco Nie rozpoczęto jeszcze rekrutacji pacjentów do badania
NCT04071236	A Phase I and Randomized Phase II Trial of Radium-223 Dichloride, M3814, & Avelumab in Advanced Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)	Metodyka: badanie I fazy oraz badanie II fazy z randomizacją <i>open-label</i> Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Ra-223 w monoterapii vs Ra-223 + M3814 vs Ra-223 + M3814 + awelumab u pacjentów z mCRPC z progresją po stosowaniu NHA (AA, ENZ, APA, DAR) lub CTH (DOC, CAB) (II faza)	Rozpoczęcie: 14.10.2020 Zakończenie: 31.01.2024 Liczba uczestników: 90 Sponsor: Narodowy Instytut Onkologii (<i>National Cancer Institute</i>) Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT03317392	A Phase 1/2 Study of Combination Olaparib and Radium-223 in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer With Bone Metastases (COMRADE)	Metodyka: badanie I fazy oraz badanie II fazy z randomizacją <i>open-label</i> Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Ra-223 w monoterapii vs Ra-223 + olaparib u pacjentów z mCRPC (II faza)	Rozpoczęcie: 04.02.2019 Zakończenie: 30.11.2023 Liczba uczestników: 133 Sponsor: Narodowy Instytut Onkologii (<i>National Cancer Institute</i>) Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów

W kolejnej tabeli przedstawiono charakterystykę odnalezionych, trwających badań obserwacyjnych.

Tabela 111. Badania w toku oceniające Xofigo (Ra-223) w leczeniu mCRPC– badania obserwacyjne.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04681144	Describing the Quality Of Life in Colombian Patients mCRPC Under Treatment With Radium-223	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena jakości życia pacjentów z mCRPC leczonych Ra-223 zgodnie z praktyką kliniczną jako terapia pierwszej, drugiej (po progresji podczas leczenia ENZ lub AA) lub trzeciej linii (po CTH docetakselem)	Rozpoczęcie: 16.04.2021 Zakończenie: 15.02.2024 Liczba uczestników: 105 Sponsor: Bayer Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT03563014	A Local Retrospective Observational Study to Evaluate the Treatment Patterns of mCRPC Patients in Belgium Treated With Radium-223 (BELFIGO)	Metodyka: retrospektywne badanie kohortowe Cel: ocena skuteczności Ra-223 stosowanego u pacjentów z mCRPC w ramach rutynowej praktyki klinicznej w Belgii; głównym założeniem była ocena odsetka chorych, którzy ukończyli pełny kurs leczenia Ra-223 oraz identyfikacja potencjalnych czynników prognostycznych z tym związanych	Rozpoczęcie: 31.07.2018 Zakończenie: 31.01.2019 Liczba uczestników: 164 Sponsor: Bayer Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT02899104	Current Management, Treatment Patterns and Outcomes of Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Radium-223	Metodyka: wielośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne Cel: opis zastosowania Ra-223 w sekwencji leczenia mCRPC, identyfikacja czynników, które mają wpływ na wybór leczenia oraz ocena skuteczności klinicznej analizowanej terapii w populacji pacjentów z CRPC z obecnością objawowych przerzutów do kości	Rozpoczęcie: 15.06.2017 Zakończenie: 31.03.2019 Liczba uczestników: 200 Sponsor: Bayer Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT02518698	Treatment Patterns in Castrate Resistant Prostate Cancer Patients With Bone Metastases	Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności sekwencji leczenia stosowanych w populacji pacjentów z mCRPC w wieku od ≥55 do <89 lat objętych programem Medicare (ze szczególnym uwzględnieniem schematów zawierających Xofigo), oceniano także wykorzystanie zasobów systemów opieki medycznej	Rozpoczęcie: 31.08.2015 Zakończenie: 30.09.2017 Liczba uczestników: 1163 Sponsor: Bayer Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT04587427	Drug utilisation Study of Radium 223 Under Routine Clinical Practice in Europe (DIRECT)	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: poszerzenie wiedzy na temat stosowania Ra-223 w leczeniu CRPC w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Europie, ze szczególnym uwzględnieniem stosowania Ra-223 w skojarzeniu z innymi lekami oraz na wcześniejszych etapach leczenia	Rozpoczęcie: 31.03.2022 Zakończenie: 31.01.2024 Liczba uczestników: 850 Sponsor: Bayer Badanie w toku, nie prowadzi rekrutacji pacjentów
NCT02450812	URANIS -Data Collection in Urological Centers During Treatment With Ra-223 Dichloride (Xofigo) Within the Framework of a Non-interventional Study	Metodyka: prospektywne, jednoramiennie badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności klinicznej, jakości życia i bezpieczeństwa Ra-223 stosowanego u pacjentów z objawowym mCRPC z obecnością	Rozpoczęcie: 28.05.2015 Zakończenie: 17.09.2020 Liczba uczestników: 86 Sponsor: Bayer

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
	Assessing Overall Survival (OS) and Effectiveness Predictors of Ra-223 Dichloride Treated mCRPC Patients in a Real Life Setting in Germany.	objawowych BM, ocena w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech	Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT04193657	Toward a Comprehensive Supportive Care Intervention for Older or Frail Men With mCRPC (TOPCOP2)	Metodyka: wieloośrodkowe, pilotażowe, prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena bezpieczeństwa, jakości życia i funkcjonowania fizycznego podczas terapii u pacjentów z mCRPC w wieku ≥ 75 lat oraz w wieku 60-74 lat z zespołem kruchości, oceniano następujące interwencje: Ra-223, CTH oraz AA lub ENZ	Rozpoczęcie: 25.10.2019 Zakończenie: 31.12.2021 Liczba uczestników: 91 Sponsor: Uniwersytecka Sieć Zdrowia, Toronto (<i>University Health Network</i>) Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT03223727	Registry of Treatment Outcomes in a Non-study Population of Symptomatic Metastasized Castration Resistant Prostate Cancer (mCRPC) Patients Treated With Radium-223	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności Ra-223 u pacjentów z CRPC na podstawie baz danych w Holandii, ocenianą populację stanowili chorzy z obecnością przerzutów do kości, którzy nie brali udziału w kontrolowanych badaniach klinicznych, po wcześniejszym leczeniu docetakselem lub nie otrzymujący wcześniej takiego leczenia	Rozpoczęcie: 30.10.2015 Zakończenie: 03.02.2023 Liczba uczestników: 100 Sponsor: Instytut Onkologii w Holandii (<i>The Netherlands Cancer Institute</i>) Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT03419442	A Retrospective, Longitudinal Multi-Center Study of Radium-223 in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Metodyka: wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne Cel: porównanie skuteczności sekwencji leczenia CTH(DOC)→Ra-223 vs Ra-223→CTH(DOC) (Ra-223 stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z AA/ENZ) u pacjentów z mCRPC, ocena w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	Rozpoczęcie: 03.12.2018 Zakończenie: 22.10.2019 Liczba uczestników: 150 Sponsor: Bayer Badanie zakończone, nie opublikowano wyników
NCT04833517	REALITY Study: Analysis of a Prospective REgistry to Assess Outcome and Toxicity of Targeted Radionuclide Therapy in Patients With mCRPC in Clinical Routine.	Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena skuteczności i toksyczności celowanych terapii radionuklidowych stosowanych w leczeniu zaawansowanego CRPC, jedną z ocenianych interwencji był Ra-223	Rozpoczęcie: 01.01.2016 Zakończenie: 31.12.2025 Liczba uczestników: 500 Sponsor: Uniwersytet Saarlandes Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów
NCT04281147	Real World Evaluation of Access-driven Canadian Treatment Sequences in Progressive Prostate Cancer (REACTIVATE)	Metodyka: retrospektywne badanie obserwacyjne Cel: ocena optymalnej sekwencji leczenia mCRPC pod względem skuteczności klinicznej oraz wykorzystania zasobów systemu opieki zdrowotnej w Kanadzie, do badania włączano chorych, którzy otrzymali Ra-223 jako 2 lub ≥ 3 linię leczenia oraz chorych nieleczonych Ra-223	Rozpoczęcie: 24.02.2020 Zakończenie: 22.06.2021 Liczba uczestników: 4301 Sponsor: Bayer Badanie zakończone, nie opublikowano wyników

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT04489719	The Impact of DNA Repair Pathway Alterations Identified by Circulating Tumor DNA on Sensitivity to Radium-223 in Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	<p>Metodyka: prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: ocena skuteczności Ra-223 stosowanego u pacjentów z mCRPC z przerzutami do kości, głównym celem badania była ocena wpływu mutacji w genach odpowiadających za naprawę DNA na odpowiedź na leczenie Ra-223</p>	<p>Rozpoczęcie: 16.04.2021</p> <p>Zakończenie: 01.08.2028</p> <p>Liczba uczestników: 60</p> <p>Sponsor: Uniwersytet Waszyngtonu</p> <p>Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów</p>
NCT02981797	Assess Gamma H2AX Positivity in Circulating Prostate Cancer Cells Before and After Radium 223 Treatment	<p>Metodyka: pilotażowe, prospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Cel: ocena skuteczności Ra-223 stosowanego u pacjentów z mCRPC z obecnością objawowych przerzutów do kości; odpowiedź na leczenie oceniano przez pomiar stężenia biomarkerów, w badaniach obrazowych oraz w badaniu klinicznym (nasilenie bólu)</p>	<p>Rozpoczęcie: 22.07.2015</p> <p>Zakończenie: 05.11.2020</p> <p>Liczba uczestników: 10</p> <p>Sponsor: H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników</p>

13 Wyniki

W celu identyfikacji najlepszych dostępnych dowodów naukowych, pozwalających na ocenę efektywności klinicznej wnioskowanej terapii Ra-223 u chorych z mCRPC spełniających kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego przeprowadzono wyszukiwanie systematyczne w oparciu o predefiniowane kryteria.

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych włączono 6 badań, opisanych w 27 publikacjach. W zakresie porównania z refundowanymi terapiami opcjonalnymi do analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT (*ALSYMPCA*) oraz 3 badania bez randomizacji z porównaniami równoległych kohort (*Bjartell 2022*, *Caffo 2021*, *PRECISE*), jak również przeprowadzono porównanie pośrednie oparte na badaniach RCT.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania opublikowanych przeglądów systematycznych odnaleziono 19 prac (*CADTH 2016*, *Denunzio 2018*, *Dinh 2016*, *Didarevic 2020*, *Gartrell 2015*, *Hatano 2023*, *Kretschmer 2021*, *McGann 2015*, *Nuhn 2019*, *Nussbaum 2016*, *Oudard 2016*, *Poorthuis 2017*, *Sartor 2014a*, *Seal 2013*, *Shirley 2014*, *Terrisse 2020*, *Tunio 2015*, *Yanagisawa 2023*, *Zustovich 2016*), w których dane na temat Ra-223 z PBO pochodzą w większości z próby *ALSYMPCA*, którą szczegółowo opisano w ramach analizy własnej. Włączono także trzy przeglądy systematyczne z metaanalizą sieciową, w których zaprezentowano informacje o porównaniu pośrednim Ra-223 i chemioterapii: *Chen 2021*, *McCool 2018* i *Tassinari 2018*. W opracowaniu *McCool 2018* wykazano, że u pacjentów z mCRPC bez wcześniejszej chemioterapii nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie OS między Ra-223, a docetakselem stosowanym co trzy tygodnie, HR = 0,91 (95% CrI: 0,68; 1,22), choć wyniki wskazują liczbowo na korzyść Ra-223. Z kolei w przeglądzie *Tassinari 2018* dowiedziono, że u chorych z mCRPC po wcześniejszym docetakselu nie wykazano znamienych różnic w ocenie tak OS, jak i progresji PSA między Ra-223, a kabazytakselem, odpowiednio HR = 1,00 (95% CI: 0,78; 1,28) i HR = 0,87 (95% CI: 0,70; 1,09), z tym, że w ramach wykonanej metaanalizy sieciowej obrano jako wspólny komparator grupę, w której przyjęto *równoważność PBO i mitoksantronu, co wiąże się z dużymi ograniczeniami wiarygodności wyników takiej analizy*. Podobne założenie przyjęto także w przeglądzie *Chen 2021*, w którym otrzymane rezultaty również wskazywały na brak istotnych różnic między Ra-223, a CAB w ocenie OS i ciężkich AEs, odpowiednio HR = 1,01 (95% CrI: 0,75; 1,37) i OR = 0,58 (95% CrI: 0,20; 1,69), u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia docetakselem. Natomiast biorąc pod uwagę porównanie Ra-223 z BSC na podstawie wykonanej metaanalizy sieciowej, zarówno w PS *Chen 2021*, jak i *McCool 2018* wykazano istotne różnice na korzyść

radiofarmaceutyku w ocenie OS, odpowiednio: HR = 0,71 (95% CrI: 0,56; 0,90) i HR = 0,70 (95% CrI: 0,59; 0,84).

Włączone przeglądy systematyczne potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania – nie uwzględniono w nich żadnych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy własnej, a nie zostały do niej włączone.

Ra-223 vs PBO/BSC – badanie RCT *ALSYMPCA*

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją i podwójnym zaślepieniem – *ALSYMPCA*, w którym oceniano skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo stosowania Ra-223 (Xofigo) w porównaniu do placebo (PBO) u pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby, z ECOG 0-2, u których występowały objawowe przerzuty do kości (dwa lub więcej), a nie stwierdzono przerzutów do narządów trzewnych. Włączeni pacjenci powinni wcześniej przejść terapię docetaksemem (57%) albo spełnić warunki braku takiego leczenia (43%): stan zdrowia nie pozwalający na leczenie docetaksemem, odmowa takiego leczenia lub brak dostępności docetakselu. Ponadto chorzy powinni otrzymywać najlepszą standardową opiekę/leczenie objawowe (BSC). U 85% włączonych chorych występowało co najmniej 6 przerzutów kostnych.

Badanie opisano w 9 publikacjach: *Parker 2013* – publikacja główna, *Hoskin 2014* – analiza wyników z podziałem na chorych stosujących wcześniej docetaksel lub bez takiej terapii, *Nilsson 2016* – analiza jakości życia, *Parker 2016* – analiza wyników z podziałem na chorych stosujących wyjściowo opioidy lub bez takiego leczenia oraz ocena bezpieczeństwa z podziałem na współtwarzające leczenie EBRT lub bez takiej terapii; *Parker 2017* – ocena wpływu stosowania Ra-223 na hospitalizacje i inne wizyty medyczne chorych, *Parker 2018* – 3-letnia, długookresowa ocena bezpieczeństwa, *Sartor 2014* – szczegółowa ocena zdarzeń związanego z układem kostnym (SRE; ang. *skeletal-related events*), w tym objawowe zdarzenia związane z układem kostnym (SSE; ang. *symptomatic skeletal events*), *Sartor 2016* – analiza chemioterapii stosowanych po Ra-223 i *Vogelzang 2017* – szczegółowa ocena bezpieczeństwa hematologicznego.

Dodatkowo włączono także 12 doniesień konferencyjnych, prezentujących uaktualnione, bardziej szczegółowe bądź dodatkowe dane do badania *ALSYMPCA*: *Cislo 2015*, *Coleman 2013*, *Donga 2014*,

Finkelstein 2015, Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, 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 = 0,695 (95% CI: 0,552; 0,875), $p = 0,00185$. Ponieważ poziom istotności statystycznej dla tej oceny wskazywał na znamienne wyniki po uwzględnieniu kryteriów O'Brien-Fleminga ($p \leq 0,0028$), niezależna komisja podjęła decyzję o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z placebo na Ra-223. W uaktualnionej analizie (przed *cross-over*) potwierdzono wstępne wyniki: mediany czasu przeżycia wyniosły odpowiednio 14,9 i 11,3 miesiąca, a HR = 0,70 (95% CI: 0,58; 0,83), $p < 0,001$.

We wszystkich przeprowadzonych ocenach w podgrupach, zarówno w analizie *interim*, jak i analizie uaktualnionej, uzyskano spójny jak w głównej analizie, czyli hazard względny dla zgonu w grupie interwencji wobec grupy kontroli wskazywał na korzyść Ra-223. W podgrupie chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu (uaktualniona analiza, model regresji Coxa) mediany przeżycia wyniosły 16,1 vs 11,5 miesięcy, HR = 0,69 (95% CI: 0,52; 0,92), a u pacjentów z progresją po docetakselu – 14,4 vs 11,3 miesiąca, HR = 0,70 (95% CI: 0,56; 0,88), co wskazywało na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego podczas stosowania Ra-223.

Wykonano również obliczenia własne (metaanaliza odwrotnych wariacji) 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 znamienne zmniejszało ryzyko zgonu w takiej podgrupie chorych w porównaniu do placebo zarówno w analizie *interim*: HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87); $p = 0,0022$, jak i w uaktualnionej: 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 znamieniem 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 = 0,658 (95% CI: 0,522; 0,830), $p = 0,00037$, wyniki te zostały potwierdzone w dodatkowej analizie wrażliwości: HR = 0,629 (95% CI: 0,502; 0,789), $p = 0,00005$. W podgrupie pacjentów po docetakselu (model regresji Coxa) mediany wyniosły 13,5 vs 7,8

miesiąca, HR = 0,62 (95% CI: 0,46; 0,82), $p = 0,0009$, a wśród chorych nie otrzymujących wcześniej docetakselu 17,0 vs 19,5 miesiąca, HR = 0,74 (95% CI: 0,50; 1,09), $p = 0,12$.

Biorąc pod uwagę poszczególne zdarzenia składające się na SSE, odnotowano liczbowo podobne zdarzenia względne, jednak w wykonanej analizie mediany nie zostały osiągnięte jeszcze w większości grup zdarzeń, a wyniki były znamienne statystycznie dla EBRT oraz przypadków wystąpienia ucisku rdzenia kręgowego, których ryzyko pojawienia się w określonym czasie było istotnie niższe podczas terapii Ra-223, odpowiednio HR = 0,670 (0,525; 0,854), $p = 0,00117$ i HR = 0,52 (95% CI: 0,29; 0,93), $p = 0,025$.

Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. 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, mediana 9,0 vs 6,4 miesiąca, HR = 0,69 (95% CI: 0,57; 0,82), $p < 0,0001$.

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 znamienna, RR = 0,90 (95% CI: 0,69; 1,16), $p = 0,4203$. Natomiast autorzy badania *ALSYMPCA* wykazali, że terapia radiofarmaceutykiem w porównaniu do PBO istotnie wydłużała czas do wystąpienia kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, odpowiednio mediana 16,5 i 10,1 miesięcy, HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83), $p = 0,00039$.

Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej (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 w analizie zgodnej z protokołem, HR = 0,17 (95% CI: 0,13; 0,22) i wynik był znamienny statystycznie ($p < 0,00001$). 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), $p < 0,001$.

W publikacji *Hoskin 2014* zaprezentowano dane na temat HR zwiększenia aktywności ALP w podgrupach z wcześniejszą terapią docetakselem, jak i bez takiej terapii. W obu przypadkach wyniki te były istotne na korzyść Ra-223, odpowiednio HR = 0,16 (95% CI: 0,12; 0,23), $p < 0,0001$ i HR = 0,18 (95% CI: 0,11; 0,27), $p < 0,0001$.

Dodatkowo odnotowano, że istotnie wyższa podczas terapii Ra-223 jest częstość występowania $\geq 30\%$ zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej: RB = 14,13 (95% CI: 6,78; 29,45), NNT = 3 (95% CI: 3; 3), $p < 0,0001$, normalizacji aktywności fosfatazy alkalicznej: RB = 23,77 (95% CI: 5,95; 94,90), NNT = 4 (95% CI: 3; 4), $p < 0,0001$ oraz potwierdzonego zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w 12 tygodniu leczenia: RB = 3,75 (95% CI: 2,93; 4,81), NNT = 2 (95% CI: 2; 2), $p < 0,0001$.

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), $p < 0,00001$. Wyniki analizy *post-hoc* dały podobne wyniki, HR = 0,64 (95% CI: 0,55; 0,75), $p < 0,00001$.

Analizując podgrupy z wcześniejszą terapią docetakselem, jak i bez takiej terapii, w obu przypadkach wyniki wskazywały istotnie na korzyść Ra-223, odpowiednio HR = 0,74 (95% CI: 0,59; 0,93), $p = 0,01$ i HR = 0,52 (95% CI: 0,39; 0,68), $p < 0,0001$.

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: 1,68; 4,42), NNT = 10 (95% CI: 8; 17), $p < 0,0001$. 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: 1,99; 6,45), NNT = 10 (95% CI: 8; 16), $p < 0,0001$.

Czas do pierwszego użycia opioidów. Wykazano, że stosowanie opioidów w celu zmniejszenia bólu nowotworowego było istotnie rzadziej konieczne u chorych otrzymujących Ra-223, niż u chorych z grupy placebo: 36% vs 50%, RR = 0,71 (95% CI: 0,56; 0,89), NNT = 7 (95% CI: 5; 22), $p = 0,0034$. 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).

Hospitalizacje i inne wizyty medyczne. Jedyne istotne różnice między grupami odnotowano w przypadku ryzyka występowania jakichkolwiek hospitalizacji, które było o 19% niższe podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do grupy kontrolnej, RR = 0,81 (95% CI: 0,69; 0,96), NNT = 12 (95% CI: 7; 62), $p = 0,0130$.

W przypadku oceny czasu trwania hospitalizacji wykazano jej znaczące skrócenie podczas terapii Ra-223 w porównaniu do PBO, odpowiednio 4,44 vs 6,68 dnia, MD = -2,24 (SD: 10,78), p = 0,004.

W doniesieniu konferencyjnym *Cislo 2015* podano, że wśród pacjentów leczonych wcześniej docetakselem wskaźnik hospitalizacji wyniósł 1,18 w grupie Ra-223 vs 1,70 w grupie kontrolnej, RR = 0,69 (95% CI: 0,53; 0,90), p = 0,006, natomiast średnia liczby dni hospitalizacji/rok odpowiednio 8,53 vs 16,51, p = 0,001, a wśród pacjentów z ≥ 1 hospitalizacją średnia liczby dni hospitalizacji/rok wyniosła 19,65 vs 33,02, p = 0,003. Dla podgrupy bez wcześniejszej terapii docetakselem wartości te wyniosły odpowiednio 1,02 vs 1,10, RR = 0,92 (95% CI: 0,66; 1,29), p = 0,643; 7,53 vs 12,11, p = 0,027 i 19,12 vs 26,61, p = 0,063.

Jakość życia. Szansa uzyskania minimalnej różnicy istotnej klinicznie zarówno dla wskaźnika użyteczności EQ-5D, jak i całkowitej punktacji FACT-P była istotnie większa podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do grupy kontrolnej, odpowiednio RB = 1,58 (95% CI: 1,14; 2,18), NNT = 10 (95% CI: 6; 26), p = 0,0055 i RB = 1,52 (95% CI: 1,06; 2,20), NNT = 12 (95% CI: 7; 56), p = 0,0243.

Nie stwierdzono przy tym znamienych różnic między Ra-223, a PBO w ocenie samopoczucia fizycznego i rodzinnego/społecznego, natomiast w przypadku pozostałych podskal kwestionariusza FACT-P odnotowane różnice wskazywały istotnie na korzyść terapii Ra-223 – dla samopoczucia emocjonalnego RB = 1,60 (95% CI: 1,13; 2,28), NNT = 11 (95% CI: 7; 31), p = 0,0086; dla samopoczucia funkcjonalnego RB = 1,50 (95% CI: 1,03; 2,19), NNT = 14 (95% CI: 8; 83), p = 0,0336; dla podskali dotyczącej raka prostaty RB = 1,41 (95% CI: 1,07; 1,87), NNT = 10 (95% CI: 6; 39), p = 0,0154 i dla punktacji oceniającej ból RB = 1,50 (95% CI: 1,09; 2,07), NNT = 10 (95% CI: 6; 36), p = 0,0132.

Dodatkowo autorzy publikacji *Nilsson 2016* podali także dane na temat odsetka chorych ze znaczącym pogorszeniem (*meaningful worsening*) wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P. Tylko w przypadku pierwszego z nich różnice między Ra-223, a grupą kontrolną były znamienne, RB = 0,67 (95% CI: 0,56; 0,79), NNT = 6 (95% CI: 4; 11), p < 0,001.

Biorąc pod uwagę analizę z uwzględnieniem całkowitego okresu badania (*entire trial period*) istotnie mniejszą redukcję wartości odnotowano w przypadku tak wskaźnika użyteczności EQ-5D, jak i ogólnego wyniku kwestionariusza FACT-P i punktacji jego poszczególnych podskali, z wyjątkiem analizy samopoczucia rodzinnego/społecznego i podskali punktacji nie dotyczącej oceny bólu.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy podstawowej odnotowano, że ryzyko występowania **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych** oraz **ciężkich AEs** było istotnie mniejsze w grupie Ra-223, odpowiednio RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 30 (95% CI: 16; 249), p = 0,0258 i RR = 0,78 (95% CI: 0,69; 0,88), NNT = 8 (95% CI: 5; 16), p < 0,0001. Nie stwierdzono znamienych różnic pod względem częstości **jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3 lub 4 stopnia** i **zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**.

Podobne obserwacje dla **jakichkolwiek TEAEs** dotyczyły także zaktualizowanej analizy bezpieczeństwa, RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 34 (95% CI: 18; 328), p = 0,0292. Także ryzyko pojawienia się **AEs prowadzących do zgonu** było istotnie niższe podczas terapii Ra-223, RR = 0,72 (95% CI: 0,55; 0,95), NNT = 16 (95% CI: 9; 147), p = 0,0216. W przypadku analizy **zdarzeń 3 lub 4 stopnia nasilenia** różnice między grupami nie były istotne.

W ramach aktualizacji oceny bezpieczeństwa wśród hematologicznych AEs jakiegokolwiek stopnia nasilenia istotne różnice między analizowanymi grupami odnotowano jedynie dla **trombocytopenii**: RR = 2,04 (95% CI: 1,22; 3,40), NNH = 18 (95% CI: 11; 46), p = 0,0065 i **neutropenii**: RR = 5,02 (95% CI: 1,54; 16,31), NNH = 25 (95% CI: 17; 52), p = 0,0073. W publikacji *Vogelzang 2017* wskazano też, że nie stwierdzono istotnego związku między toksycznością hematologiczną, a liczbą otrzymanych dawek Ra-223 i podkreślono, że leczenie to ma korzystny profil bezpieczeństwa z niską częstością występowania mielosupresji. W ocenie niehematologicznych AEs tylko dla **biegunki** i **wymiotów** odnotowano istotne różnice na niekorzyść Ra-223, odpowiednio RR = 1,72 (95% CI: 1,27; 2,32), NNH = 10 (95% CI: 7; 19), p = 0,0005 i RR = 1,42 (95% CI: 1,02; 1,97), NNH = 18 (95% CI: 10; 141), p = 0,0252. Z kolei znamienne rzadsza podczas terapii radiofarmaceutykiem była częstość występowania **ucisku rdzenia kręgowego**: RR = 0,55 (95% CI: 0,31; 0,94), NNT = 29 (95% CI: 15; 1351), p = 0,0304 i **bólów kości**: RR = 0,81 (95% CI: 0,72; 0,91), NNT = 9 (95% CI: 6; 19), p = 0,0003.

W przypadku **oceny AEs bez względu na stopień nasilenia** wśród chorych stosujących wcześniej docetaksel odnotowano, że istotnie rzadziej podczas terapii Ra-223 w odniesieniu do PBO występują **jakiekolwiek AEs**: RR = 0,97 (95% CI: 0,94; 1,00), NNT = 32 (95% CI: 17; 716), p = 0,0408 oraz **ból kości**: RR = 0,79 (95% CI: 0,68; 0,91), NNT = 7 (95% CI: 5; 18), p = 0,0009. Z kolei znamienne częściej obserwowano **leukopenię** (RR = 10,35 [95% CI: 1,40; 76,29], NNH = 19 [95% CI: 13; 37], p = 0,0219), **neutropenię** (RR = 5,91 [95% CI: 1,41; 24,73], NNH = 18 [95% CI: 12; 39], p = 0,0149), **trombocytopenię** (RR = 2,01 [95% CI: 1,13; 3,58], NNH = 14 [95% CI: 8; 46], p = 0,0181) i **wymioty** (RR = 1,70 [95% CI: 1,12; 2,58], NNH = 11

[95% CI: 6; 34], $p = 0,0120$). Natomiast u pacjentów bez wcześniejszej terapii docetakselem tylko w przypadku **biegunki** różnice między grupami były znamienne statystycznie na niekorzyść Ra-223, RR = 2,26 (95% CI: 1,35; 3,80), NNH = 7 (95% CI: 5; 15), $p = 0,0021$.

Biorąc pod uwagę **AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia**, jedynie ryzyko pojawienia się **trombocytopenii** było istotnie, ponad trzykrotnie większe u chorych otrzymujących Ra-223 w stosunku do placebo – RR = 3,26 (95% CI: 1,40; 7,62); NNH = 23 (95% CI: 15; 51), $p = 0,0063$.

Tylko w przypadku chorych leczonych wcześniej docetakselem **trombocytopenia w 3 lub 4 stopnia nasilenia** była znamienne częstsza w grupie Ra-223: RR = 3,06 (95% CI: 1,21; 7,72), NNH = 17 (95% CI: 11; 48), $p = 0,0182$, natomiast **bóle kości w 3 lub 4 stopnia nasilenia** istotnie rzadsze: RR = 0,69 (95% CI: 0,51; 0,93), NNT = 11 (95% CI: 6; 67), $p = 0,0151$. W pozostałych przypadkach różnice nie były znamienne statystycznie.

Ani w analizie podstawowej, ani w analizie zaktualizowanej nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie poszczególnych AEs prowadzących do zgonu między Ra-223 w odniesieniu do PBO w populacji ogólnej próby. Tylko dla podgrupy chorych wcześniej otrzymujących docetaksel odnotowano istotne różnice między Ra-223, a PBO – ryzyko wystąpienia **jakichkolwiek AEs prowadzących do zgonu** było o 35% niższe dla terapii radiofarmaceutyku, RR = 0,65 (95% CI: 0,44; 0,96), NNT = 14 (95% CI: 7; 296), $p = 0,0301$.

Wśród ciężkich AEs odnotowano, że w podgrupie chorych leczonych wcześniej docetakselem podczas terapii Ra-223 istotnie rzadziej odnotowano **ból kości**, RR = 0,57 (95% CI: 0,37; 0,87), NNT = 12 (95% CI: 7; 64), $p = 0,0096$, a w podgrupie pacjentów bez docetakselu znamienne niższe było ryzyko **zatorowości płucnej**, RR = 0,04 (95% CI: 0,00; 0,70), NNT = 22 (95% CI: 12; 117), $p = 0,0275$.

Badacze zaznaczyli też, że wśród chorych wcześniej leczonych docetakselem odsetek zdarzeń niepożądanych był wyższy niż w podgrupie pacjentów bez takiego wcześniejszego leczenia, zarówno w grupie Ra-223, jak i grupie kontrolnej. Wskazano, że wcześniejsze stosowanie docetakselu wydaje się nie mieć wpływu na częstość występowania niehematologicznych AEs.

Spośród 901 pacjentów ocenianych wyjściowo w analizie bezpieczeństwa do **3-letniego, wydłużonego okresu obserwacji**, weszło 572 chorych – 405 z grupy Ra-223 i 167 z grupy PBO. Podczas jej trwania ocenie poddano AEs uznane za związane z terapią. Nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi interwencjami.

W publikacji *Parker 2018* podano, że w czasie leczenia **zgon** stwierdzono u 111/600 (19%) pacjentów z grupy Ra-223 i 78/301 (26%) chorych – różnice między analizowanymi grupami były istotne na korzyść Ra-223, RR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,92), NNT = 14 (95% CI: 8; 64), p = 0,0094. Dwa z nich w grupie Ra-223 uznano za prawdopodobnie związane z prowadzonym leczeniem. Zgony prawdopodobnie lub możliwe związane z prowadzoną terapią stwierdzono natomiast u 8 chorych z grupy Ra-223 i 1 pacjenta z grupy PBO. Dla żadnego z tych dwóch rodzajów zgonów różnice między grupami nie były znamienne.

Z kolei podczas długoterminowej analizy bezpieczeństwa – po 12 tygodniu od ostatniej iniekcji do 1 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa, od 1 do 2 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa oraz od 2 do 3 roku długoterminowej analizy bezpieczeństwa – nie stwierdzono znamienych różnic w częstości zgonów między Ra-223, a PBO. Zgon dwóch pacjentów z grupy Ra-223 został uznany za związany z prowadzonym leczeniem.

Ra-223 versus chemioterapia (DOC_{q3w} lub CAB) – porównanie pośrednie metodą Buchera

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania kliniczne, które pozwoliły na przeprowadzenie podwójnego porównania pośredniego metodą Buchera umożliwiającego zestawienie Ra-223 z DOC_{q3w}: *ALSYMPCA* (porównanie Ra-223 vs PBO, obu stosowanych z BSC, w tym terapię glikokortykosteroidami; wykorzystano publikacje *Parker 2013*, *Hoskin 2014* i *Parker 2018*), *TIPC* (porównanie DOC_{qw}+P vs P; wykorzystano publikacje *Fosså 2007* i *Fosså 2008*) i *TAX 327* (porównanie DOC_{q3w}+P vs DOC_{qw}+P; wykorzystano publikację *Tannock 2004*).

Ogółem, w analizowanych próbach uwzględniono pacjentów z histologicznie lub cytologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, u których występowała ściśle określona progresja choroby. W badaniu *ALSYMPCA* wymagano występowania co najmniej dwóch przerzutów do kości, z jednoczesnym brakiem przerzutów do narządów trzewnych. Dwa pozostałe badania są w tym zakresie mniej restrykcyjne, gdyż w obu u pacjentów konieczne było tylko stwierdzenie obecności przerzutów odległych (przerzuty do kości odnotowano u 88% pacjentów z badania *TIPC* i 91% chorych z próby *TAX327*, a przerzuty do narządów trzewnych u odpowiednio u 8% i 23% pacjentów). W obu tych próbach niedopuszczona była także terapia ogólnoustrojowa (w badaniu *TIPC* zdefiniowana jako stosowana w leczeniu mCRPC, a w próbie *TAX327* jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny). Odmienne w próbie *ALSYMCA* chorzy musieli być przeleczeni docetakselem bądź musieli u nich występować

stan zdrowia niepozwalający na terapię docetakselem lub odmowa takiego leczenia bądź brak dostępności do tej terapii (tą drugą podgrupę stanowiło 43% pacjentów całej populacji tej próby).

W ramach porównania pośredniego skuteczności klinicznej Ra-223 z DOC_{q3w} przedstawiono jedynie wyniki dla OS, w oparciu o metaanalizę sieciową przeprowadzoną we włączonym do raportu przeglądzie systematycznym *McCool 2018* (w publikacjach do badania *TIPC* nie zaprezentowano liczbowych wartości hazardów względnych dla OS i PFS, a wykresy Kaplan-Meiera prezentujące te dane w postaci graficznej nie umożliwiły obliczenia HR z odpowiednią precyzją i wykonanie analizy własnej). Ze względu na brak odpowiednich danych nie było też możliwe pośrednie porównanie odnośnie PFS i odpowiedzi PSA. Z kolei w ocenie bezpieczeństwa poszukiwano punktów końcowych oceniających poszczególne AEs powtarzające się we wszystkich trzech uwzględnionych w porównaniu pośrednim próbach (*ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX327*). Analizę bezpieczeństwa zaplanowano dla najnowszych danych z najdłuższego okresu obserwacji. Informacje takie dotyczyły tylko neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunki, zmęczenia i nudności. Pierwsze porównanie pośrednie (Ra-223 z DOC_{qw} wykonano przez wspólny komparator (PBO/BSC[GCS]) i wykorzystano w nim dane z dwóch badań: *ALSYMPCA*, porównującego Ra-223 vs PBO (w obu grupach pacjenci otrzymywali także najlepszą dostępną opiekę, w tym glikokortykosteroidy [GCS]) i *TIPC*, zestawiającego $DOC_{qw}+P$ vs P. Następnie pozyskany wynik porównania pośredniego zestawiano w kolejnym klasycznym porównaniu pośrednim, wykorzystując dane z próby *TAX327* (bezpośrednie porównanie $DOC_{q3w}+P$ vs $DOC_{qw}+P$), poprzez wspólny komparator $DOC_{qw}+P$. Analizę przeprowadzono zarówno dla populacji ogólnej włączonych badań (wszystkie ww. zdarzenia niepożądane), jak i podgrupy pacjentów bez wcześniejszej terapii docetakselem z badania *ALSYMPCA*, która była bardziej zgodna z populacjami ogólnymi prób *TIPC* i *TAX327*, w których chorzy nie mogli otrzymywać wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, którą w badaniu *TIPC* zdefiniowano jako stosowaną w leczeniu mCRPC, a w próbie *TAX327* jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny (bez danych dla duszności, objęła dane z podstawowej analizy z badania *ALSYMPCA*).

Odnosnie możliwości porównania z kabazytakselem (stosowanego po docetakselu) nie odnaleziono badań umożliwiających stworzenie sieci zależności przez wspólny komparator. Rozważano natomiast możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z podobnymi założeniami metodycznymi jak we włączonych i opisanych w niniejszym raporcie w ramach badań wtórnych przeglądach systematycznych *Tassinari 2018* i *Chen 2021*, z użyciem prób *ALSYMPCA* i *TROPIC*. Okazało się jednak, że konieczne byłoby celem porównania pośredniego i stworzenia wspólnego komparatora przyjęcia założenia o równoważności PBO i mitoksantronu, co wiąże się z dalszymi dużymi ograniczeniami wiarygodności wyników

takich analiz (dodatkowo uwzględniając inne istotne ograniczenia związane z heterogenicznością populacji, obecnością i liczbą przerzutów kostnych, trzewnych itd.). Z tego względu zrezygnowano z własnych obliczeń i wykonywania takiego porównania przy konieczności przyjęcia tak ogólnych założeń (natomiast wyniki obliczeń *Tassinari 2018* i *Chen 2021* przedstawiono w opisie badań wtórnych).

Skuteczność kliniczna

Przeżycie całkowite (OS). Wynik przeprowadzonej w publikacji *McCool 2018* metaanalizy sieciowej wskazuje liczbowo na korzyści wynikające z zastosowania Ra-223 w odniesieniu do DOC_{q3w} w zakresie OS, jednak nie osiągnął on znamienności statystycznej, HR = 0,91 (95% CI: 0,68; 1,22).

Bezpieczeństwo

Dla populacji ogólnych włączonych badań, pomimo różnic liczbowo wskazujących na korzystniejszy profil bezpieczeństwa Ra-223, w żadnym porównaniu wyniki nie przekroczyły progu znamienności statystycznej między Ra-223, a DOC_{q3w} w ocenie ryzyka występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia (RR = 0,047 [95% CI: 0,002; 1,480]), trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia (RR = 0,513 [95% CI: 0,004; 73,889]), duszności (RR = 0,32 [95% CI: 0,01; 8,09]), biegunki (RR = 0,18 [95% CI: 0,01; 3,28]) i zmęczenia (RR = 0,079 [95% CI: 0,005; 1,391]). Natomiast analiza wykonana z wykorzystaniem danych z podgrupy pacjentów bez wcześniejszej terapii docetaksem z badania *ALSYMPCA*, która była bardziej zgodna z populacjami ogólnymi prób *TIPC* i *TAX327*, w których chorzy nie mogli otrzymywać wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, wykazano, że ryzyko wystąpienia neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do docetakselu podawanego raz na 3 tygodnie było znamienne, o około 98,5% niższe, RR = 0,0149 (95% CI: 0,0003; 0,7525).

Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC – badanie obserwacyjne *Caffo 2021*

W wyniku wykonanego przeglądu systematycznego odnaleziono jedno retrospektywne badanie obserwacyjne *Caffo 2021*, w którym porównano dwie sekwencje leczenia mCRPC – w jednej z nich, poza lekami przedłużającymi życie (*life-prolonging agents* [LPAs]: abirateronem, enzalutamidem i kabazytaksem), stosowanymi po I-liniowym docetakselu, pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia otrzymywali Ra-223 (Ra-223+), natomiast w drugiej u chorych nie zastosowano radiofarmaceutyku (Ra-223-). Większość

pacjentów otrzymała Ra-223 w 3 linii leczenia (53,8%) i to w sekwencji po chemioterapii i NHA (81%). Celem próby była zbadanie czy obecność Ra-223 w sekwencji leczenia mCRPC ma wpływ na przeżycie całkowite pacjentów. Mediana okresu obserwacji wyniosła 35 miesięcy, chorzy byli poddani terapii między czerwcem 2007 r., a listopadem 2017 r. Liczebność kohort włączonych do analizy w badaniu *Caffo 2021* wynosiła 78 pacjentów w grupie Ra-223+ i 186 chorych w grupie Ra-223-. Ogółem charakterystyki wyjściowe były zbliżone między tymi grupami. Tylko w przypadku oceny stężenia PSA odnotowano istotne statystycznie różnice między grupami – w grupie pełnej sekwencji leczenia mCRPC jego mediana wynosiła 26,7, a w grupie bez radiofarmaceutyku 97 ng/dl.

Skuteczność praktyczna

Przeżycie całkowite (OS) od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy zgon odnotowano u 185 pacjentów – 47 w grupie Ra-223+ i 138 w grupie Ra-223-. Mediana skumulowanego OS od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC wyniosła 37,8 miesiąca – w grupie Ra-223+ wynosiła 40,6 miesiąca, a w grupie Ra-223- 36,2 miesiąca. Analiza jednoczynnikowa wskazywała, że zastosowanie Ra-223 w ścieżce terapeutycznej mCRPC wiąże się z wydłużeniem przeżycia całkowitego, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej: HR = 0,73 (95% CI: 0,52; 1,03), p = 0,08.

Ra-223 vs standardowe leczenie bez Ra-223 (w większości chemioterapia) – badanie IV fazy, z grupą kontrolną, bez randomizacji (*PRECISE*)

Do przeglądu włączono 1 badanie bez randomizacji, pozwalające na porównywanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii Ra-223 w porównaniu do standardowego leczenia mCRPC bez Ra-223, które stanowiła w większości chemioterapia – badanie *PRECISE*. Było to retrospektywne badanie obserwacyjne IV fazy przeprowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, prezentujące postmarketingową poszerzoną ocenę bezpieczeństwa (PASS). W badaniu porównywano efekt leczenia Ra-223 w monoterapii ze standardową terapią systemową mCRPC stosowanymi w liniach leczenia od pierwszej do czwartej. Do leczenia systemowego stosowanego u pacjentów w grupie kontrolnej (SoC) należały: chemioterapia taksanami (DOC, CAB), leki hormonalne nowej generacji (AA, ENZ) oraz leki rzadziej stosowane w praktyce klinicznej w terapii mCRPC, określone łącznie jako „inne”, których większość stanowiły chemioterapeutyki.

Pacjentów podzielono na kohorty wyróżnione w zależności od ocenianej linii leczenia (od pierwszej do czwartej). Wśród chorych otrzymujących leczenie trzeciej oraz czwartej linii, większość pacjentów w grupach kontrolnych jako leczenie standardowe stosowała chemioterapię, w podgrupie otrzymującej leczenie 3. linii było to 61,0%, a w podgrupie otrzymującej leczenie 4. linii – 80,0%. W związku z powyższym na potrzeby analizy własnej ekstrahowano wyłącznie dane dla podgrup pacjentów leczonych w 3. lub 4. linii, pozwalające na przeprowadzenie porównania Ra-223 vs SoC, w większości chemioterapia.

Średni wiek chorych w analizowanych podgrupach wynosił od 70 do 73. Zgodnie z kryteriami włączenia, wszyscy pacjenci powinni mieć przerzuty do kości, a przerzuty do narządów wewnętrznych odnotowano u 5,0% pacjentów leczonych Ra-223 w 3./4. linii oraz u 28,9% pacjentów otrzymujących SoC. Większość pacjentów otrzymała wcześniej docetaksel (Ra-223 vs SoC: 74,9% vs 74,8%) i/lub leki hormonalne nowej generacji w przynajmniej jednej linii leczenia, autorzy podali odsetki pacjentów leczonych wcześniej AA (Ra-223 vs SoC: 54,9% vs 58,9%) i/lub ENZ (Ra-223 vs SoC: 59,0% vs 64,5%).

Skuteczność

36-miesięczna **śmiertelność całkowita** wynosiła 86% w grupie pacjentów leczonych Ra-223 jako 3. lub 4. linia terapii mCRPC oraz 100% w grupie otrzymującej SoC. W analizowanym okresie odnotowano o 14 p.p. mniejszą śmiertelność całkowitą w grupie interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej, zaobserwowane różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie, HR = 0,72 (95% CI: 0,41; 1,19).

Zdecydowana większość zgonów odnotowanych w okresie obserwacji została zaklasyfikowana jako zgony z powodu raka gruczołu krokowego (95% zgonów pacjentów otrzymujących Ra-223 jako leczenie 3. lub 4. linii oraz 98% zgonów chorych leczonych SoC w 3. lub 4. linii). 36-miesięczna **śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego** wynosiła 83% w grupie interwencji (Ra-223) i 100% w grupie kontrolnej. Odnotowano o 17 p.p. mniejszą śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego podczas leczenia Ra-223 w porównaniu do SoC, różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie, HR = 0.72 (95% CI: 0.42; 1.20).

Bezpieczeństwo

Złamania kości wymagające hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego odnotowano u 22 chorych otrzymujących Ra-223 w trzeciej lub czwartej linii leczenia mCRPC (3. linia: n = 16, 4. linia: n = 10) oraz u jednego pacjenta otrzymującego SoC jako leczenie trzeciej linii. Z uwagi na małą liczbę odnotowanych

zdarzeń niemożliwe było przeprowadzenie wiarygodnego porównania 36-miesięcznego ryzyka wystąpienia złamań kości pomiędzy grupami Ra-223 vs SoC (wszystkie oceniane parametry statystyczne były nieoznaczalne).

Ra-223 po NHA versus CTH po NHA (porównanie sekwencji) – badanie obserwacyjne *Bjartell 2022*

W badaniu *Bjartell 2022* wyodrębniono równoległe kohorty pacjentów leczonych w pierwszej linii mCRPC nowoczesną hormonoterapią, a następnie, w drugiej linii – Ra-223 (sekwencja NHA→Ra-223) oraz leczonych w pierwszej linii mCRPC nowoczesną hormonoterapią, a następnie, w drugiej linii – chemioterapią (NHA→CTH) i poddano ocenie praktyczną skuteczność leczenia całych wspomnianych sekwencji, tj. od momentu rozpoczęcia NHA. Badanie *Bjartell 2022* było prospektywnym, wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym na podstawie danych zgromadzonych w międzynarodowym (głównie – europejskim) rejestrze *Prostate Cancer Registry*. Celem badania było zwiększenie wiedzy na temat rzeczywistych ścieżek leczenia chorych z mCRPC.

Na podstawie sekwencji terapii 1 i 2 linii leczenia mCRPC pacjentów włączonych do badania podzielono na 7 kohort, wśród których kryteria włączenia do analizy własnej spełniły trzy, obejmujące pacjentów leczonych w poszukiwanych sekwencjach, tj. kohorta pacjentów leczonych w pierwszej linii octanem abirateronu, a w drugiej – Ra-223 (sekwencja NHA→Ra-223) oraz dwie kohorty pacjentów leczonych w sekwencji NHA→CTH: abirateron, a następnie docetaksel (AA→DOC) lub enzalutamid, a następnie docetaksel (ENZ→DOC). Kohorty AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC liczyły, odpowiednio, 27, 178 i 42 pacjentów. Spośród ocenionych w tym badaniu punktów końcowych do analizy własnej ekstrahowano wyłącznie wyniki obejmujące całą sekwencję leczenia (pominięto wyniki dotyczące efektywności wyłącznie leczenia 1 linii), tj. OS i PFS, oceniane od rozpoczęcia pierwszej linii leczonej mCRPC (PFS – do dnia progresji lub zgonu po rozpoczęciu drugiej terapii w analizowanej sekwencji) oraz przerwanie leczenia z powodu toksyczności. Mediana okresu obserwacji, podana dla populacji chorych leczonych w 1. linii AA, ENZ lub DOC, wyniosła 18,6 miesiąca. Badanie nie miało na celu dokonywania porównań pomiędzy kohortami pacjentów leczonych w poszczególnych sekwencjach, w związku z czym autorzy badania nie stosowali żadnych metod statystycznych korygujących potencjalne wyjściowe różnice pomiędzy kohortami; nie przeprowadzono statystycznego porównania kohort.

Skuteczność praktyczna

Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii było liczbowo zbliżone w obserwowanych kohortach leczonych w drugiej linii Ra-223 lub docetakselem, po wcześniejszej NHA. Mediana OS pacjentów leczonych w sekwencji AA→Ra-223 wyniosła 29,0 (95% CI: 17,1; nd.) miesięcy, a w kohortach leczonych w sekwencjach AA→DOC i ENZ→DOC – odpowiednio 27,0 (95% CI: 22,1; 28,9) i 28,1 (95% CI: 20,0; nd.) miesiąca.

Przeżycie bez progresji od rozpoczęcia leczenia 1 linii (do progresji lub zgonu po rozpoczęciu leczenia drugiej linii) także było zbliżone w analizowanych kohortach. Mediana PFS pacjentów leczonych w sekwencji AA→Ra-223 wyniosła 16,5 (95% CI: 12,6; 23,6) miesiąca, a w kohortach leczonych w sekwencjach AA→DOC i ENZ→DOC – odpowiednio 15,9 (95% CI: 14,4; 17,6) i 16,9 (95% CI: 13,9; 18,0) miesiąca.

Bezpieczeństwo

Przerwanie leczenia z powodu toksyczności notowano ze zbliżoną częstością w odniesieniu do zastosowanych w omawianych kohortach terapii pierwszych linii od 2,4% u leczonych ENZ do 3,7% i 4,5% u leczonych AA, odpowiednio w sekwencjach ENZ→DOC, AA→Ra-223 i AA→DOC. Częstość przerywania leczenia z powodu toksyczności Ra223, zastosowanego w drugiej linii leczenia, po AA, nie odbiegała od częstości przerywania leczenia NHA w 1. linii – leczenie Ra-223 z analizowanego powodu przerwało 4,3% chorych w kohorcie AA→Ra-223. W kohortach leczonych w 2. linii CTH odsetki pacjentów, którzy przegrali leczenie DOC z powodu toksyczności były wyraźnie wyższe – 18,4% i 13,9%, odpowiednio w kohortach AA→DOC i ENZ→DOC.

14 Dyskusja

W Polsce, wśród wszystkich chorób nowotworowych dotyczących polskich mężczyzn rak prostaty wyróżnia się największą dynamiką wzrostu zachorowalności przy jednoczesnym wzroście śmiertelności. Ponadto, spośród wszystkich pacjentów z mCRPC, chorzy z przerzutami do kości obarczeni są złym rokowaniem, jak również zwiększoną uciążliwością całego spektrum objawów w tym nasilonych dolegliwości bólowych wpływających na pogorszenie jakości ich życia oraz zwiększoną w porównaniu do innych grup pacjentów z PC śmiertelnością. Dodatkowym czynnikiem, wpływającym bezpośrednio na pogorszenie jakości życia tych pacjentów jest stosowane leczenie: kastracja chirurgiczna lub podawanie leków hormonalnych, co prowadzi do oczekiwanego obniżenia stężenia androgenów, jednak wiąże się z wystąpieniem działania niepożądanego, jakim jest obniżenie gęstości mineralnej kości. Skutkuje to obniżeniem jakości życia w wyniku występujących bólów kostnych, patologicznych złamań kości (kompresyjne złamania trzonów kręgow) oraz procesu osteoporozy, hiperkalcemii i zmniejszania masy kostnej. Zarówno przebieg choroby głównej, jak i przerzutów związany jest z silnymi dolegliwościami bólowymi, które odczuwają pacjenci. Powoduje to konieczność włączenia dodatkowych leków do terapii – leków przeciwbólowych (APD Xofigo 2024).

W warunkach polskich na poszczególnych etapach leczenia raka gruczołu krokowego (również przed rozwojem oporności na kastrację) finansowane są w ramach programu lekowego i katalogu chemioterapii liczne NHA: w leczeniu mHSPC octan abirateronu, apalutamid; w leczeniu nmCRPC octan abirateronu, apalutamid, darolutamid, enzalutamid; w leczeniu mCRPC octan abirateronu, enzalutamid. Zgodnie z zasadami określonymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia nie dopuszcza się jednak możliwości sekwencyjnego zastosowania leczenia nowoczesnymi lekami hormonalnymi: zapisy obowiązującego programu lekowego wskazują, że w jego ramach finansuje się tylko jedną linię hormonoterapii lekiem nowej generacji, jedną linię chemioterapii (kabazytakselem po docetakselu), jedną linię terapii inhibitorem PARP; z kolei adnotacja dotycząca możliwości zastosowania octanu abirateronu w ramach katalogu chemioterapii stanowi, że lek ten może być zastosowany tylko w jednym z objętych refundacją wskazań, a leczenie nim nie może być zastosowane u pacjenta leczonego wcześniej innym NHA (apalutamidem, enzalutamidem, darolutamidem). W praktyce oznacza to, że u chorych leczonych NHA na etapie choroby mHSPC lub nmCRPC nie ma możliwości ponownego zastosowania leków z tej grupy na etapie leczenia mCRPC. W odniesieniu do możliwości zastosowania CTH należy również rozpatrzyć odmiennie formułowane warunki refundacyjne dla terapii docetakselu i kabazytakselu. W przypadku pierwszego z nich w Obwieszczeniu MZ nie zawarto ograniczeń dotyczących etapu leczenia PC, a więc chorzy

mogą, co jest zgodne z wytycznymi klinicznymi, otrzymać leczenie to na etapie leczenia przed mCRPC. Z kolei do rozpoczęcia leczenia kabazytakselem wymaga się by leczenie to prowadzić po wcześniejszym leczeniu docetakselem, jednak samo leczenie kabazytakselem jest refundowane wyłącznie dla chorych na mCRPC (*APD Xofigo 2024*).

W raporcie „Sytuacja pacjenta z rakiem prostaty. Aktualne wyzwania” eksperci kliniczni podkreślają potrzebę dalszej ewolucji programu lekowego oraz uelastycznienia zasad i kryteriów włączenia pacjentów do leczenia, które są często zero-jedynkowe, wykluczające część chorych, która mogłaby odnieść korzyść z terapii. Zwrócono ponadto uwagę, że coraz częściej rekomenduje się stosowanie skutecznego leczenia na jak najwcześniejszym etapie rozwoju choroby, nie czekając na jej progresję, co przekłada się często na lepsze rezultaty. Z tego względu jedną z kluczowych rekomendacji w zakresie poprawy opieki nad pacjentem sformułowanych przez klinicystów w ramach wspomnianego raportu była stała aktualizacja kryteriów włączania pacjentów do programu, w celu umożliwienia terapii chorym, którzy odniosą korzyści kliniczne z leczenia (*FWZ 2021, za: APD Xofigo 2024*). Eksperci kliniczni są zgodni, że w wyborze ścieżki leczenia dla chorych na mCRPC istotne znaczenie mają m.in. leczenie zastosowane na poprzednich etapach choroby, przed nabyciem oporności na kastrację oraz umiejscowienie i rozległość zmian (*APD Xofigo 2024*).

Do 1 listopada 2023 r. pacjenci z mCRPC i objawowymi przerzutami kostnymi, bez przerzutów trzewnych mieli dostęp do leczenia tym radioizotopem wyłącznie w przypadku uprzedniego zastosowania co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż ADT czyli CTH i NHA) lub u chorych, u których niemożliwe było (udokumentowane medycznie) zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (NHA lub CTH). Po tej dacie leczenie Ra-223 zostało uniemożliwione, z wyjątkiem chorych którzy rozpoczęli terapię lekiem Xofigo w programie lekowym B.56. na zasadach opisanych w art. 37b ustawy o refundacji. Pilną, niezaspokojoną potrzebą kliniczną jest zatem ponowne udostępnienie chorym możliwości leczenia Ra-223 w polskich warunkach. Ponadto w oparciu o dostępne dane z analiz w podgrupach/badań rzeczywistej praktyki klinicznej oraz opinie ankietowanych ekspertów klinicznych właściwe jest udostępnienie terapii Ra-223 szerszej grupie pacjentów, na wcześniejszych liniach leczenia mCRPC, niż wynikające z obowiązujących wcześniej kryteriów refundacyjnych (*APD Xofigo 2024*).

Do przeprowadzonego przeglądu systematycznego włączono 1 badanie RCT (ALSYMPCA) oraz 3 badania bez randomizacji (porównania równoległych kohort), oceniające efektywność kliniczną lub praktyczną

wnioskowanej terapii Ra-223 względem właściwych komparatorów. Przeprowadzono także porównanie pośrednie oparte na badaniach RCT.

Badanie z randomizacją *ALSYMPCA* wskazuje na znamienne wyższą skuteczność kliniczną Ra-223 w stosunku do stosowania wyłącznie BSC (+placebo). Analizowany lek zmniejsza istotnie: o 30% ryzyko wystąpienia zgonu i o 34% ryzyko pojawienia się objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym. Co ważne istotna redukcja hazardu względnego dotyczyła też dwóch składowych tego punktu końcowego, tzn. konieczności użycie napromienienia z pól zewnętrznych w celu złagodzenia objawów ze strony układu kostnego i ucisku rdzenia kręgowego. Ponadto Ra-223 istotnie wydłużał czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej, czas do progresji PSA oraz czas do pierwszego użycia opioidów. Znamienne mniejszy odsetek pacjentów stosujących radiofarmaceutyk wymagał także hospitalizacji, a w przypadku chorych jej poddanych była ona istotnie krótsza podczas terapii Ra-223. U pacjentów otrzymujących Ra-223 znamienne częściej występowała klinicznie istotna poprawa jakości życia, wyrażona zarówno w większym odsetku chorych z minimalną różnicą istotną klinicznie wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P (w tym większości jego podskali), jak i znamiennej redukcji wartości tych kwestionariuszy. Profil bezpieczeństwa Ra-223 był dobry, wykazano nawet, że ryzyko pojawienia się jakichkolwiek TEAEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych i AEs prowadzących do zgonu było istotnie niższe podczas jego stosowania. W ramach oceny zdarzeń niepożądanych bez względu na stopień nasilenia zaobserwowano znamienne więcej przypadków hematologicznych AEs – trombocytopenii i neutropenii. W uaktualnionej ocenie bezpieczeństwa wykazano, że z kolei wśród niehematologicznych zdarzeń niepożądanych istotnie częściej podczas terapii Ra-223 występują biegunka i wymioty, a znamienne rzadziej ucisk rdzenia kręgowego i ból kości. W ocenie AEs 3 lub 4 stopnia nasilenia istotnie większe ryzyko podczas terapii Ra-223 dotyczyło trombocytopenii. Odnotowane zdarzenia niepożądane na niekorzyść Ra-223 nie przyczyniały się jednak do przedwczesnego zakończenia leczenia w ramach badania – nie stwierdzono znamienych różnic między radiofarmaceutykiem, a placebo w ryzyku przerwania terapii z powodu AEs. Nie stwierdzono istotnych różnic między wyróżnionymi grupami w ocenie AEs prowadzących do zgonu, a częstość zgonów podczas trwania terapii Ra-223 była znamienne niższa w porównaniu do grupy kontrolnej.

Przeprowadzone podwójne porównanie pośrednie metodą Buchera nie wykazało znamienych różnic w ocenie bezpieczeństwa między Ra-223, a DOC_{q3w} (dotyczyło to oceny neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia, biegunki, zmęczenia i nudności w populacji ogólnej uwzględnionych prób). Natomiast analiza wykonana z wykorzystaniem danych z podgrupy pacjentów

bez wcześniejszej terapii docetakselem z badania *ALSYMPCA*, która była bardziej zgodna z populacjami ogólnymi prób *TIPC* i *TAX327* wykazała, że ryzyko wystąpienia neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia podczas terapii Ra-223 w porównaniu do DOC_{q3w} jest znamienne o około 98,5% niższe. Samodzielne wykonanie porównania pośredniego w zakresie oceny OS było utrudnione z uwagi na ograniczone wyniki badania *TIPC* (prezentacja danych tylko na nieprecyzyjnych wykresach) oraz konieczność z tego względu wykorzystania wyniku porównania $\text{DOC}_{\text{qw}+\text{P}}$ vs P z przeglądu systematycznego *McCool 2018*, co jednak także było obarczone błędem z uwagi na to, że na rezultat ten ma już wpływ uwzględnienie badania *TAX327*, które trzeba by było ponownie wykorzystać do obliczeń metodą Buchera, wykorzystując wynik bezpośredniego porównania $\text{DOC}_{\text{q3w}+\text{P}}$ vs $\text{DOC}_{\text{qw}+\text{P}}$. Z tego względu w ocenie OS jako rezultat przyjęto wynik metaanalizy sieciowej *McCool 2018*, który wskazywał na liczbową, ale nie istotną statystycznie przewagę Ra-223 nad DOC_{q3w} . Ponadto zastanawiano się nad możliwością przeprowadzenia podobnego porównania pośredniego, co w przeglądach systematycznych *Tassinari 2018* i *Chen 2021*, z użyciem badań *ALSYMPCA* i *TROPIC*, w celu zestawienia Ra-223 i kabazytakselu, jednak okazało się, że konieczne byłoby wtedy obranie jako wspólnego komparatora grupy, w której przyjęto by równoważność PBO i mitoksantronu, co wydaje się założeniem nieprawidłowym.

Ograniczeniem RCT *ALSYMPCA*, jak i opartego na badaniach z randomizacją porównania pośredniego Ra-223 vs DOC, jest przeprowadzenie dostępnych badań RCT w populacjach chorych z mCRPC, których wcześniejsze leczenie poprzedzało rejestrację i upowszechnienie stosowania w praktyce klinicznej nowoczesnej hormonoterapii. Pacjenci kwalifikowani do uwzględnionych RCT byli uprzednio leczeni „klasyczną” hormonoterapią w postaci leków antyandrogenowych (kontynuowaną w stadium mCRPC), nie mogli jednak spełnić kryterium progresji po uprzednim zastosowaniu NHA, obecnego w zapisach wnioskowanego programu lekowego – ponieważ leczenie takie nie było jeszcze dostępne w okresie rekrutacji do wspomnianych prób klinicznych. Wspomnianą lukę w istniejących dowodach naukowych wypełniają badania bez randomizacji, przeprowadzone po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Xofigo, w których całość lub zdecydowana większość (>90%) pacjentów, w całej populacji badania lub wyodrębnionej podgrupie, otrzymywała leczenie Ra-223 po zastosowaniu nowoczesnej hormonoterapii (NHA) w jednej z wcześniejszych linii leczenia. Wyniki wspomnianych badań, pomimo pewnych ograniczeń, są spójne i potwierdzają efektywność kliniczną wnioskowanej terapii Ra-223 w rzeczywistej praktyce klinicznej. W badaniu obserwacyjnym *Caffo 2021* zastosowanie Ra-223 w sekwencji terapii wydłużających życie, w porównaniu ze ścieżką leczenia nieuwzględniającą Ra-223, oszacowane HR zgonu było bardzo zbliżone do uzyskanego w RCT *ALSYMPCA*, również wskazując na ok. 30% zmniejszenie ryzyka zgonu u chorych leczonych Ra-223 (HR = 0,73), jakkolwiek, przy niższych liczebnościach porównywanych grup

w porównaniu z RCT, wynik ten nie osiągnął istotności statystycznej. Bardzo zbliżony wynik uzyskano w postmarketingowym badaniu IV fazy *PRECISE* – u chorych leczonych w 3 lub 4 linii Ra-223 całkowita śmiertelność była o ok. 30% niższa (HR = 0,72) niż w grupie kontrolnej chorych otrzymujących inną, stosowaną w rzeczywistej praktyce, standardową terapię (w większości CTH), przy braku istotności statystycznej tego wyniku (ale i mniejszych liczebnościach grup, niż w RCT *ALSYMPCA*). Z kolei interpretacja wyników trzeciego z uwzględnionych badań obserwacyjnych (*Bjartell 2022*) jest trudna, z uwagi na brak intencji porównywania poszczególnych sekwencji – w związku z czym nie wykonano statystyk porównawczych z korektą różnic wyjściowych. Medialne wartości OS i PFS w tym w kohorcie leczonej Ra-223 po CTH (octanie abirateronu) były zbliżone do obserwowanych u pacjentów leczonych po wcześniejszej NHA docetakselem (przy znaczących różnicach w wyjściowych charakterystykach pacjentów pomiędzy tymi kohortami), natomiast częstość przerywania leczenia drugoliniowego Ra-223 z powodu toksyczności pozostawała na poziomie notowanym w 1 linii leczenia u leczonych NHA, znacznie niższym, niż w leczeniu 2. linii docetakselem.

Przeprowadzona analiza kliniczna wskazuje zatem na efektywność kliniczną wnioskowanej terapii lekiem Xofigo we wnioskowanej populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości, w porównaniu z aktualną praktyką kliniczną. Jest to wniosek wyprowadzony z wiarygodnego badania z randomizacją, potwierdzony w badaniach przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Aktualna sytuacja, w której wydłużająca życie terapia radioizotopowa dichlorkiem radu-223 (Ra-223; produkt leczniczy Xofigo) nie jest objęta refundacją postawiła pacjentów z bolesnymi przerzutami kostnymi mCRPC w bardzo złej sytuacji. Z uwagi na sekwencyjność i wieloliniowość leczenia mCRPC przywróceniu finansowania leczenia Ra-223 powinna towarzyszyć modyfikacja zapisów programu w sposób umożliwiający adekwatną personalizację ścieżki leczenia. W USA, decyzją FDA lek Xofigo jest wskazany do stosowania w leczeniu pacjentów z mCRPC, z objawowymi przerzutami kostnymi oraz bez obecnych przerzutów trzewnych (*FDA Xofigo 2019*), bez wskazywania na rodzaj stosowanego wcześniej leczenia. W ślad za tym wytyczne NCCN wyraźnie wskazują, że Xofigo może być stosowane w każdej linii mCRPC, nawet u pacjentów wcześniej nie leczonych NHA lub CHT (*NCCN 4.2023*). Podobnie pozostałe amerykańskie i europejskie towarzystwa jednoznacznie nie wskazują w jakiej linii mCRPC należy zastosować Xofigo (*ESMO 2020, ASCO-CCO 2014, AUA/SUO 2023*). Również dostępne dowody kliniczne wskazują, że możliwe jest zastosowanie Xofigo we wcześniejszej linii leczenia mCRPC (przed chemioterapią), co pozwala wdrożyć to leczenie celowane na przerzuty kostne jeszcze przed pogorszeniem stanu pacjenta i wystąpienia przerzutów trzewnych, a także podać pełne 6 cykli leczenia, co pozwala na maksymalizację efektów zdrowotnych i poprawę przeżycia (*Cheng 2019*). W takiej sekwencji chemioterapię można zastosować u pacjenta po

Xofigo (np. gdy pojawią się przerzuty trzewne), o ile nie doszło do rozwoju mielosupresji. Świadczy to istnieniu niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej zakresie możliwości udostępnienia polskim pacjentom terapii Ra-223 na wcześniejszym etapie leczenia, będącego jedyną terapią przerzutów kostnych o udowodnionym wpływie na przeżycie. Podobnie, wcześniejsze zastosowanie NHA (na etapie nmCRPC) nie powinno blokować ścieżki terapeutycznej z Ra-223 poprzez wymóg zastosowania NHA na etapie choroby przerzutowej, biorąc pod uwagę brak wskazań do sekwencyjnego stosowania NHA, w tym przypadku należy uznać spełnienie warunku braku uzasadnienia medycznego ponownego zastosowania NHA celem podania Ra-223. Na zasadność wcześniejszego umożliwienia leczenia Ra-223 wskazują również opinie czołowych polskich klinicystów, wskazujący na liczne korzyści z wcześniejszego wdrożenia leczenia tym radionuklidem – prof. Maciej Krzakowski podkreślał, że *„powinno odejść się od sztywnego trzymania się linii, w której pacjent może otrzymać Rad-223”*. Jak argumentowała prof. Jolanta Kunikowska *„generalnie pacjenci trafiają do leczenia dichlorkiem Radu-223 późno”*, co wsparła wypowiedź dr Bożeny Sikory-Krupy, która podkreślała, że *„często trafiają do nas pacjenci z bardzo zaawansowaną chorobą. Tacy pacjenci często nie odpowiadają na leczenie Radem-223 i nie otrzymują nawet pięciu podań leku. Pacjent odpowiednio wcześnie zakwalifikowany ma szansę na skuteczne leczenie i uzyskanie satysfakcjonującej odpowiedzi”* oraz opinia prof. Leszka Królickiego który stwierdził, że *„pacjenci z przerzutami kostnymi powinni mieć możliwość otrzymywania terapii dichlorkiem Radu-223 wcześniej”*. Dodatkowo prof. Paweł Wiechno wskazywał, że *„wszystkim zależy na tym, że jeśli pacjent był już narażony na nowoczesne leki hormonalne to jest kandydatem do Xofigo”*, a dr Bożena Sikora-Krupa argumentowała, że *„zdarzają się pacjenci po NHA z bólami w kościach więc u takich pacjentów większa korzyść wynikałaby z zastosowania radu-223 przed chemioterapią”* (za: APD Xofigo 2024). W odpowiedzi na niezaspokojone potrzeby pacjentów, biorąc pod uwagę powyższe opinie ekspertów, uzgodniony program lekowy zakłada przywrócenie możliwości finansowania leczenia Ra-223 u chorych w progresji po uprzednim zastosowaniu, z powodu przerzutowego raka gruczołu krokowego, hormonoterapii lekiem nowej generacji (nowe antyandrogeny lub octan abirateronu) i chemioterapii albo brakiem możliwości lub medycznego uzasadnienia do ich zastosowania. Dowody naukowe przedstawione w ramach prezentowanej analizy klinicznej potwierdzają zasadność refundacji wnioskowanej terapii w docelowej populacji pacjentów.

15 Ograniczenia

Ograniczenia przeprowadzonej analizy

Główne ograniczenia przeprowadzonej analizy stanowią ograniczenia wiarygodności zewnętrznej, odnoszące się przede wszystkim do charakterystyki pacjentów włączanych do badań pod względem wcześniejszego leczenia, otrzymywanego przed Ra-223 oraz braku dostępności badań z randomizacją porównujących terapię Ra-223 z dwoma spośród trzech refundowanych technologii opcjonalnych – docetakselem i kabazytakselem. Ograniczenia wiarygodności zewnętrznej oraz ograniczenia przeprowadzonego porównania pośredniego omówiono szczegółowo poniżej.

Ograniczenia wiarygodności zewnętrznej:

- Populacja jedynego odnalezionego badania z randomizacją, w którym Ra-223 porównano z właściwym komparatorem (*ALSYMPCA*, Ra-223 vs BSC) nie odpowiada jednemu z istotnych kryteriów włączenia do leczenia Ra-223 w przedmiotowym programie lekowym – konieczności wcześniejszego leczenia nowoczesną hormonoterapią (NHA). Taka charakterystyka próby wynika z sekwencji czasowej rozwoju i rejestracji poszczególnych, nowoczesnych terapii systemowych mCRPC. Pacjentów do badania *ALSYMPCA* kwalifikowano między czerwcem 2008 r., a lutym 2011 r., kiedy to hormonoterapia lekami nowej generacji nie była jeszcze dostępna (octan abirateronu został zarejestrowany przez FDA w 2011 r.), dlatego też w kryteriach włączenia nie uwzględniono konieczności wcześniejszego leczenia tymi substancjami. Z tych samych względów pacjentów przeleczonych NHA nie mogły objąć populacje badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim Ra-223 z chemioterapią docetakselem (*TIPC i TAX327*). Wcześniejsze terapie pacjentów włączonych do badań RCT była zgodna z wcześniejszą praktyką kliniczną, którą stanowiło leczenie jedyną wówczas dostępną, klasyczną hormonoterapią (ADT). Jednocześnie jednak do analizy klinicznej włączono 3 badania z wyodrębnionymi kohortami pacjentów leczonych Ra-223 vs leczonych chemioterapią lub otrzymujących szerzej rozumiane „leczenie standardowe” z istotnym udziałem chemioterapii), w których uwzględniano pacjentów leczonych Ra-223 w okresie porejestracyjnym, w rzeczywistej praktyce klinicznej, po wcześniejszej NHA. Wyniki i wnioski z badań przeprowadzonych w populacjach rzeczywistych, przeleczonych NHA, są spójne z wnioskami z badań z randomizacją.
- Populacja badań włączonych do porównania pośredniego z docetakselem (*TIPC i TAX327*) obejmowała pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych (ok. 10% w populacji badania *TIPC*

i ponad 20% w populacji badania TAX327) – których obecność obecnie wyklucza możliwość leczenia Ra-223. W publikacjach źródłowych poszukiwano wyników w podgrupach bez VM, jednak dane takie nie były dostępne. Pewien, niewielki udział pacjentów z VM odnotowywano również w kohortach pacjentów leczonych Ra-223 analizowanych w badaniach obserwacyjnych – co w tym przypadku jednak odzwierciedla niepełną zgodność populacji rzeczywistej z kryteriami rejestracyjnymi terapii i pozwala na realistyczne oszacowanie efektywności praktycznej, której należy oczekiwać w warunkach rzeczywistych.

- W przedmiotowym programie lekowym terapia Ra-223 może być stosowana u pacjentów, u których potwierdzono obecność co najmniej 6 przerzutów do kości (lekarz może podjąć decyzję o włączeniu tej terapii u pacjenta z liczbą przerzutów 4-5 tylko w szczególnych przypadkach). Wspomniane kryterium stanowi zawężenie względem wskazań rejestracyjnych, nieokreślających minimalnej liczby BM, jak również względem kryteriów włączenia do badania rejestracyjnego (*ALSYMPCA*), do którego kwalifikowano pacjentów z obecnością ≥ 2 BM. Niemniej w publikacji z badania RCT *ALSYMPCA* dostępny był wynik oceny OS w podgrupie chorych spełniających omawiane kryterium programu – wynik ten był wysoce spójny z rezultatem otrzymanym w populacji ITT badania (wartości HR wynoszące, odpowiednio, 0,68 i 0,70). Kryterium obecności ≥ 6 BM nie było stosowane w kryteriach włączenia do badań RCT uwzględnionych w porównaniu pośrednim (*TIPC i TAX327*), ani w badaniach obserwacyjnych; nie były również dostępne wyniki dla podgrup spełniających omawiane kryterium.
- Zarówno w programie lekowym, jak i zgodnie z rejestracją, terapia Ra-223 może być rozpoczynana u chorych z objawowymi BM, tj. z obecnością bólów kostnych. Obecności objawowych BM nie wymagano w populacjach badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim (*TIPC i TAX327*), ani w badaniach obserwacyjnych; niemniej w odniesieniu do badań obserwacyjnych należy spodziewać się, że analizowane w nich populacje leczone Ra-223 zasadniczo odpowiadały kryteriom rejestracyjnym leku Xofigo, a pewien udział pacjentów z bezobjawowymi BM odzwierciedla niepełną zgodność populacji rzeczywistej z kryteriami rejestracyjnymi terapii i pozwala na realistyczne oszacowanie efektywności praktycznej, której należy oczekiwać w warunkach rzeczywistych.

Ograniczenia porównania pośredniego:

- W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań z randomizacją umożliwiającą bezpośrednie porównanie Ra-223 z chemioterapią w postaci wybranych komparatorów, a więc DOC_{q3w} lub CAB – z tego względu rozważono możliwość przeprowadzenia

klasycznego porównania pośredniego między radiofarmaceutykiem, a wyżej wymienionymi rodzajami chemioterapii, którego wyniki są obarczone większą niepewnością niż porównanie bezpośrednie.

- W przypadku zestawienia Ra-223 vs kabazytakselem (stosowanego po docetakselu) nie odnaleziono badań umożliwiających stworzenie sieci zależności przez wspólny komparator. Rozważano natomiast możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego z podobnymi założeniami metodycznymi jak we włączonych i opisanych w niniejszym raporcie w ramach badań wtórnych przeglądach systematycznych *Tassinari 2018* i *Chen 2021*, z użyciem prób *ALSYMPCA* i *TROPIC*. Okazało się jednak, że konieczne byłoby celem porównania pośredniego i stworzenia wspólnego komparatora przyjęcia założenia o równoważności PBO i mitoksantronu, co wiąże się z dużymi ograniczeniami wiarygodności wyników takich analiz (dodatkowo uwzględniając inne istotne ograniczenia związane z heterogenicznością populacji, obecnością i liczbą przerzutów kostnych, trzewnych itd.). Z tego względu zrezygnowano z własnych obliczeń i wykonywania takiego porównania przy konieczności przyjęcia tak ogólnych założeń (natomiast wyniki obliczeń *Tassinari 2018* i *Chen 2021* przedstawiono w opisie badań wtórnych).
- Nie było możliwe wykonanie klasycznego porównania pośredniego między Ra-223 i DOC_{q3w} przy użyciu jednego wspólnego komparatora, z tego względu konieczne było wykonanie dwóch obliczeń metodą Buchera (najpierw w postaci Ra-223 vs DOC_{qw} , przez wspólny komparator w postaci grupy PBO/BSC[GCS], a następnie poprzez zestawienie wyniku tego pierwszego porównania pośredniego z rezultatami badania *TAX327*, w którym prezentowano porównanie DOC_{q3w} vs DOC_{qw} [w obu grupach pacjenci otrzymywali także prednizon]), dla których dostępne dane były mocno ograniczone, gdyż obejmowały jedynie kilka zdarzeń niepożądanych, a w jednym przypadku niezgodne były porównywalne stopnie nasilenia.
- W przypadku oceny skuteczności klinicznej w ramach porównania pośredniego Ra-223 vs DOC_{q3w} rozważono możliwość zestawienia danych dla OS, PFS i odpowiedzi biochemicznej – okazało się jednak, że w badaniu *TAX327* nie są dostępne dane dla analizy PFS, w publikacjach do badania *TIPC* nie zaprezentowano liczbowych wartości hazardów względnych dla OS i PFS, a wykresy Kaplan-Meiera prezentujące te dane w postaci graficznej nie umożliwiły obliczenia liczbowych wartości HR z odpowiednią precyzją oraz, że definicje odpowiedzi biochemicznej nie są zgodne między próbami *ALSYMPCA*, *TIPC* i *TAX327*. Następnie rozważono, czy jest możliwe wykonanie porównania pośredniego metodą Buchera z uwzględnieniem w zakresie OS danych z badań *ALSYMPCA* i *TAX327*, a w przypadku porównania DOC_{qw+P} vs *P* skorzystanie z wyniku

metaanalizy sieciowej przeglądu systematycznego *McCool 2018* (w którym wyróżniono grupę PBO/najlepszej dostępnej opieki/kortykosteroidów), jednak z uwagi na to, że na wynik ten ma już wpływ uwzględnienie badania *TAX327* w sieci stworzonej przez autorów publikacji *McCool 2018*, wykorzystanie go do obliczeń metodą Buchera, również biorąc pod uwagę wynik bezpośredniego porównania $DOC_{q3w}+P$ vs $DOC_{qw}+P$ z próby *TAX327*, byłoby obarczone błędem – dlatego też jako jedyny wynik porównania pośredniego Ra-223 vs DOC_{q3w} zaprezentowano rezultat dla OS podany we włączonym do niniejszego raportu przeglądzie systematycznym *McCool 2018*.

- Trzeba też zaznaczyć, że uwzględnione w porównaniu pośrednim próby *ALSYMPCA*, *TIPC* oraz *TAX327* różnią się pod względem kryteriów włączenia i charakterystyk wyjściowych, gdyż w pierwszym z nich wymagano występowania co najmniej dwóch przerzutów do kości, z jednoczesnym brakiem przerzutów do narządów trzewnych, a w dwóch pozostałych konieczne były tylko stwierdzenie obecności przerzutów odległych (przerzuty do kości odnotowano u 88% pacjentów z badania *TIPC* i 91% chorych z próby *TAX327*, a przerzuty do narządów trzewnych u odpowiednio u 8% i 23% pacjentów z tych badań), poza tym w badaniach *TIPC* i *TAX327* niedopuszczona była także terapia ogólnoustrojowa (w badaniu *TIPC* zdefiniowana jako stosowana w leczeniu mCRPC, a w próbie *TAX327* jako cytotoksyczna, z wyłączeniem estramustyny), natomiast w próbie *ALSYMPCA* chorzy musieli być przeleczeni docetakselem bądź musieli u nich występować stan zdrowia niepozwalający na terapię docetakselem lub odmowa takiego leczenia bądź brak dostępności do tej terapii (tą drugą podgrupę stanowiło 43% pacjentów całej populacji tej próby). Ponieważ w ramach oceny skuteczności klinicznej odstąpiono od obliczeń własnych i zaprezentowano jedynie wynik OS zestawienia Ra-223 vs DOC_{q3w} z publikacji *McCool 2018*, nie było możliwe dopasowanie danych pod względem wcześniejszego stosowania chemioterapii, odsetka chorych z przerzutami do kości bądź trzewnymi – takie informacje dotyczące wcześniejszego stosowania chemioterapii odnaleziono natomiast w próbie *ALSYMPCA* dla oceny zdarzeń niepożądanych i dlatego ocenę bezpieczeństwa w przeprowadzonym porównaniu pośrednim wykonano zarówno dla populacji ogólnej włączonych badań, jak i podgrupy pacjentów niestosujących wcześniej docetakselu z badania *ALSYMPCA*, która była bardziej zgodna z populacjami ogólnymi prób *TIPC* i *TAX327*, w których chorzy nie mogli otrzymywać wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej.

Ograniczenia odnalezionych badań

Ograniczenia badania ALSYMPCA:

- Odnaleziono jedno badanie z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, *ALSYMPCA*, które oceniało Ra-223 w odniesieniu do PBO, podawanego wspólnie z najlepszą opieką medyczną – badanie to było poprawnie zaprojektowaną próbą kliniczną o bardzo dobrej jakości i dużej liczbie analizowanych chorych; zaznaczyć przy tym trzeba, że włączano do niego pacjentów z ≥ 2 przerzutami do kości, ale możliwe było wyróżnienie wyników dla OS w podgrupie zgodnej z programem lekowym, czyli chorych z ≥ 6 przerzutami do kości (należy również pamiętać, że w wyjątkowych wypadkach lekarz może podjąć decyzję o rozpoczęciu terapii Ra-223 u pacjenta z mniejszą liczbą przerzutów [4-5], jeżeli cechy choroby przemawiają za dużą szansą korzystnego działania tej terapii po ocenie stanu kości [scyntygrafią czy pomiarem gęstości mineralnej kości] oraz ocenie ryzyka złamań); ponadto pacjentów do badania włączano między czerwcem 2008 r., a lutym 2011 r., kiedy to hormonoterapia lekami nowej generacji nie była jeszcze dostępna (octan abirateronu został zarejestrowany przez FDA w 2011 r.), dlatego też w kryteriach włączenia nie uwzględniono konieczności wcześniejszego leczenia tymi substancjami, a byli włączano po stwierdzeniu oporności na kastrację po obustronnej orchiektomii, lub w trakcie hormonalnej ablacji przy pomocy agonistów LHRH lub fosforanu poliestradiolu oraz po docetakselu lub braku możliwości zastosowania chemioterapii.
- Dawka stosowana w próbie *ALSYMPCA* to 50 kBq/kg masy ciała – jest to nieco inna dawka niż w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego Xofigo (*ChPL Xofigo 2023*), w której wynosi ona 55 kBq/kg masy ciała; różnica ta wynika z tego, że pierwotnie dopuszczono do stosowania Ra-223 w dawce 50 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach, jednak decyzją Komisji Europejskiej EMEA/H/C/2653/II/11 z dnia 8 września 2015 r. dokonano zmiany dopuszczalnego dawkowania na 55 kBq na kg masy ciała, podawane w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach – zmiana ta wynikała z konieczności dostosowania dawkowania leku Xofigo do zaktualizowanego standardu NIST (NIST SRM), wskazującego, że istnieje ok. 10% różnicy pomiędzy wartościami aktywności leku oznaczonymi wcześniej wg pierwotnej normalizacji opublikowanej w 2010 r. oraz po zastosowaniu nowej normy; jak wskazywano w komunikacie aktualizacja NIST SRM spowodowała liczbową zmianę oznaczonej aktywności Xofigo (tj. zmianę opisaną w ChPL dawki i radioaktywności w roztworze Xofigo), jednak bez wpływu na rzeczywistą ilość cząsteczek radioaktywnych podawanych pacjentowi; w związku

z powyższym opisana zmiana dawkowania z 50 kBq/kg masy ciała na 55 kBq/kg masy ciała nie powinna mieć wpływu na bezpieczeństwo ani skuteczność preparatu Xofigo (*NIST SRM Xofigo 2015*), a jako rozpatrywaną interwencję traktuje się lek Xofigo podawany w dawce 50 kBq/kg masy ciała lub 55 kBq/kg masy ciała, w odstępach 4-tygodniowych w 6 wstrzyknięciach.

- W badaniu *ALSYMPCA* po przeprowadzeniu założonej protokołem analizy *interim* po odnotowaniu 314 zgonów, nastąpiła decyzja o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z grupy placebo na leczenie Ra-223, przez co odnotowanie rzeczywistej wielkości wpływu Ra-223 na zmniejszenie śmiertelności jest utrudnione, a wyniki należy traktować jako konserwatywne.

Ograniczenia badania *Caffo 2021* (Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej sekwencji terapii mCRPC):

- Populacja badania była szersza niż docelowa populacja wnioskowanego programu lekowego. W kohorcie Ra-223+ mogli być prawdopodobnie ujęci pacjenci z ≥ 6 przerzutami do kości, ale nie podano informacji dotyczącej wyjściowej charakterystyki pacjentów pod względem liczby BM, zaznaczono tylko, że u wszystkich chorych w trakcie terapii radiofarmaceutykiem występowały przerzuty do kości. W obu grupach musieli też występować pacjenci spełniający kryteria braku innych przerzutów odległych, gdyż w publikacji podano, że w celu osiągnięcia większego stopnia zgodności między kohortami, z grupy Ra-223- wykluczono chorych z przerzutami do narządów trzewnych i/lub węzłów chłonnych.
- Autorzy próby *Caffo 2021* zaznaczyli także, że przedstawienie wyników dotyczących tylko pacjentów leczonych w 1 linii terapii mCRPC docetakselem może nie odzwierciedlać aktualnej praktyki klinicznej, ponieważ obecnie często NHA (enzalutamid i abirateron) są również stosowane jako 1 linia leczenia opisywanego schorzenia – wskazano jednak, że takie podejście, czyli analiza chorych, którzy otrzymali jako 1 linię leczenia tą samą terapię w postaci docetakselu, pozwoliło uniknąć potencjalnej stronniczości wyników; badacze zwrócili też uwagę, że retrospektywne zbierane dane nie obejmowały parametrów, o których wiadomo, że mogą wpływać na skuteczność terapii Ra-223, jednak wskazali, że celem badania nie była taka ocena, a jedynie ustalenie czy ten radiofarmaceutyk może być dodany do terapii stosowanych aktualnie w sekwencji leczenia mCRPC, a dodatkowo przeprowadzono ocenę wpływu innych znanych czynników prognostycznych OS.

Ograniczenia badania z grupą kontrolną, bez randomizacji, porównującego Ra-223 vs standardowe leczenie bez Ra-223 (w większości chemioterapia) – badanie *PRECISE*:

- Celem analizy własnej przeprowadzonej na podstawie wyników badania *PRECISE* było porównanie efektu terapii Ra-223 z chemioterapią w populacji docelowej, jednak możliwe było jedynie przybliżone porównanie Ra-223 vs CTH przeprowadzone na podstawie danych dla pacjentów z grupy interwencji leczonych Ra-223 oraz z grupy kontrolnej, w której pacjenci stosowali leczenie standardowe (SoC), które w większości stanowiła chemioterapia. Populację pacjentów włączonych do badania *PRECISE* podzielono na kohorty wyróżnione w zależności od ocenianej linii leczenia, w związku z czym możliwe było uwzględnienie w analizie własnej jedynie wybranych kohort, spełniających kryteria włączenia, które zapewniały, że jak najwięcej pacjentów w grupie kontrolnej jako leczenie standardowe stosowała chemioterapię. Do analizy włączono kohortę pacjentów otrzymujących leczenie 3. linii, gdzie 61,0% chorych w grupie kontrolnej stosowało CTH oraz kohortę pacjentów otrzymujących leczenie 4. linii, gdzie odsetek pacjentów w grupie kontrolnej stosujący CTH wynosił 80,0%).
- W badaniu ucinano obserwację pacjentów w grupie interwencji, którzy rozpoczęli stosowanie innego leczenia systemowego jednocześnie z Ra-223 (nie odnotowano takiego przypadku u żadnego pacjenta) oraz pacjentów w grupie kontrolnej, którzy rozpoczynali stosowanie Ra-223 jako kolejna linia leczenia (z tego powodu ucięto obserwację 14% chorych w analizowanych kohortach). Autorzy zwrócili uwagę na ryzyko wprowadzenia błędu selekcji związanego z wymienionymi przypadkami ucinania obserwacji odnotowanymi w grupie kontrolnej (możliwość występowania czynników zakłócających, mających związek zarówno z koniecznością zastosowania Ra-223 jako kolejna linia leczenia, jak i z występowaniem ocenianych punktów końcowych). W związku z tym, w celu zniesienia wpływu czynników zakłócających oraz błędu selekcji na uzyskane wyniki autorzy przeprowadzili analizy z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, w których różnice pomiędzy grupami dopasowano za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW, *inverse-probability weighting*).
- W analizie różnic w ryzyku występowania złamań kości pomiędzy grupami wykorzystano model regresji logistycznej, w którym różnice pomiędzy grupami dopasowano za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW). Jednak autorzy zwrócili uwagę na możliwość wystąpienia nieprawidłowości w pomiarze ocenianego punktu końcowego, w tym: występowanie nieuwzględnionych w analizach czynników zakłócających (np. liczba przerzutów do kości, gęstość

kości, objętość przerzutów), nieprawidłowy pomiar analizowanych czynników zakłócających (je-
dyne w grupie Ra-223 wymagano raportowania stosowania leków antyresorpcyjnych), lepszy
nadzór radiologiczny w grupie interwencji niż w grupie kontrolnej.

- Populacja pacjentów włączonych do badania nie była całkowicie zgodna z populacją docelową programu lekowego, co wynikało z charakteru badania przeprowadzonego w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej – włączona populacja odzwierciedlała rzeczywistą populację pacjentów leczoną Ra-223. Do niezgodności należały następujące charakterystyki: w analizowanych kohortach u 5% pacjentów leczonych Ra-223 odnotowano obecność przerzutów do narządów wewnętrznych (co jest niezgodne ze wskazaniami rejestracyjnym Xofigo), brak informacji na temat liczby przerzutów do kości w momencie włączenia do badania.
- Liczebność grup w analizowanych kohortach była stosunkowo niewielka (262 pacjentów otrzymujących leczenie 3. linii: Ra-223 vs SOC: 180 vs 82 oraz 84 pacjentów otrzymujących leczenie 4. linii: Ra-223 vs SOC: 59 vs 25), co mogło wpływać na odnotowane niewielkie liczby zdarzeń dla części ocenianych punktów końcowych oraz utrudniać odnotowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w przeprowadzonych analizach.

Ograniczenia badania *Bjartell 2022* (Ra-223 po NHA versus CTH po NHA – porównanie sekwencji):

- Populacja badania była szersza niż docelowa populacja wnioskowanego programu lekowego. W kohorcie leczonej w sekwencji AA→Ra-223 mogli prawdopodobnie ujęci pacjenci z ≥ 6 przerzutami do kości – nie podano informacji dotyczącej wyjściowej charakterystyki pacjentów pod względem liczby BM. Ograniczenie to wynika z obserwacyjnego charakteru badania i zawężenia kryteriów włączenia do polskiego programu lekowego względem kryteriów rejestracyjnych EMA. Ponadto we wspomnianej grupie uwzględniono 1 pacjenta (4,3% kohorty) z przerzutami do narządów trzewnych.
- Liczebność kohorty leczonej w sekwencji AA→Ra-223 była mała i wyraźnie mniejsza od kohort, w których pacjenci byli leczeni CTH po NHA (N = 27 vs N = 178 i 42, odpowiednio w kohortach AA→DOC i ENZ→DOC). Różnice te wynikają z rzadszego stosowania Ra-223 po NHA, w porównaniu z CTH po NHA – odzwierciedlają sytuację rzeczywistą.
- Badanie *Bjartell 2022* włączono do przeglądu ze względu na wyodrębnienie równoległych kohort leczonych w sekwencjach predefiniowanych w PICOS jako interwencje i komparatory, tj. grupy pacjentów leczonych Ra-223 po wcześniejszej NHA oraz dwóch grup pacjentów leczonych CTH (docetaksel) po NHA. Niemniej cel tego badania nie pokrywał się z celem analizy własnej –

miał na celu wyłącznie opis, nie zaś porównywanie efektywności poszczególnych sekwencji leczenia. Pacjenci byli kwalifikowani do wspomnianych sekwencji terapii w rzeczywistej praktyce, decyzją lekarza prowadzącego, odpowiednio do indywidualnych charakterystyk kliniczno-demograficznych i zarejestrowanych wskazań poszczególnych terapii i, zgodnie z uzyskanymi wynikami, kohorty leczone w poszczególnych sekwencjach nie były wyjściowo porównywalne. Pacjenci leczeni w 2 linii Ra-223 charakteryzowali się wyraźnie dłuższą medianą czasu do wystąpienia przerzutów od pierwotnego rozpoznania raka gruczołu krokowego (2,9 vs 0,8 i 0,9 roku, odpowiednio w kohortach AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC) oraz największym udziałem pacjentów z przerzutami do kości obecnymi przed rozpoczęciem leczenia 1 linii mCRPC (odpowiednio 77% vs 66% i 53%). Z uwagi na brak celu porównawczego, autorzy badania nie stosowali jakiegokolwiek statystycznej korekty tych i innych wyjściowych różnic. Prezentowano wyłącznie statystyki opisowe – mediany OS i PFS z 95% CI dla każdej kohorty odrębnie, a podejmując próby zestawiania tych wartości należy mieć na uwadze znaczące obciążenie takiego porównywania błędem systematycznym selekcji. Znaczącym utrudnieniem interpretacji porównawczej przedstawionych wyników jest również niedostępność charakterystyk pacjentów w momencie rozpoczęcia leczenia 2 linii (Ra-223 lub CTH, po niepowodzeniu NHA).

16 Wnioski

Chorzy z mCRPC i przerzutami do kości obarczeni są zwiększonym, w porównaniu do większości grup chorych z rakiem gruczołu krokowego, ryzykiem zgonu oraz doświadczają całego spektrum uciążliwych objawów choroby, w tym nasilonych dolegliwości bólowych powodujących pogorszenie jakości życia. Aktualna sytuacja, w której wydłużająca życie terapia radioizotopowa dichlorkiem radu-223 (Ra-223; produkt leczniczy Xofigo) nie jest objęta refundacją postawiła pacjentów z objawowymi przerzutami kostnymi mCRPC znacząco obciążanych chorobą.

Z uwagi na sekwencyjność i wieloliniowość leczenia mCRPC przywróceniu finansowania leczenia Ra-223 powinna towarzyszyć modyfikacja zapisów programu w sposób umożliwiający adekwatną personalizację ścieżki leczenia. W odniesieniu do możliwości refundacji terapii Ra-223, obecnie pacjenci z mCRPC i objawowymi przerzutami kostnymi, bez przerzutów trzewnych mieli (przed wycofaniem refundacji) dostęp do leczenia tym radioizotopem wyłącznie w przypadku uprzedniego zastosowania co najmniej dwóch linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż ADT, czyli CTH i NHA) lub u chorych, u których niemożliwe jest zastosowanie dwóch linii systemowego leczenia przyczynowego (NHA lub CTH). Zapisy te, uzasadnione w sytuacji, w której NHA była stosowana wyłącznie w stadium mCRPC, wymagają aktualizacji do sytuacji obecnej, w której od niedawna możliwa jest refundacja NHA w leczeniu mHSPC/nmCRPC. W połączeniu z zakazem sekwencyjnego stosowania NHA wspomniane, nieadekwatne do aktualnej sytuacji zapisy, stwarzały sytuację, w której zastosowanie NHA we wcześniejszych stadiach choroby powodowało zablokowanie możliwości późniejszego skorzystania z terapii Ra-223 – jednej z opcji o udowodnionym, korzystnym wpływie na przeżycie całkowite. Zapisy te powinny zostać zmienione, zgodnie z aktualną, wnioskowaną propozycją programu. Polscy eksperci kliniczni podkreślają potrzebę dalszej ewolucji programu lekowego oraz uelastycznienia zasad i kryteriów włączenia pacjentów do leczenia, które są często zero-jedynkowe, wykluczające część chorych, która mogłaby odnieść korzyść z terapii. Jedną z kluczowych rekomendacji klinicystów jest stała aktualizacja kryteriów włączania pacjentów do programu, w celu umożliwienia terapii chorym, którzy odniosą korzyści kliniczne z leczenia. W odpowiedzi na zidentyfikowane, niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z mCRPC, przedmiotowy wniosek zakłada poszerzenie populacji pacjentów z mCRPC i przerzutami do kości uprawnionej do leczenia Ra-223 o podgrupę chorych leczonych uprzednio nowoczesną hormonoterapią w stadium mHSPC oraz możliwość wcześniejszego zastosowania Ra-223 w sekwencji terapii w tych szczególnych sytuacjach klinicznych, w których jest to medycznie uzasadnione.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego potwierdziły, że terapia Ra-223 u pacjentów z mCRPC i przerzutami kostnymi pozwala na istotne wydłużenie przeżycia całkowitego, jak i poprawę jakości życia chorych, względem stosowania najlepszej terapii wspomagającej. Możliwość wiarygodnego porównania wyników leczenia Ra-223 z chemioterapią była ograniczona, niemniej wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego wskazują, że skuteczność analizowanej terapii radioizotopowej jest co najmniej porównywalna do efektów stosowania docetakselu, przy nie pogorszonej toksyczności. Wyniki badań bez randomizacji, przeprowadzonych w kohortach pacjentów, którzy w większości otrzymali już uprzednio co najmniej jedną linię chemioterapii, wskazują także, że efektywność Ra-223 nie ustępuje efektom kabazytakselu. Wyniki analizy klinicznej stanowią zatem mocne uzasadnienie wznowienia refundacji terapii Ra-223, z uwzględnieniem proponowanych zmian w zapisach programu lekowego, zwiększających możliwość personalizacji ścieżek leczenia.

17 Załączniki

17.1 Skale wykorzystane w analizie własnej

17.1.1 Narzędzie Cochrane Risk of Bias 2 (ROB2)

Narzędzie ROB 2 Cochrane Collaboration służy do oceny ryzyka błędu systematycznego (*bias*) dla określonych punktów końcowych badania. Ryzyko to określane jest na podstawie uchybień metodologicznych próby w zakresie 5 domen: procesu randomizacji, odstępstw od zaplanowanych interwencji, brakujących danych dla punktu końcowego, pomiaru punktu końcowego i selekcji raportowanego wyniku. Dla każdej domeny określona jest seria pytań sygnalizujących (z ang. *signalling questions*), a udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach danej domeny dla danego punktu końcowego na niskie, pośrednie lub wysokie. Autorzy skali zaproponowali również algorytm oceny ryzyka błędu na podstawie udzielonych odpowiedzi, lecz ostateczną decyzję co do oceny pozostawiono badaczowi. W ramach narzędzia ROB 2 określa się również ogólne ryzyko błędu systematycznego dla danego punktu końcowego, które nie może być niższe niż najwyższa spośród ocen ryzyka błędu dla poszczególnych domen dla tego punktu końcowego (Sterne 2019, Higgins 2023).

Tabela 112. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
Domena 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji	
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu rekrutacji i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami wskazywały na istnienie problemu z procesem randomizacji?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
Domena 2. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji	
2.1a [^] . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
2.2a. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 2.1a. lub 2.2a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.3a. Czy z powodu kontekstu badania zaistniały odstępstwa od zaplanowanych interwencji?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji/
(Jeśli T/PT w 2.3a.)	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie
2.4a. Czy zaistniałe odstępstwa mogły w dużym prawdopodobieństwie wpłynąć na wynik?	tak/prawdopodobnie nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 2.4a.) 2.5a. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.6a. Czy do oszacowania efektu przydzielenia do interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.6a.) 2.7a. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.1b ⁸ . Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
2.2b. Czy osoby opiekujące się chorymi i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.3b. Czy stosowanie istotnych interwencji nieuwzględnionych w protokole badania było zbalansowane między badanymi grupami?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.4b. Czy występowały niepowodzenia związane z zastosowaniem interwencji, które mogły wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli dotyczy) 2.5b. Czy występowały problemy ze stosowaniem się pacjentów do przydzielonych interwencji i czy mogło to wpłynąć na wynik?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 2.3b. lub T/PT/BI w 2.4b. lub 2.5b.) 2.6b. Czy do oszacowania efektu stosowania interwencji użyto odpowiedniej metody analitycznej?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 3. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego	
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 3.1.) 3.2. Czy istniały dowody, że brakujące dane nie spowodowały zmiany wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie
(Jeśli N/PN w 3.2.) 3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł wynikać z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 3.3.) 3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego wynikał z prawdziwej wartości jego wyniku?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
Domena 4. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	<u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji
(Jeśli N/PN/BI w 4.1. i 4.2.) 4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	nie dotyczy/ <u>tak/prawdopodobnie tak/prawdopodobnie</u> nie/nie/brak informacji

Pytanie sygnalizujące	Możliwe odpowiedzi
(Jeśli T/PT/BI w 4.3.) 4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
(Jeśli T/PT/BI w 4.4.) 4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpływać na ocenę punktu końcowego?	nie dotyczy/tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
Domena 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem, który został ostatecznie uzgodniony przed odświeżeniem danych do analizy?	<u>tak/prawdopodobnie tak</u> /prawdopodobnie nie/nie/brak informacji
5.2. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych odpowiednich metod pomiaru w obrębie domeny danego punktu końcowego?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji
5.3. Czy dany wynik był prawdopodobnie wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu zastosowanych analiz uzyskanych danych?	tak/prawdopodobnie tak/ <u>prawdopodobnie nie/nie</u> /brak informacji

BI – brak informacji, N -nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Podkreślone odpowiedzi wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego.

[^] pytania 2.1a.-2.7a. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu przydzielenia pacjentów do danej interwencji;

[&] pytania 2.1b.-2.6b. odnoszą się do punktów końcowych, dla których oceniano ryzyko błędu systematycznego dla efektu stosowania danej interwencji u pacjentów.

Proponowane przez autorów skali algorytmy określania ryzyka błędu systematycznego dla poszczególnych domen przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 113. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
1.1.	1.2.	1.3.	
T/PT/BI	T/PT	BI/N/PN	Niskie
T/PT	T/PT	T/PT	Pośrednie
N/PN/BI	T/PT	T/PT	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN/BI	Pośrednie
Dowolna	BI	T/PT	Wysokie
Dowolna	N/PN	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 114. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Część pierwsza: pytania 2.1a.-2.5a.					
2.1a.	2.2a.	2.3a.	2.4a.	2.5a.	-

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
Obydwie N/PN	ND	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	N/PN	ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI	BI	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	ND	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	ND	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI	T/PT	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Część druga: pytania 2.6a.-2.7a.				
2.6a.		2.7a.		-
T/PT		ND		Niskie
N/PN/BI		N/PN		Pośrednie
N/PN/BI		T/PT/BI		Wysokie
Ostateczna ocena				
Ocena w części pierwszej		Ocena w części drugiej		-
Niskie		Niskie		Niskie
Pośrednie w co najmniej jednej części, ale w żadnej wysokie				Pośrednie
		Wysokie w którejkolwiek części		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 115. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące						Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
2.1b.	2.2b.	2.3b.	2.4b.	2.5b.	2.6b.	
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	N/PN/ND	ND	Niskie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	T/PT	Pośrednie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		T/PT	Pośrednie
N/PN	N/PN	ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
N/PN	N/PN	ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	T/PT/BI	N/PN/ND	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		T/PT/ND	N/PN/ND	T/PT/BI	N/PN/BI	Wysokie
Co najmniej jedna T/PT/BI		N/PN/BI	Dowolna		N/PN/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 116. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące				Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
3.1.	3.2.	3.3.	3.4.	
T/PT	ND	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	T/PT	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 117. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące					Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
4.1.	4.2.	4.3.	4.4.	4.5.	
N/PN/BI	N/PN	N/PN	ND	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	N/PN	ND	Niskie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	N/PN	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
N/PN/BI	BI	N/PN	ND	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	N/PN	ND	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	N/PN	Pośrednie
N/PN/BI	BI	T/PT/BI	T/PT/BI	T/PT/BI	Wysokie
T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie
Dowolna	T/PT	Dowolna	Dowolna	Dowolna	Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, ND – nie dotyczy, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

Tabela 118. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.

Odpowiedzi na pytania sygnalizujące			Proponowana ocena ryzyka błędu systematycznego
5.1.	5.2.	5.3.	
T/PT	N/PN	N/PN	Niskie
N/PN/BI	N/PN	N/PN	Pośrednie
Dowolna	N/PN	BI	Pośrednie
Dowolna	BI	N/PN	Pośrednie
Dowolna	BI	BI	Pośrednie
Dowolna	Co najmniej jedna T/PT		Wysokie

BI – brak informacji, N – nie, PN – prawdopodobnie nie, PT – prawdopodobnie tak, T – tak.

17.1.2 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 119. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów)
<ul style="list-style-type: none"> • Czy badanie opisano jako randomizowane? • Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie? • Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?[^]
Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy. • W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.
Punkty można odjąć, gdy:
<ul style="list-style-type: none"> • 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.

17.1.3 Skala NOS

Skala NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) służy do oceny wiarygodności badań obserwacyjnych, oddzielnie dla badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych. Obie wersje zawierają po 4 pytania dotyczące doboru pacjentów do badania (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce w przypadku wyboru konkretnej odpowiedzi, patrz tabele poniżej) oraz 1 pytanie dotyczące czynników zakłócających (możliwe przyznanie do 2 gwiazdek). Skala NOS dla badań kohortowych zawiera dodatkowo 3 pytania dotyczące oceny efektów terapeutycznych, a dla badań kliniczno-kontrolnych 3 pytania o ekspozycję (za każde pytanie można przyznać po 1 gwiazdce) (*Wells 2015*). W tabelach poniżej zamieszczono wzory skali NOS (z zaznaczeniem odpowiedzi punktowanych gwiazdką).

Tabela 120. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za *Niewada 2011*).**Dobór pacjentów**

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*
 - w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
 - brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*
 - dobrani w inny sposób
 - brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
 - ustrukturyzowany wywiad*
 - spontaniczne raportowanie
 - brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - tak*
 - nie

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
 - grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*
 - łączenie rekordów (*rekord linkage*)*
 - spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*
 - nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - tak*
 - niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu- wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie → ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*
 - odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ___% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - nie podano

Tabela 121. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za Niewada 2011).

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?

- tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej)*
- tak, np. łączenie rekordów (*rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
- brak opisu

2. Reprezentatywność grupy klinicznej

- seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków*
- możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
- Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej*
- pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
- brak opisu

3. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?

- brak choroby w wywiadzie*
- brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*
- grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających* (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?

- wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*
- ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy*
- ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
- spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
- brak opisu

2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?

- tak*
- nie

3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy

- ten sam odsetek pacjentów w obu grupach*
- opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
- różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

17.1.4 Skala AMSTAR 2

Narzędzie AMSTAR 2 (Shea 2017) służy do oceny jakości metodologicznej przeglądów systematycznych (PS), do których włączono badania z randomizacją (RCT) i/lub badania bez randomizacji (nie-RCT). Po udzieleniu odpowiedzi na 16 pytań, ocena przeglądu systematycznego, wg autorów, mieści się w następującym zakresie poziomów wiarygodności (zakres ten można jednak rozbudować, w zależności od potrzeb):

- wysoka wiarygodność – przegląd systematyczny nie posiada lub posiada jedno niekluczowe/niekrytyczne ograniczenie (ang. *non-critical weaknesses*) i dostarcza dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu, odpowiadających postawionemu pytaniu badawczemu;
- umiarkowana wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedno niekluczowe ograniczenie. Może dostarczać dokładne podsumowanie wyników badań włączonych do przeglądu. W przypadku wystąpienia wielu niekrytycznych ograniczeń należy rozważyć zdegradowanie poziomu wiarygodności przeglądu do niskiego;
- niska wiarygodność: przegląd systematyczny zawiera jedno kluczowe ograniczenie (ang. *critical flaw*) z jednoczesnym występowaniem lub brakiem ograniczeń niekluczowych. Dostarczone przez PS podsumowanie wyników dostępnych dla danego problemu badawczego badań może nie być dokładne i wyczerpujące;
- krytycznie niska wiarygodność: PS zawiera więcej niż jedno krytyczne ograniczenie z jednoczesnym występowaniem lub brakiem niekluczowych ograniczeń. Nie należy polegać na wynikach takiego przeglądu.

Według autorów narzędzia AMSTAR 2, kluczowymi/krytycznymi pozycjami/ domenami poddawany mi ocenie w przeglądzie systematycznym są:

- rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzania przeglądu (pyt. 2),
- odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych (pyt. 4),
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu czytanych w pełnym tekście (pyt. 7),
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z włączonych badań (pyt. 9),
- poprawność zastosowanej metodyki metaanalizy (pyt. 11),

- o rozważenie wpływu ryzyka wystąpienia błędów systematycznych przy interpretacji wyników przeglądu (pyt. 13),
- o ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pyt. 15).

Wymienione powyżej domeny w pewnych okolicznościach nie są uznawane za kluczowe. Przykładowo, w przeglądzie, na który składają się wyłącznie wysokiej jakości badania RCT, ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (pyt. 9, 13) nie jest uznana za pozycję krytyczną. Podobnie w sytuacji, kiedy autorzy przeglądu włączają do metaanalizy wyniki pracy powszechnie uznanych środowisk naukowych (np. *Cancer Cooperative Trials Groups*), następujące pozycje mogą nie być rozważane jako kluczowe: poprawność przeprowadzenia wyszukiwania literatury (pyt. 4), lista wykluczonych badań z przeglądu (pyt. 7) oraz ryzyko wystąpienia błędu publikacji (pyt. 15).

Jeśli metaanaliza nie została wykonana, wówczas ocena poprawności metody przeprowadzonej metaanalizy nie jest zasadna (pyt. 11). Istotne jest wówczas, aby osoba oceniająca przegląd zwróciła szczególną uwagę na ocenę wystąpienia ryzyka błędu publikacji podczas selekcji badań do przeglądu, których wyniki autorzy PS podkreślili w podsumowaniu.

Jeśli PS dotyczy oceny zdarzeń niepożądanych, krytyczną domeną będzie również domena uzasadniająca rodzaj włączanych badań do PS (pyt. 3), ponieważ w takim przypadku nie włączanie badań nie-RCT z powodu nieprawidłowej metodyki (włączanie wyłącznie badań RCT) będzie stanowiło kluczowe ograniczenie, podobnie jak brak próby wytłumaczenia dużej heterogeniczności badań włączonych do przeglądu (pyt. 14).

Autorzy narzędzia AMSTAR 2 podkreślają, że stworzona przez nich lista domen jest sugerowaną, ale może być modyfikowana przez osobę oceniającą przegląd, jeśli zostanie to uznane za stosowne.

Poniższa tabela przedstawia 16 pytań, na jakie osoba oceniająca przegląd powinna rozważyć odpowiedzi. Na każde z pytań istnieje możliwość udzielenia odpowiedzi „tak” lub „nie”, dodatkowo niektóre z nich uwzględniają częściowo pozytywną odpowiedź (z ang. „*partial yes*”). Obok każdego pytania znajdują się jego składowe, których spełnienie przez przegląd warunkuje, jaką odpowiedź należy przydzielić. W przypadku niespełnienia składowych dla odpowiedzi pozytywnej lub częściowo pozytywnej, należy przydzielić odpowiedź „nie”.

Tabela 122. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (Shea 2017).

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
1.	Czy pytanie/a badawcze i kryteria włączenia do przeglądu uwzględniały komponenty PICO? <i>Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</i>	–	<ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparator • punkty końcowe ramy czasowe okresu obserwacji (opcjonalnie, zalecane)
2.	Czy w raporcie wyraźnie stwierdzono, że metodyka przeglądu została ustalona przed jego przeprowadzeniem, oraz czy zawiera uzasadnienie dla wszystkich istotnych modyfikacji protokołu? <i>Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</i>	Autorzy oświadczają, że posiadają pisemny protokół (lub wytyczne, <i>guide</i>), który zawiera wszystkie poniższe: pytanie, na jakie przegląd ma odpowiedzieć strategia wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia ocena ryzyka błędu systematycznego	Składowe dla <i>partial yes</i> oraz: protokół jest zarejestrowany i zawiera: plan metaanalizy/syntezy wyników, jeśli będzie wykonana plan badania przyczyn heterogeniczności uzasadnienie każdej modyfikacji zapisu protokołu
3.	Czy autorzy przeglądu uzasadnili wybór rodzaju badań, które spełniają kryteria włączenia do przeglądu? <i>Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</i>	–	W przeglądzie uwzględniono <u>jedno</u> z poniższych: uzasadnienie włączenia wyłącznie badań RCT uzasadnienie włączenia wyłącznie badań nie-RCT uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT jak i nie-RCT
4.	Czy autorzy przeglądu zastosowali wyczerpującą strategię wyszukiwania? <i>Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</i>	Spełnione wszystkie z poniższych: przeszukano ≥ 2 bazy danych (odpowiednie dla pytania badawczego) podano słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania w przypadku zastosowania restrykcji (np. językowe) przedstawiono uzasadnienie takiego postępowania	Zawiera składowe z <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych: przeszukano referencje / bibliografię włączonych badań przeszukano rejestry badań klinicznych konsultowano lub włączono opinie ekspertów z danej dziedziny gdzie zasadne, przeszukano szarą literaturę† wyszukiwanie przeprowadzono w okresie ≤ 24 mies. do zakończenia tworzenia przeglądu
5.	Czy selekcja badań włączonych do przeglądu wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform study selection in duplicate?</i>	–	Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby dokonały niezależnie selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali konsensus co do tego, które badania zostaną włączone

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
6.	Czy ekstrakcja danych wykonana była przez przynajmniej dwie osoby? <i>Did the review authors perform data extraction in duplicate?</i>	–	2 osoby dokonały selekcji badań do przeglądu spośród analizowanych i uzyskali dobrą zgodność ($\geq 80\% \ddagger$), pozostała część rozpatrywanych badań została wybrana przez jedną osobę Spełniona jedna z poniższych: ≥ 2 osoby wykonały ekstrakcję danych i uzyskały konsensus w przypadku wystąpienia różnic 1 osoba wykonała ekstrakcję danych, druga osoba sprawdziła zgodność dokonując ekstrakcji z próby badań, uzyskano wysoką zgodność, wsp. Kappa $\geq 0,80\% \ddagger$
7.	Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych z przeglądu wraz z przyczynami? <i>Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</i>	przedstawiono listę wszystkich badań analizowanych w pełnym tekście i wykluczonych z przeglądu	uzasadniono wykluczenie z przeglądu każdego z analizowanych badań
8.	Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo? <i>Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</i>	Opisano wszystkie z poniższych: <ul style="list-style-type: none"> • populacja • interwencja • komparatory • punkty końcowe metodykę badań (<i>studies design</i>)	Opisano wszystkie dla <i>partial yes</i> oraz wszystkie z poniższych [^] : szczegółowo populację szczegółowo interwencję i komparator (uwzględniając dawki, gdzie zasadne) warunki, w jakich przeprowadzono badania (<i>study's setting</i>) ramy czasowe okresu obserwacji
9.	Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach? <i>Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</i>	Ocena RoB wynikającego z: nieukrytej alokacji chorych do grup (<i>unconcealed allocation</i>) oraz braku zaślepienia pacjentów i personelu w czasie oceny wyników leczenia (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych, jak np. ocena całkowitej śmiertelności)	RCTs Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: nieprawidłowej techniki randomizacji oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych
		Ocena RoB wynikającego z: obecności czynników zakłócających oraz błędu systematycznego doboru próby (<i>selection bias</i>)	nie-RCT Ocena RoB jak dla <i>partial yes</i> oraz wynikającego z: metod stosowanych do pomiaru ekspozycji i/lub leczenia oraz punktów końcowych oraz selektywnego raportowania wyników i/lub analiz specyficznych punktów końcowych

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
10.	Czy autorzy przeglądu podali informacje o źródłach finansowania badań włączonych do PS? <i>Did the review authors report on the sources of Funding for individual studies included in the review?</i>	–	podano informacje o źródłach finansowania każdego z badań lub podano informację o braku takich danych w poszczególnych badaniach
			RCTs
		–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi zbadano przyczyny heterogeniczności
			nie-RCT
11.	Jeśli przeprowadzenie metaanalizy jest uzasadnione, to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią metodę syntezy wyników? <i>If meta-analysis was justified did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</i>	–	Spełnione wszystkie z poniższych: przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników z badań, dostosowaną do heterogeniczności, jeśli taka występuje między nimi dokonano syntezy wyników z nie-RCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających RoB lub wykonano syntezę surowych danych uzasadniając, brak możliwości uwzględnienia czynników dopasowania dla czynników zakłócających przedstawiono oddzielnie podsumowanie wyników metaanalizy dla RCT i nie-RCT, jeśli do przeglądu włączono oba rodzaje badań
12.	Jeśli metaanaliza została przeprowadzona, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB poszczególnych badań na wynik metaanalizy lub innej syntezy danych? <i>If meta-analysis was performed did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</i>	–	przegląd zawiera wyłącznie badania RCT o niskim RoB lub autorzy przeglądu wykonali analizę możliwego wpływu RoB na końcowe oszacowanie efektu w przypadku gdy wykonano syntezę danych z badań o różnym RoB (RCTs i/lub nie-RCT)
13.	Czy autorzy przeglądu w czasie interpretacji/dyskusji wyników PS odnieśli się RoB? <i>Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?</i>	–	do przeglądu włączono jedynie badania RCT o niskim RoB lub jeśli włączono badania RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB lub włączono

Lp.	Pytanie	Składowe pytania	
		dla odp. <u>częściowo pozytywnej</u> <i>for partial yes</i>	dla odpowiedzi <u>pozytywnej</u> <i>for yes</i>
14.	Czy autorzy przeglądu wyjaśnili i przedyskutowali <u>każdą heterogeniczność</u> zaobserwowaną w wynikach przeglądu? <i>Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</i>	–	badania nie-RCT, przedyskutowano wpływ RoB na wyniki przeglądu brak istotnej heterogeniczności w wynikach przeglądu lub w przypadku obecnej heterogeniczności w wynikach, autorzy zbadali źródła heterogeniczności i przedyskutowali jej wpływ na wyniki i wnioski przeglądu
15.	Jeśli wykonano ilościową syntezę danych, czy autorzy przeglądu zbadali RoB związanego z wybiórczym publikowaniem badań i przedyskutowali potencjalny wpływ i jego wielkość na wyniki przeglądu? <i>If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</i>	–	wynik oceny ryzyka błędu publikacji (<i>publication bias</i>) przedstawiono graficznie na wykresie lub wykonano test statystyczny i przedyskutowano jego wpływ na wyniki przeglądu
16.	Czy autorzy przeglądu przedstawili każde źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem, jakie otrzymali za wykonanie PS? <i>Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</i>	–	autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów lub autorzy przedstawili wszystkie źródła finansowania oraz omówili postępowanie w przypadku występowania potencjalnego konfliktu interesów

† szara literatura uwzględnia: strony internetowe (np. rządowe, pozarządowe, strony agencji oceny technologii medycznych), rejestry badań, abstrakty konferencyjne, dysertacje, nieopublikowane raporty lub prywatne strony internetowe (np. uniwersytetów, ResearchGate), informacje zaczerpnięte od sponsorów badania/badaczy w przypadku, gdy artykuł badania nie został jeszcze opublikowany;

‡ rekomendowane jest osiągnięcie wartości współczynnika Kappa $\geq 0,80$ wskazującego na dużą zgodność;

^ autorzy podali informacje o zakresie heterogeniczności efektów interwencji jako istotną;

RoB – ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, *Risk of Bias*.

W publikacji *Shea 2017* nie sprecyzowano jakie narzędzia powinny służyć do oceny RoB w badaniach bez randomizacji. Powszechnie do oceny RoB w pojedynczych badaniach nie-RCT wykorzystuje się *Newcastle Ottawa Scale*, *the Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* i *Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT)*, a uznanym za najbardziej wyczerpujący, jest wprowadzony przez *Cochrane – ROBINS-I*.

Ryzyko wystąpienia błędu systematycznego z powodu czynników zakłócających (ang. *confounding*) w badaniach nie-RCT związane może być z:

- nieodseparowaniem dwóch skojarzonych interwencji (lub ekspozycji) w czasie analizy wyników (efektem tego może być przyporządkowanie efektu do jednej interwencji/ekspozycji, podczas gdy jest rezultatem innej),

- preferencyjnym wskazaniem do leczenia, np. kiedy jeden lek podawany jest preferencyjnie pacjentom z wyższym wskaźnikiem chorób współwystępujących (ang. *co-morbidities*) niż lek będący komparatorem i kiedy choroby współwystępujące mają wpływ na wyniki będące przedmiotem badania.

Błędna klasyfikacja ekspozycji/leczenia występuje najczęściej wtedy, gdy dane nie były precyzyjnie odnotowywane w czasie realnym. Przykładowo, w celu zebrania informacji o stosowanym w danym badaniu leczeniu, autorzy wykorzystują dane z wydanych recept oraz zapisów przepisanej interwencji (ang. *dispensing records*) jako surogatów dla podanej interwencji. Jednak zaleczone leczenie nie musi pokrywać się w 100% z rzeczywistym przestrzeganiem zaleceń. W takiej sytuacji zastosowane leczenie może być błędnie sklasyfikowane.

Autorzy przeglądu powinni określić, czy w poszczególnych badaniach (najlepiej w zarejestrowanym przed przeprowadzeniem badania protokole) określono punkty końcowe i sposób analizy danych, w przeciwnym razie autorzy przeglądu mogą opublikować wyniki tych punktów końcowych z dostępnych baz danych, które wykazują istotne różnice w porównywanych grupach.

Podanie informacji o źródłach finansowania poszczególnych badań umożliwia autorom przeglądu przeprowadzenie odrębnych analiz dla wyników badań finansowanych przez sponsora ocenianego produktu oraz finansowanych ze źródeł niezależnych.

W przypadku, gdy wykonanie metaanalizy uznano za zasadne, wymagane jest uzasadnienie wyboru modelu statystycznego (model efektów stałych lub losowych) oraz przedstawienie metody wykorzystanej do zbadania heterogeniczności.

17.1.5 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (z ang. *self-care*), codzienna aktywność (z ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi: wskazujących na brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie.

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia (Brooks 1996).

17.1.6 Kwestionariusz FACT-P (z ang. Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)

Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – specyficzny dla raka gruczołu krokowego (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*, FACT-P) pozwala na ocenę jakości życia chorych w zakresie: dobrostanu fizycznego, dobrostanu społecznego i rodzinnego, dobrostanu emocjonalnego, dobrostanu funkcjonalnego oraz dolegliwości specyficznych dla wybranego typu nowotworu (Cella 1993). Narzędzie to należy on do grupy kwestionariuszy FACT (Funkcjonalna Ocena Terapii Raka, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy*), w których stosuje się liczne podskale, które odpowiadają objawom towarzyszącym różnym chorobom. Wersją ogólną tego narzędzia jest FACT-G (*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*) (Cella 1993), która składa się z czterech podskal mierzących jakość życia. Pytania zawarte w każdej z tych skal nie są specyficzne tylko dla chorób nowotworowych, dlatego mogą być stosowane w przypadku innych chorób przewlekłych (Webster 2003). W skład FACT-P wchodzi podskale oceniające ogólną jakość życia zawierające 27 pytań (z narzędzia FACT-G): stan fizyczny, życie towarzyskie/rodzinne, stan emocjonalny i funkcjonowanie w życiu codziennym oraz podskala specyficzna dla raka gruczołu krokowego zawierająca 12 dodatkowych pytań (Basch 2013, Moul 2012). Każde z tych pytań oceniane jest na 5-cio stopniowej skali od 0 (najniższa jakość życia) do 4 (najwyższa jakość życia). Wyższe wyniki w każdej ze skal oznaczają lepszą jakość życia pacjenta (Moul 2012).

17.1 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Wyszukiwanie przeprowadzono do 23 października 2023 roku.

Tabela 123. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	"radium ra 223 dichloride"[nm] OR "radium 223"[nm] OR "radium 223"[all] OR "ra 223"[all] OR xofigo[tw]	1 049
#2	"prostatic neoplasms"[mh] OR "prostate cancer"[all]	18 949
#3	metastatic[all] AND ("castration resistant"[all] OR "Androgen Independent"[all] OR "Androgen Resistant"[all] OR "Androgen Insensitive"[all] OR "Hormone Refractory"[all])	8 777
#4	#2 AND #3	87
#5	mCRPC[all]	2 927
#6	#4 OR #5	8 956
#7	#1 AND #6	676
#8	docetaxel[nm] OR docetaxel[mh] OR cabazitaxel[nm]	12 764
#9	#8 AND #6	1 265
#10	randomized controlled trial[pt]	602 513
#11	random allocation[mh]	106 958
#12	random*[tiab]	1 461 691
#13	controlled[tiab]	983 256
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2 173 922
#15	#9 AND #14	331
#16	#7 OR #15	990

Tabela 124. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	('radium chloride ra 223'/exp OR 'radium 223'/exp OR 'ra 223' OR 'xofigo'/exp) AND [embase]/lim	2 513
#2	('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer'/de) AND [embase]/lim	266 384
#3	metastatic AND ('castration resistant' OR 'androgen independent' OR 'androgen resistant' OR 'androgen insensitive' OR 'hormone refractory') AND [embase]/lim	14 964
#4	#2 AND #3	14 551
#5	mcrpc AND [embase]/lim	7 248
#6	#4 OR #5	15 874

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#7	#1 AND #6	1 191
#8	('docetaxel'/exp OR 'cabazitaxel'/exp) AND [embase]/lim	72 935
#9	#6 AND #8	5 629
#10	[randomized controlled trial]/lim AND [embase]/lim	647 593
#11	randomization:de AND [embase]/lim	72 435
#12	random*:ab,ti AND [embase]/lim	1 660 563
#13	controlled:ab,ti AND [embase]/lim	1 038 828
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2 263 982
#15	#9 AND #14	1 203
#16	#7 OR #15	2 301

Tabela 125. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
#1	"radium 223" OR "radium 223" OR "ra 223" OR xofigo	287
#2	[mh "prostatic neoplasms"] OR "prostate cancer"	16 519
#3	metastatic AND ("castration resistant" OR "Androgen Independent" OR "Androgen Resistant" OR "Androgen Insensitive" OR "Hormone Refractory")	2 157
#4	#2 AND #3	2 130
#5	mCRPC	1 247
#6	#4 OR #5	2 342
#7	#1 AND #6	153
#8	docetaxel OR [mh "docetaxel"] OR cabazitaxel	8 463
#9	#8 AND #6 in Trials	1 005
#10	#7 OR #9 in Trials	1 107

17.1 Publikacje włączone do przeglądu badań wtórnych

- CADTH 2016** Radium-223 for Patients with Castration Resistant Prostate Cancer with Bone Metastases: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. CADTH 2016
- Chen 2021** Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, He B, Dai J, Wang Z, Wang Z, Liang J, Zhu X, Shen P, Zeng H, Sun G. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12:789319
- Denunzio 2018** Denunzio C, Presicce F, Giacinti S, Bassanelli M, Tubaro A. Castration-resistance prostate cancer: What is in the pipeline?. *Minerva Urol Nefrol* 2018; 70(1):22-41
- Didarevic 2020** Dizdarevic S, McCreedy R, Vinjamuri S. Radium-223 dichloride in prostate cancer: proof of principle for the use of targeted alpha treatment in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(1):192-217
- Dinh 2016** Dinh JA, Baker D, Chahal M. Therapy Update for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Consult Pharm* 2016; 31(10):581-592
- Gartrell 2015** Gartrell BA, Coleman R, Efstathiou E, Fizazi K, Logothetis CJ, Smith MR, Sonpavde G, Sartor O, Saad F. Metastatic Prostate Cancer and the Bone: Significance and Therapeutic Options. *Eur Urol* 2015; 68(5):850-858
- Hatano 2023** Hatano K, Nonomura N. Systemic Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Updated Review. *World J Mens Health* 2023
- Kretschmer 2021** Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaor I, Borgmann H, Surcel C, Mathieu R, de Visschere P, Valerio M, van den Bergh RCN, Marra G, Thibault C, Ost P, Gandaglia G, Tilki D. Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2021; 7(4):742-751
- McCool 2018** McCool R, Fleetwood K, Glanville J, Arber M, Goodall H, Naidoo S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value Health* 2018; 21(10):1259-1268
- McGann 2015** McGann S, Horton ER. Radium-223 dichloride: a novel treatment option for castration-resistant prostate cancer patients with symptomatic bone metastases. *Ann Pharmacother* 2015; 49(4):469-476
- Nuhn 2019** Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW, Sonpavde G, Sternberg CN, Yegnasubramanian S, Antonarakis ES. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *Eur Urol* 2019; 75(1):88-99
- Nussbaum 2016** Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, Dorff TB. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19(2):111-121
- Oudard 2016** Oudard S, Maroto P, Demonty G, Gerritsen WR. Charting Recent Progress and Challenges in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Is There an Optimal Treatment Sequence?. *Eur Urol Focus* 2016; 2(4):426-440
- Poorthuis 2017** Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials. *BJU Int* 2017; 119(6):831-845
- Sartor 2014a** Sartor O, Gillessen S. Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2014; 16(3):426-431

Seal 2013	Seal BS, Asche CV, Puto K, Allen PD. Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): a systematic literature review. <i>Value Health</i> 2013; 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. <i>Drugs</i> 2014; 74(5):579-586
Tassinari 2018	Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B, Tamburini E, Drudi F, Bianchi E, Fantini M, Montanari F, Sartori S. Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Rev Recent Clin Trials</i> 2018; 13(3):226-237
Terrisse 2020	Terrisse S, Karamouza E, Parker CC, Sartor AO, James ND, Pirrie S, Collette L, Tombal BF, Chahoud J, Smeland S, Erikstein B, Pignon JP, Fizazi K, Le Teuff G. Overall Survival in Men With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Bone-Targeting Radioisotopes: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Clinical Trials. <i>JAMA Oncol</i> 2020; 6(2):206-216
Tunio 2015	Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoumi Y. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Drug Des Devel Ther</i> 2015; 9:5291-5299
Yanagisawa 2023	Yanagisawa T, Kawada T, Mori K, Shim S R, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Quhal F, Laukhtina E, von Deimling M, Bianchi A, Majdoub M, Pallauf M, Pradere B, Kimura T, Shariat S F, Rajwa P. Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer: a meta-analysis. <i>BJU Int</i> 2023; 132(4):365-379
Zustovich 2016	Zustovich F, Pastorelli D. Therapeutic management of bone metastasis in prostate cancer: an update. <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2016; 16(11):1199-1211

17.1 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Brady D, Parker CC, O'Sullivan JM. Bone-targeting radiopharmaceuticals including radium-223. <i>Cancer J</i> 2013; 19(1):71-78	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu na temat radiofarmaceutyków ukierunkowanych na kości przedstawiono informacje na temat Ra-223 pochodzące jedynie z badania ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
Cattrini C, España R, Mennitto A, Bersanelli M, Castro E, Olmos D, Lorente D, Gennari A. Optimal Sequencing and Predictive Biomarkers in Patients with Advanced Prostate Cancer. <i>Cancers (Basel)</i> 2021; 13(18)	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu na temat optymalnej sekwencji leczenia i czynników predykcyjnych u pacjentów z zaawansowanym PC przedstawiono informacje na temat Ra-223 pochodzące jedynie z badania ALSYMPCA oraz badań Saad 2016, Smith 2019 i Gillessen 2021, w których Ra-223 stosowano w skojarzeniu z HTH nowej generacji - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
Chalhoub E, Chalouhy C, Sartor O. Treatment of skeletal metastases with 223 Radium chloride. <i>Clin Transl Imaging</i> 2015; 3(2):159-165	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu na temat terapii przerzutów do kości z użyciem Ra-223 przedstawiono informacje na temat Ra-223 w terapii mCRPC pochodzące głównie z badania ALSYMPCA - nie

Crawford ED, Higano CS, Shore ND, Hussain M, Petrylak DP. Treating Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: A Comprehensive Review of Available Therapies. <i>J Urol</i> 2015; 194(6):1537-1547	zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
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 - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Deshayes E, Roumiguie M, Thibault C, Beuzeboc P, Cachin F, Hennequin C, Huglo D, Rozet F, Kassab-Chahmi D, Rebillard X, Houédé N. Radium 223 dichloride for prostate cancer treatment. <i>Drug Des Devel Ther</i> 2017; 11:2643-2651	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono praktyczne wytyczne dotyczące stosowania Ra-223; informacje na temat Ra-223 pochodzą głównie z badania ALSYMPCA i Nillson 2007 (publikacje Nillson 2007 i Nillson 2013) - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
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 - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono praktyczne wytyczne dotyczące stosowania Ra-223; informacje na temat Ra-223 pochodzą głównie z badania ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
Gallicchio R, Mastrangelo PA, Nardelli A, Mainenti PP, Colasurdo AP, Landriscina M, Guglielmi G, Storto G. Radium-223 for the treatment of bone metastases in castration-resistant prostate cancer: when and why. <i>Tumori</i> 2019; 105(5):367-377	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Florimonte L, Dellavedova L, Maffioli LS. Radium-223 dichloride in clinical practice: a review. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> 2016; 43(10):1896-1909	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Gómez-Veiga F, Álvarez-Ossorio JL, Carbalido-Rodríguez J, Juárez-Soto A, Rodríguez-Antolín A, Cozar-Olmo JM. Radium-223 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: A window of opportunity. <i>Actas Urol Esp (Engl Ed)</i> 2018; 42(10):616-624.	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane o stosowaniu Ra-223 w praktyce klinicznej; informacje na temat Ra-223 pochodzą w większości z badania ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
Hafeez S, Parker C. Radium-223 for the treatment of prostate cancer. <i>Expert Opin Investig Drugs</i> 2013; 22(3):379-387	Publikacja w języku hiszpańskim
	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny

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. <i>Cancer Manag Res</i> 2013; 5:1-14	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny
Humm JL, Sartor O, Parker C, Bruland OS, Macklis R. Radium-223 in the treatment of osteoblastic metastases: a critical clinical review. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> 2015; 91(5):898-906	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane o stosowaniu Ra-223 w terapii przerzutów do kości; informacje na temat Ra-223 pochodzą w większości z badania ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
Hurwitz M, Petrylak DP. Sequencing of agents for castration-resistant prostate cancer. <i>Oncology (Williston Park)</i> 2013; 27(11):1144-9, 1154-8	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono różne sekwencje stosowania terapii w CRPC; informacje na temat Ra-223 pochodzą w większości z badania ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
Maurice Dror C, Chi KN, Khalaf DJ. Finding the optimal treatment sequence in metastatic castration-resistant prostate cancer - a narrative review. <i>Transl Androl Urol</i> 2021; 10(10):3931-3945	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny (opracowanie opisane jako <i>narrative review</i>)
Miranda J, Viñal D, Pinto Á. Radium 223 for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Arch Esp Urol</i> 2019; 72(5):500-507	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane o stosowaniu Ra-223 w terapii mCRPC; informacje na temat Ra-223 pochodzą w większości z badania ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
Nilsson S. Radium-223 dichloride for the treatment of bone metastatic castration-resistant prostate cancer: an evaluation of its safety. <i>Expert Opin Drug Saf</i> 2015; 14(7):1127-1136	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane o stosowaniu Ra-223 w terapii mCRPC; informacje na temat Ra-223 pochodzą w większości z badania ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
O'Sullivan JM, Abramowitz E, Sierra-Scacalossi L. Integrating radium-223 therapy into the management of metastatic prostate cancer care: a plain language summary. <i>Future Oncol</i> 2023; 19(15):1021-1028	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane o stosowaniu Ra-223 w terapii mPC; nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA
Rajpar S, Fizazi K. Bone targeted therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Cancer J</i> 2013; 19(1):66-70	Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny

<p>Rodriguez-Vida A, Torregrosa MD, Pinto Á, Climent MÁ, Olmos D, Carles J. Selection and monitoring of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer for treatment with radium-223. <i>Clin Transl Oncol</i> 2018; 20(6):679-686</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; dodatkowo w celu wskazano, że poszukiwano publikacji z badania <i>ALSYMPCA</i> i <i>EAP</i> (czyli z góry określono, których badań szukano, a nie wszystkich badań na jakiś temat) oraz wszystkich artykułów nt. monitorowania i oceny odpowiedzi na leczenie Ra-223, a więc nie oceniano efektywności klinicznej Ra-223 w tym artykule w sposób systematyczny</p>
<p>Ryan CJ, Saylor PJ, Everly JJ, Sartor O. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of bone-metastatic castration-resistant prostate cancer: exploring the implications of new data. <i>Oncologist</i> 2014; 19(10):1012-1018</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Saad M, Umbas R, Chiong E, Kanesvaran R. Efficacy and safety of therapies for advanced prostate cancer in Asia: Evidence from a systematic literature review. <i>Ther Adv Med Oncol</i> 2022; 14:17588359221131525</p>	<p>Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w zaawansowanym PC w Azji - analiza w specyficznej populacji Azjatów, w związku z czym ma ograniczone odniesienie do populacji polskich chorych</p>
<p>Shore N D, Cookson M S. Proper Sequencing of Treatment for Castrate Resistant Prostate Cancer. <i>Urol Pract</i> 2014; 1(1):2-6</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane na temat sekwencji terapii stosowanych w leczeniu mCRPC; informacje na temat Ra-223 pochodzą z badania <i>ALSYMPCA</i> - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA</p>
<p>Sindhu KK, Nehlsen AD, Stock RG. Radium-223 for Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. <i>Pract Radiat Oncol</i> 2022; 12(4):312-316</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane o stosowaniu Ra-223 w terapii mCRPC; informacje na temat Ra-223 pochodzą z badania <i>ALSYMPCA</i> - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA</p>
<p>Traboulsi SL, Saad F. The role of bone-targeted therapies for prostate cancer in 2017. <i>Curr Opin Support Palliat Care</i> 2017; 11(3):216-224</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane na temat terapii celowanych na kości w ramach leczenia PC; informacji o Ra-223 pochodzą głównie z próby <i>ALSYMPCA</i> - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA</p>
<p>Turner PG, O'Sullivan J. Radium-223 dichloride for the treatment of metastatic prostate cancer. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2014; 15(14):2105-2111</p>	<p>Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny</p>
<p>Unda-Urzaiz M, Sousa-Campo R, Rodríguez-Antolín A, Silva-Marins C, Juárez-Soto A, Miñana-López B, Figueiredo-de Castro A, Cozar-Olmos JM. Radium-223 in the therapeutic sequence of metastatic castration-resistant prostate cancer. <i>Actas Urol Esp (Engl Ed)</i> 2018; 42(4):227-237.</p>	<p>Publikacja w języku hiszpańskim</p>

Vogelzang NJ. Radium-223 dichloride for the treatment of castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(8):809-819

Wang MH, Dai JD, Zhang XM, Zhao JG, Sun GX, Zeng YH, Zeng H, Xu NW, Zeng H, Shen PF. The safety of radium-223 combined with new-generation hormonal agents in bone metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Asian J Androl* 2023; 25(4):441-447

Wilson JM, Parker C. The safety and efficacy of radium-223 dichloride for the treatment of advanced prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(9):911-918

Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane na temat Ra-223 w terapii CRPC z objawowymi przerzutami do kości; informacje o Ra-223 pochodzą głównie z próby ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA

Brak poszukiwanych punktów końcowych - przegląd systematyczny na temat Ra-223 stosowanego w skojarzeniu z NHA u chorych z CRPC i przerzutami do kości; nie obejmuje oceny Ra-223 w mono vs BSC lub CTH

Brak znamion przeglądu systematycznego - autorzy nie podali informacji pozwalających sklasyfikować opracowanie jako przegląd systematyczny; w opracowaniu przedstawiono dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Ra-223 w terapii zaawansowanego PC; informacji o Ra-223 pochodzą głównie z próby ALSYMPCA - nie zaprezentowano danych o stosowaniu Ra-223 po NHA w porównaniu do wykorzystania Ra-223 po NHA i CTH u pacjentów z mCRPC, odnośnie do porównania Ra-223 z chemioterapią u pacjentów z mCRPC oraz o skuteczności i bezpieczeństwie Ra-223 stosowanego po NHA

17.1 Szczegółowe wyniki oceny opracowań wtórnych w skali AMSTAR 2

Tabela 126. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową: *Chen 2021, McCool 2018 i Tassinari 2018*.

<i>Chen 2021</i>	<i>McCool 2018</i>	<i>Tassinari 2018</i>
Uwzględnienie komponentów PICO w pytaniu i/lub kryteriach włączenia [pyt. 1]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Rejestracja protokołu przed rozpoczęciem przeprowadzenia PS [pyt. 2]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Uzasadnienie wyboru rodzaju badań włączanych do PS [pyt. 3]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań	Nie uzasadniono przyjętego kryterium doboru rodzaju badań
Odpowiednie przeprowadzenie wyszukiwania systematycznego badań pierwotnych [pyt. 4]		
SPEŁNIONO CZĘŚCIOWO	SPEŁNIONO CZĘŚCIOWO	SPEŁNIONO
przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE i <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> do 15 czerwca 2021 r.	przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, PubMed, EMBASE, <i>Web of Science</i> , <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , DARE, <i>Health Technology Assessment Database</i> , <i>ClinicalTrials.gov</i> ,	przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CRISP i <i>Cochrane Systematic Reviews Databases</i> w okresie od stycznia 2000 r. do lutego 2018 r.; dodatkowo przeszukano <i>The Central Registry of Controlled Trials of the</i>

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

<i>Chen 2021</i>	<i>McCool 2018</i>	<i>Tassinari 2018</i>
	<i>International Clinical Trials Registry Platform, metaRegister of Controlled Trials, NHS Economic Evaluation Database, Health Economic Evaluation Database, EconLit, Cost-effectiveness Analysis Registry, Agency for Healthcare Research and Quality, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, FDA, EMA oraz dodatkowo Konferencje: ASCO-GU, AUA, EAU, ESMO, ECCO, ISOQOL i ISPOR w dniach 20, 22, 23 i 24 października 2014 r.; uwzględniono tylko publikacje w języku angielskim</i>	<i>Cochrane Library i The National Cancer Institute Database of Clinical Trials; nie zastosowano ograniczeń językowych</i>
Wykonanie selekcji publikacji badań przez min. 2 analityków [pyt. 5]		
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO
Wykonanie ekstrakcji danych przez min. 2 analityków [pyt. 6]		
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO Nie podano takich informacji	SPEŁNIONO
Dostarczenie listy i uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań czytanych w pełnym tekście [pyt. 7]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Wyczerpująca charakterystyka włączonych do PS badań pierwotnych [pyt. 8]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odpowiednia technika oceny RoB w każdym z włączonych do PS badaniu pierwotnym [pyt. 9], związanych w szczególności z: dla badań RCT: zaślepieniem procesu randomizacji chorych do grup oraz podwójnym zaślepieniem dla badań bez randomizacji: czynnikami zakłócającymi ocenę skuteczności interwencji (z ang. <i>Confounding Bias</i>) oraz doбором próby		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Informacje o źródłach finansowania badań pierwotnych [pyt. 10]		
NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO
Właściwa metodyka przeprowadzenia metaanalizy [pyt. 11]		
SPEŁNIONO W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ²	SPEŁNIONO W badaniu testowano heterogeniczność prób uwzględnionych w metaanalizie z użyciem testu I ²	SPEŁNIONO
Wykonanie analizy potencjalnego wpływu RoB w badaniach pierwotnych i/lub różnic w wynikach pomiędzy pojedynczymi badaniami pierwotnymi [pyt. 12]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Odniesienie się w czasie interpretacji/dyskusji wyników do RoB [pyt. 13]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie i przedyskutowanie każdej heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach PS [pyt. 14]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO

<i>Chen 2021</i>	<i>McCool 2018</i>	<i>Tassinari 2018</i>
Ocena RoB publikacji (z ang. <i>Publication Bias</i>) i jego wpływu na wyniki przeglądu, w którym wykonano metaanalizę [pyt. 15]		
SPEŁNIONO	SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
Przedstawienie każdego źródła konfliktu interesów włącznie z finansowaniem, jakie autorzy otrzymali za wykonanie PS [pyt. 16]		
SPEŁNIONO	NIE SPEŁNIONO	SPEŁNIONO
NISKA	NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

17.1 Publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych

RCT oceniające Ra-223: Ra-223 vs BSC

ALSYMPCA

Publikacje pełnotekstowe:

Hoskin 2014

Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):1397-1406

Nilsson 2016

Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27(5):868-874

Parker 2013

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså 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, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(3):213-223

Parker 2016

Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM, Bruland Ø, Vogelzang NJ, Coleman RE, Nilsson S, Sartor O, Li R, Seger MA, Bottomley D. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol* 2016; 70(5):875-883.

Parker 2017

Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, Sartor O, O'Sullivan JM, Coleman RE. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer* 2017; 71:1-6

Parker 2018

Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Bruland ØS, Petrenciuc O, Staudacher K, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol* 2018; 73(3):427-435

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 ØS, 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. *Lancet Oncol* 2014; 15(7):738-746
- Sartor 2016** Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciuc O, Staudacher K, Thuresson M, Parker C. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016; 76(10):905-916
- Vogelzang 2017** Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, Nilsson S, O'Sullivan JM, Parker C, Widmark A, Thuresson M, Xu L, Germino J, Sartor O. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(1):42-52.e8
- Doniesienia konferencyjne:*
- Cislo 2015** Cislo P, Reuning-Scherer JD. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on risk for and duration of hospitalization in ALSYMPCA by docetaxel (D) subgroup. *J Clin Oncol*. 2015;33(suppl_7):abstr 254.
- Coleman 2013** Coleman R, Fossa S, Chodacki A, et al. Time to first skeletal-related event (SRE) with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases: ALSYMPCA trial stratification factors analysis. *European Journal of Cancer*. 2013;49(suppl_2):S688.
- Donga 2014** Donga P, Bilir P, Valderrama A, Li H, Munakata J. Health state utilities among metastatic castrate-resistant prostate cancer patients with and without symptomatic skeletal events. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(1):S706.
- Finkelstein 2015** Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan J, Parker C, Garcia-Vargas J, Sartor O. External Beam Radiation Therapy (EBRT) Use and Safety With Radium-223 Dichloride (Ra-223) in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) and Symptomatic Bone Metastases (mets) From the ALSYMPCA Trial. *International Journal of Radiation Oncology*. 2015;93(1_suppl):S201.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Sartor 2013** Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Vogelzang N. Radium-223(R a-223) safety and efficiency in prostate cancer with bone metastases: phase 3 ALSYMPCA study findings stratified by age. *BJU International* 2013;112(Supplement 1): abstract 24966.

- 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.
- 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.

Dodatkowe RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego Ra-223 vs DOC

TIPC

- Fosså 2007** Fosså S D, Jacobsen A B, Ginman C, Jacobsen I N, Overn S, Iversen J R, Urnes T, Dahl A A, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007; 52(6):1691-8
- Fosså 2008** Fosså S D. A randomized phase II trial comparing weekly taxotere plus prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2008; 41:108-116

TAX327

- Tannock 2004** Tannock I F, De Wit R, Berry W R, Horti J, Pluzanska A, Chi K N, Oudard S, Théodore C, James N D, Tureson I, Rosenthal M A, Eisenberger M A. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2004; 351(15):1502-1512

Badania bez randomizacji oceniające Ra-223: Ra-223 vs terapia bez Ra-223 (w większości CTH)

- Bjartell 2022** Bjartell A, Costa L, Kramer G, Zurawski B, Galli L, Werbrouck P, Ecke T, Parikh O, Benamoun M, Garcia Freire C, Peer A, Ljungberg B, Cicin I, Smith E, Lukac M, Wapenaar R, Chowdhury S. Real-world Treatment Sequencing in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from the Prospective, International, Observational Prostate Cancer Registry. *Eur Urol Open Sci* 2022; 45:12-22
- Caffo 2021** Caffo O, Frantellizzi V, Monari F, Galli L, Costa RP, Pinto C, Tucci M, Baldari S, Facchini G, Bortolus R, Alongi F, Alongi P, Donner D, Fanti S, Sbrana A, Morabito A, Masini C, Zichi C, Pignata S, Borsatti E, Salgarello M, Spada M, De Giorgi U, Lo Re G, Cortesi E, De Vincentis G. Sequencing Life-Prolonging Agents in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Comparison of Sequences With and Without (223)Ra. *Cancer Biother Radiopharm* 2021; 36(5):391-396
- Stattin 2023 [PRECISE]** Stattin P, Westerberg M, Lissbrant IF, Eriksson MH, Kjellman A, Ullén A, Vassilev Z, Sandstrom P, Weinrib R, Martinez D, Garcia-Albeniz X. Real World Outcomes in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223 in Routine Clinical Practice in Sweden. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21(1):107.e1-107.e9

17.1 Publikacje wykluczone z przeglądu systematycznego badań pierwotnych na podstawie pełnych tekstów, z przyczynami wykluczenia

Alibhai SMH, Breunis H, Feng G, Timilshina N, Hansen A, Warde P, Gregg R, Joshua A, Fleshner N, Tomlinson G, Emmelegger U. Association of Chemotherapy, Enzalutamide, Abiraterone, and Radium 223 With Cognitive Function in Older Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Netw Open* 2021; 4(7):e2114694

Nieodpowiednia populacja – badanie bez randomizacji, do którego włączono chorych na mCRPC w wieku ≥ 65 lat, rozpoczynających pierwszą linię leczenia CTH (DOC), AA, ENZ lub Ra-223; wszyscy chorzy otrzymywali ADT (LHRH), pacjenci z kohort Ra-223 i DOC mogli być wcześniej leczeni AA lub ENZ na etapie mCRPC, ale w publikacji nie podano informacji czy i ilu chorych faktycznie otrzymywało wcześniej NHA.

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Alva A, Nordquist L, Daignault S, George S, Ramos J, Albany C, Ishaqwal S, McDonald M, Campbell G, Danchaivijitr P, Yentz S, Anand A, Yu EY. Clinical Correlates of Benefit From Radium-223 Therapy in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Prostate* 2017; 77(5):479-488

Angusti T, Di Stefano RF, Parente A, Bungaro M, Turco F, Samuelli A, Pisano C, Scagliotti GV, Di Maio M, Tucci M, Buttigliero C. Prognostic factors in metastatic castration resistant prostate cancer patients treated with radium-223: a retrospective study. *Minerva Urol Nephrol* 2022; 74(6):703-713

Arays R, Ahmad Z, Howard L, Veselicky K, Kolodney J, Sijin-Wen, Hogan T. Review of Palliative (223)Ra in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Experience at West Virginia University Cancer Center. *J Nucl Med Technol* 2021; 49(1):70-74

Armstrong A J, Garrett-Mayer E S, Yang Y C, de Wit R, Tannock I F, Eisenberger M. A contemporary prognostic nomogram for men with hormone-refractory metastatic prostate cancer: a TAX327 study analysis. *Clin Cancer Res* 2007; 13(21):6396-403

Armstrong A J, Garrett-Mayer E, Ou Yang Y C, Carducci M A, Tannock I, de Wit R, Eisenberger M. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3965-70

Badrising SK, Louhanepessy RD, van der Noort V, Coenen JLLM, Hamberg P, Beeker A, Wagenaar N, Lam MGEH, Celik F, Loosveld OJL, Oostdijk A, Zuetenhorst H, Haanen JB, Vegt E, Zwart W, Bergman AM. A prospective observational registry evaluating clinical outcomes of Radium-223 treatment in a nonstudy population. *Int J Cancer* 2020; 147(4):1143-1151

Beaumont JL, Butt Z, Li R, Cella D. Meaningful differences and validity for the NCCN/FACT-P Symptom Index: An analysis of the ALSYMPCA data. *Cancer* 2019; 125(11):1877-1885

Berthold D R, Pond G R, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock A I. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res* 2008; 14(9):2763-7

Blas L, Shiota M, Matsumoto T, Hori Y, Nakamura M, Seki N, Kuroiwa K, Yokomizo A, Morokuma F, Kiyoshima K, Eto M. Bone-modifying agents are protective for symptomatic skeletal events in Radium-223 treatment. *International Journal of Urology* 2023

Boni G, Mazzarri S, Cianci C, Galli L, Farnesi A, Borsatti E, Bortolus R, Fratino L, Gobitti C, Lamaj E, Ghedini P, Rizzini EL, Massari F, Dionisi V, Fanti S, Volterrani D, Monari F. (223)Radium chloride therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases: Real-world experience. *Tumori* 2018; 104(2):128-136

Caffo O, Frantellizzi V, Monari F, Sbrana A, Costa RP, Pinto C, Tucci M, Baldari S, Facchini G, Bortolus R, Alongi F, Alongi P, Palermo A, Fanti S, Biasco E, Murabito A, Filice A, Zichi C, Pignata S, Borsatti E, Salgarello M, Spada M, Cortesi E, Vincents G. Sequencing radium 223 and other life-prolonging agents in castration-resistant prostate cancer patients. *Future Oncol* 2021; 17(7):807-815

Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223.

Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223; ponadto wcześniejsza NHA otrzymało mniej niż 90% badanej kohorty

Nieodpowiednia populacja - badanie bez randomizacji, do którego włączono chorych na mCRPC leczonych Ra-223; wszyscy chorzy otrzymali ≥ 1 terapię ADT (≥ 2 ADT 92%, ≥ 3 71%, ≥ 4 42%), 93% spośród wszystkich różnych rodzajów ADT stosowano przed pierwszym podaniem Ra-223; 75% pacjentów otrzymało wcześniej DOC (≥ 2 rodzaje CTH 33%); 79% pacjentów otrzymało wcześniej RTH (w większości przed pierwszym podaniem Ra-223); nie podano ilu chorych otrzymało wcześniej hormonoterapię nowej generacji, ani nie przedstawiono wyników w takiej populacji.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja rozpatrywana pod kątem włączenia do porównania pośredniego: dodatkowa publikacja do badania z randomizacją TAX327, mająca na celu opracowanie modelu prognostycznego i nomogramu dla analizy OS przy użyciu wyjściowych charakterystyk klinicznych; nie odnaleziono danych, które mogłyby być wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja rozpatrywana pod kątem włączenia do porównania pośredniego: dodatkowa publikacja do badania z randomizacją TAX327, mająca na celu ocenę spadku PSA i analizy bólu jak surogatów punktów końcowych; nie odnaleziono danych, które mogłyby być wykorzystane w przeprowadzonym porównaniu pośrednim.

Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223; ponadto wcześniejsza NHA otrzymało mniej niż 90% badanej kohorty.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - dodatkowa analiza do badania RCT ALSYMPCA; powtórna analiza istotnych zakresów i miar oceny QOL celem walidacji narzędzia NFPSI-17 względem FACT-P.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja rozpatrywana pod kątem włączenia do porównania pośredniego: retrospektywna analiza do badania z randomizacją TAX327, w której oceniano odpowiedź PSA u chorych, którzy po progresji na interwencji w trakcie badania zmienili leczenie na interwencję z drugiej grupy, docetaksel na mitoksantron, a mitoksantron na docetaksel. Brak poszukiwanych wyników dla porównania DOC co 3 tyg. vs DOC co tydzień.

Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223; ponadto wcześniejsza NHA otrzymało mniej niż 90% badanej kohorty.

Nieodpowiednia populacja – badanie bez randomizacji, do którego włączono chorych na mCRPC bez przerzutów trzewnych, leczonych Ra-223; w badaniu nie przedstawiono wyników leczenia Ra-223 w populacji chorych na mCRPC uprzednio leczonych hormonoterapią nowej generacji, ani nie podano ilu pacjentów otrzymało wcześniej takie leczenie.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywne, obserwacyjne badanie mające na celu ocenę sekwencji leczenia chorych na mCRPC przynajmniej 3 lekami przedłużającymi życie, w tym Ra-223, celem zbadania czynników mających wpływ na skuteczność; nie przedstawiono wyników w podziale na podgrupy wg leczenia poprzedzającego Ra-223 - brak wyników leczenia Ra-223 po NHA, a w całej kohorcie leczenie NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów (73%).

- Caffo O, Frantellizzi V, Tucci M, Galli L, Monari F, Baldari S, Masini C, Bortolus R, Facchini G, Alongi P, Agostini S, Zichi C, Biasco E, Fanti S, Pignata S, Filice A, Borsatti E, Rossetti S, Spada M, Cortesi E, De Vincentis G. Fracture risk and survival outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients sequentially treated with abiraterone acetate and RADIUM-223. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(11):2633-2638
- Carles J, Castellano D, Méndez-Vidal MJ, Mellado B, Saez MI, González Del Alba A, Perez-Gracia JL, Jimenez J, Suárez C, Sepúlveda JM, Manneh R, Porras I, López C, Morales-Barrera R, Arranz JA. Circulating Tumor Cells as a Biomarker of Survival and Response to Radium-223 Therapy: Experience in a Cohort of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16(6):e1133-e1139
- Carles J, Méndez MJ, Pinto Á, Sáez MI, Arranz JA, Maroto P, López-Criado P, Mellado B, Donas JG, Hernando S, León L, Del Alba AG, Laínez N, Esteban E, Reynés G, Pérez-Gracia JL, Germà JR, López-Brea M, Pérez-Valderrama B, Moretones C, Castellano D. Radium-223 international early access program: results from the Spanish subset. *Future Oncol* 2018; 14(1):41-50
- Charrois-Durand C, Saad F, Barkati M, Lattouf JB, Perrotte P, Karakiewicz PI, Soulières D, Blais N, Hamilou Z, Juneau D, Plouznikoff N, Tausky D, Delouya G. A single-center, multi-disciplinary experience with radium-223 dichloride in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2022; 16(6):199-205
- Chen H X, Tsai L H, Chang C H, Wu H C, Lin C C, Lin C H, Yeh C C, Yang C R, Lien C S, Chang Y H, Liang J A, Chen G H, Hsiao P J, Hsieh P F, Huang C P. Enzalutamide Prior to Radium-223 Is Associated with Better Overall Survival in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Compared to Abiraterone—A Retrospective Study. *Cancers* 2023; 15(13)
- Cheng S, Arciero V, Goldberg H, Tajzler C, Manganaro A, Kozłowski N, Rowbottom L, McDonald R, Chow R, Vasisht G, Shaji S, Wong ECL, Petrovic M, Zhang L, Phillips C, Zalewski P, Kapoor A, Fleshner NE, Chow E, Emmenegger U. Population-Based Analysis Of The Use Of Radium-223 For Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer In Ontario, And Of Factors Associated With Treatment Completion And Outcome. *Cancer Manag Res* 2019; 11:9307-9319
- Chiang PC, Chiang PH, Chen IA, Chen YT, Wang HJ, Cheng YT, Kang CH, Chen CH, Liu YY, Su YL, Chen YH, Luo HL. Treatment outcomes with radium-223 in docetaxel-naïve versus docetaxel-treated metastatic castration-resistant prostate cancer patients: Real-world evidence from Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(5):e32671
- Dadhania S, Alonzi R, Douglas S, Gogbashian A, Hughes R, Dalili D, Vasdev N, Adshad J, Lane T, Westbury C, Anyamene N, Ostler P, Hoskin P, Sharma A. Single-centre experience of use of radium 223 with clinical outcomes based on number of cycles and bone marrow toxicity. *Anticancer Research* 2018; 38(9):5423-5427
- Dagher R, Li N, Abraham S, Rahman A, Sridhara R, Pazdur R. Approval summary: Docetaxel in combination with prednisone for the treatment of androgen-independent hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(24):8147-51
- Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223.
- Nieodpowiednia populacja – badanie bez randomizacji, do którego włączono chorych na mCRPC, którym zaproponowano leczenie Ra-223 (dawkowanie zgodnie z aktualnymi rekomendacjami); celem badania była ocena roli krążących komórek guza jako czynnika predykcyjnego wystąpienia odpowiedzi na leczenie; w badaniu nie podano żadnych informacji odnośnie wcześniejszego leczenia mCRPC, ani obecności lub braku przerzutów do kości i przerzutów trzewnych – nie wiadomo więc czy chorzy otrzymujący Ra-223 byli wcześniej leczeni hormonoterapią nowej generacji.
- Nieodpowiednia populacja - prospektywne badanie bez randomizacji, przeprowadzone w procedurze międzynarodowego programu ułatwionego dostępu do leku (*international early access program*, iEAP), analiza w kohorcie hiszpańskiej, NCT01618370; w badaniu uczestniczyli chorzy na mCRPC leczęni wcześniej terapią systemową, z ≥2 przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych, dopuszczano chorych bezobjawowych (włączono 12% takich pacjentów); wcześniejsze leczenie: DOC 60%, AA 30%, ENZ 3%, RTH 61%; w trakcie terapii Ra-223 niektórzy chorzy jednocześnie stosowali inne leki: AA 17%, ENZ 1%; brak wyników w populacji po hormonoterapii nowej generacji - populacja mieszana (wyniki podane łącznie dla populacji o różnej liczbie wcześniejszych linii leczenia), z małym udziałem chorych po NHA (<50%).
- Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223; ponadto wcześniejsza NHA otrzymało mniej niż 90% badanej kohorty.
- Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223.
- Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, oceniające stosowanie Ra-223 w dwóch kohortach: nie otrzymujących wcześniej docetakselu vs stosujących wcześniej docetaksel; tylko 14,6% pacjentów otrzymywało NHA wcześniej lub jednocześnie z Ra-223.
- Nieodpowiednia populacja – badanie bez randomizacji, do którego włączono chorych na mCRPC, z obecnymi przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych, leczonych Ra-223 w 6 powiatowych szpitalach; w publikacji nie podano informacji o stosowaniu wcześniej NHA.
- Brak poszukiwanych punktów końcowych - publikacja rozpatrywana pod kątem włączenia do porównania pośredniego: dodatkowa analiza do badania z randomizacją TAX327 mająca na celu posudumowanie zatwierdzenia przez FDA schematu stosowania DOC w skojarzeniu z prednizonem w leczeniu CRPC; w badaniu zaprezentowano porównanie wyników oceny OS pomiędzy

Dan TD, Eldredge-Hindy HB, Hoffman-Censits J, Lin J, Kelly WK, Gomella LG, Lallas CD, Trabulsi EJ, Hurwitz MD, Dicker AP, Den RB. Hematologic Toxicity of Concurrent Administration of Radium-223 and Next-generation Antiandrogen Therapies. *Am J Clin Oncol* 2017; 40(4):342-347

Dizdarevic S, Petersen PM, Essler M, Versari A, Bourre JC, la Fougère C, Valdagni R, Paganelli G, Ezziddin S, Kalinovsky J, Bayh I, Du Y. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation) study: patient characteristics and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(5):1102-1110.

Etchebehere EC, Milton DR, Araujo JC, Swanston NM, Macapinlac HA, Rohren EM. Factors affecting 223Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(1):8-20

Eymard J C, Priou F, Zannetti A, Ravaud A, Lepillé D, Kerbrat P, Gomez P, Paule B, Genet D, Hérait P, et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2007; 18(6):1064-1070

Filippi L, Basile P, Schillaci O, Bagni O. The Relationship Between Total Lesion Activity on (18)F Choline Positron Emission Tomography-Computed Tomography and Clinical Outcome in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer Bone Metastases Treated with (223)Radium. *Cancer Biother Radiopharm* 2020; 35(6):398-403.

Filippi L, Spinelli GP, Chiaravallotti A, Schillaci O, Equitani F, Bagni O. Prognostic Value of (18)F-Choline PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated with Radium-223. *Biomedicines* 2020; 8(12).

Fosbøl MØ, Mortensen J, Petersen PM, Loft A, Madsen J, Kjaer A. uPAR PET/CT for Prognostication and Response Assessment in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Undergoing Radium-223 Therapy: A Prospective Phase II Study. *Diagnostics (Basel)* 2021; 11(6).

Fosbøl MØ, Petersen PM, Kjaer A, Mortensen J. (223)Ra Therapy of Advanced Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Quantitative Assessment of Skeletal Tumor Burden for Prognostication of Clinical Outcome and Hematologic Toxicity. *J Nucl Med* 2018; 59(4):596-602.

Fosså SD, Hess SL, Paus E, Borgen E. Circulating tumor cells in patients with metastatic castration resistant prostate cancer: exploratory findings at a tertiary referral hospital. *Res Rep Urol* 2014; 6:121-126.

Frantellizzi V, Costa R, Mascia M, Spanu A, Farcomeni A, Licari M, Cindolo L, Nuvoli S, Pontico M, De Vincentis G. Primary Radical Prostatectomy or Ablative Radiotherapy as Protective Factors for Patients With mCRPC Treated With Radium-223 Dichloride: An Italian Multicenter Study. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18(3):185-191.

grupą DOC co 3 tyg. vs grupą otrzymującą mitoksantrom, a także pomiędzy połączonymi grupami DOC (co 3 tyg. i co tydzień) vs mitoksantrom; nie przedstawiono wyników dla grupy DOC co tydzień.

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono wyłącznie niewielką grupę pacjentów leczonych Ra-223 (N = 25).

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym porównano bezpieczeństwo Ra-223 stosowanego u pacjentów, którzy zostali poddani vs nie zostali poddani wcześniejszej chemioterapii. Wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% kohorty, odpowiednio, 65% i 29% podgrupy przeleczonej i nieprzeleczonej chemioterapią.

Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223; ponadto wcześniejsza NHA otrzymało mniej niż 90% badanej kohorty.

Nieodpowiedni komparator - publikacja rozpatrywana pod kątem włączenia do porównania pośredniego: badanie RCT; porównanie DOC w dawce 75 mg/m² (podawany co 21 dni od dnia 1) vs DOC w dawce 70 mg/m² (podawany w dniu 2) + estramustyna w dawce 280 mg 2 razy dziennie doustnie przez 5 kolejnych dni (dni 1-5) co 21 dni.

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono wyłącznie niewielką grupę pacjentów leczonych Ra-223 (N = 11).

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono wyłącznie niewielką grupę pacjentów leczonych Ra-223 (N = 20).

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono wyłącznie niewielką grupę pacjentów poddanych leczeniu Ra-223 (N = 17).

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; nie podano ilu pacjentów otrzymało wcześniejszą NHA.

Nieodpowiednia populacja - pilotażowe badanie kliniczne bez randomizacji przeprowadzone w celu oceny znaczenia liczby krążących komórek nowotworu dla przeżycia pacjentów z mCRPC w 1. i 2. linii leczenia (wyróżniono grupy leczone w 1. linii DOC, oraz dwie grupy rozpoczynające leczenie 2. linii po DOC, Ra-223 lub BSC). U żadnego pacjenta włączonego do badania nie zastosowano wcześniejszego leczenia NHA. Pomimo wyodrębnienia równoległych grup pacjentów leczonych DOC i Ra-223 celem badania nie było porównanie skuteczności ani bezpieczeństwa tych terapii - odpowiednio do celu badania wymienione grupy pochodziły z innych populacji pacjentów, odpowiednio rozpoczynających leczenie 1. i 2. linii.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało <90% pacjentów.

Frantellizzi V, Monari F, Mascia M, Costa RP, Rubini G, Spanu A, Farcomeni A, Lodi Rizzini E, Cindolo L, Tripoli V, Lavelli V, Nuvoli S, Pontico M, Dionisi V, Ferrari C, DE Vincentis G. Radium-223 in mCRPC patients: a large real-life Italian multicenter study. *Minerva Urol Nephrol* 2022; 74(1):21-28.

Gazzilli M, Durmo R, Cossalter E, Cerudelli E, Panarotto MB, Albano D, Bertagna F, Giubbini R. Three years' clinical practice of Radium-223 therapy in patients with symptomatic bone metastases from metastatic castrate-resistant prostate cancer: a single-centre experience. *Nucl Med Commun* 2020; 41(4):300-307

George DJ, Agarwal N, Sartor O, Sternberg CN, Tombal B, Saad F, Miller K, Constantinovici N, Guo H, Reeves J, Jiao X, Sandström P, Verhoken F, Higano CS, Shore N. Real-world patient characteristics associated with survival of 2 years or more after radium-223 treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer (EPIX study). *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022; 25(2):306-313

George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, Jiao X, Tangirala K, Sternberg CN, Higano CS. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer* 2020; 18(4):284-294

Heidenreich A, Gillessen S, Heinrich D, Keizman D, O'Sullivan JM, Carles J, Wirth M, Miller K, Reeves J, Seger M, Nilsson S, Saad F. Radium-223 in asymptomatic patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases treated in an international early access program. *BMC Cancer* 2019; 19(1):12.

Higano CS, George DJ, Shore ND, Sartor O, Miller K, Conti PS, Sternberg CN, Saad F, Sade JP, Bellmunt J, Smith MR, Chandrawansa K, Sandström P, Verhoken F, Tombal B. Clinical outcomes and treatment patterns in REASSURE: planned interim analysis of a real-world observational study of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer. *EJ Clin Med* 2023; 60:101993

Hyväkää A, Kääriäinen OS, Utriainen T, Löyttyneemi E, Mattila K, Reinikainen P, Sormunen J, Jääskeläinen M, Auvinen P, Minn H, Sundvall M. Radium-223 dichloride treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer in Finland: A real-world evidence multicenter study. *Cancer Med* 2023; 12(4):4064-4076

Jarvis P, Ho A, Sundram F. Radium-223 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: survival benefit when used earlier in the treatment pathway. *Nucl Med Commun* 2021; 42(3):332-336

Jiang XY, Atkinson S, Pearson R, Leaning D, Cumming S, Burns A, Azzabi A, Frew J, McMenemin R, Pedley ID. Optimising Radium 223 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer -5-year Real-World Outcome: Focusing on Treatment Sequence and Quality of Life. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2020; 32(10):e177-e187

Kairemo K, Milton DR, Etchebehere E, Rohren EM, Macapinlac HA. Final Outcome of 223Ra-therapy and the Role of 18F-fluoride-PET in Response Evaluation in Metastatic Castration-

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało <90% pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - retrospektywna ocena stosowania Ra-223 w rzeczywistej praktyce klinicznej; w publikacji nie podano żadnych informacji na temat wcześniejszego stosowania NHA u analizowanych pacjentów.

Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223; ponadto wcześniejsza NHA otrzymało mniej niż 90% badanej kohorty.

Nieodpowiednia interwencja – obserwacyjne badanie retrospektywne, kohortowe, nieinterwencyjne, przeprowadzone na podstawie danych z bazy Flatiron, mające na celu zbadanie rzeczywistych wzorców sekwencji leczenia chorych na mCRPC oraz charakterystykę populacji i klinicznych punktów końcowych; do badania włączono dane od 2559 chorych na mCRPC, spośród których 77% otrzymało ≥ 1 linię terapii systemowej z powodu mCRPC, głównie LPAs takie jak AA, ENZ, DOC, CAB, sipuleucel-T lub Ra-223; nie przedstawiono wyników oceny skuteczności Ra-223, publikacja zawiera opis stosowanych sekwencji leczenia, a jedyny wynik skuteczności (OS) odnosi się do całej populacji leczonych LPAs oraz porównania OS chorych leczonych LPAs względem chorych nie otrzymujących takiego leczenia.

Nieodpowiednia populacja - badanie kliniczne fazy 3b, bez randomizacji; wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało <90% pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - prospektywne, obserwacyjne badanie REASSURE (NCT02141438) oceniające stosowanie Ra-223 w rzeczywistej praktyce klinicznej u chorych na mCRPC z obecnymi przerzutami do kości; włączano chorych, którzy mieli zaplanowane przyjmowanie Ra-223 zgodnie z zaleceniami lekarza prowadzącego (wykluczano pacjentów leczonych wcześniej Ra-223 lub innymi radiofarmaceutykami); oceniano bezpieczeństwo i przerywanie terapii Ra-223 (w tym wystąpienie wtórnych nowotworów); nie podano informacji na temat wcześniejszego leczenia mCRPC, nie wiadomo czy i ilu pacjentów otrzymywało uprzednio NHA.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; informacje o zastosowaniu wcześniejszej NHA podano odrębnie dla poszczególnych laków, bez względu na linię leczenia (AA 61%, ENZ 57%), bez możliwości ustalenia, czy ogółem NHA zastosowano przed Ra-223 u co najmniej 90% pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym porównano grupy pacjentów leczonych Ra-223 po ≤ 1 vs ≥ 2 wcześniejszych liniach leczenia; wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; ogółem wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż

resistant Prostate Cancer-A Single Institution Experience. *Curr Radiopharm* 2018; 11(2):147-152.

Kaulanjan K, Dahan J, Charrois-Durand C, Saad F, Brureau L, Delouya G, Taussky D, Auclin E. Change of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio during Treatment: A Potential Prognostic Biomarker in Metastatic Prostate Cancer Treated with Radium-223 Dichloride. *Cancers* 2022; 14(19)

Kawaguchi G, Akazawa K, Ikeda T, Ikeda Y, Hara N, Nishiyama T. Prostate-specific antigen doubling time following radium-223 treatment as a predictor of the clinical course in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *SAGE Open Med* 2023; 11:20503121231168493.

Kawahara T, Miyoshi Y, Ninomiya S, Sato M, Takeshima T, Hasumi H, Makiyama K, Uemura H. Administration of radium-223 and the prognosis in Japanese bone metastatic castration-resistant prostate cancer patients: A large database study. *Int J Urol* 2022; 29(9):1079-1084

Khan M, Parshad S, Naimi MF, Sidhu AK, Lyons F, Hardisty MR, Whyne CM, Smoragiewicz M, Phillips CM, Briones J, Emmelegger U. Sarcopenia in Men With Bone-Predominant Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Undergoing Ra-223 Therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21(4):e228-e235.e1.

Kim SI, Szeto AH, Morgan KP, Brower B, Dunn MW, Khandani AH, Godley PA, Rose TL, Basch EM, Milowsky MI, Whang YE, Crona DJ. A real-world evaluation of radium-223 in combination with abiraterone or enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *PLoS One* 2021; 16(6):e0253021

Kitajima K, Igeta M, Kuyama J, Kawahara T, Suga T, Otani T, Sugawara S, Kono Y, Tamaki Y, Seko-Nitta A, Ishiwata Y, Ito K, Toriihara A, Watanabe S, Hosono M, Miyake H, Yamamoto S, Narita M, Daimon T, Yamakado K. Novel nomogram developed for determining suitability of metastatic castration-resistant prostate cancer patients to receive maximum benefit from radium-223 dichloride treatment-Japanese Ra-223 Therapy in Prostate Cancer using Bone Scan Index (J-RAP-BSI) Trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 50(5):1487-1498.

Kitajima K, Kuyama J, Kawahara T, Suga T, Otani T, Sugawara S, Kono Y, Tamaki Y, Seko-Nitta A, Ishiwata Y, Ito K, Toriihara A, Watanabe S, Hosono M, Miyake H, Yamamoto S, Sasaki R, Narita M, Yamakado K. Assessing Therapeutic Response to Radium-223 with an Automated Bone Scan Index among Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Data from Patients in the J-RAP-BSI Trial. *Cancers (Basel)* 2023; 15(10).

Kuppen MC, Westgeest HM, van der Doelen MJ, van den Eertwegh AJ, Coenen JL, Aben KK, van den Bergh AC, Bergman AM, den Bosch JV, Celik F, Hendriks MP, Lavalaye J, der Meer SV, Polee MB, Somford DM, van Oort IM, Uyl-de Groot CA, Gerritsen WR. Real-world outcomes of radium-223 dichloride for metastatic castration resistant prostate cancer. *Future Oncol* 2020; 16(19):1371-1384

Kürönya Z, Sinkovics I, Ágoston P, Bíró K, Bodrogi I, Böde I, Dank M, Gyergyay F, Vajdics T, Kolonics Z, Nagyiványi K, Rúzsá Á, Gécci L. A Retrospective Analysis of the First 41 mCRPC Patients with Bone Pain Treated with Radium-223 at the National Institute of Oncology in Hungary. *Pathol Oncol Res* 2017; 23(4):777-783

90% pacjentów (wg danych w publikacji *Etchebehere 2016*, opisującej badania przeprowadzone w populacji tego samego rejestru).

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, którego celem była analiza wpływu NLR (stosunek neutrofilii do limfocytów), jego zmiany w trakcie terapii oraz jego wartości prognostycznej u chorych na raka prostaty z przerzutami leczonych Ra-223 i DOC; do badania włączono chorych na mCRPC, z objawowymi przerzutami kostnymi, leczonych wcześniej DOC na etapie mHSPC lub mCRPC lub z przeciwwskazaniami do terapii DOC (56,4% otrzymało DOC); brak jednak informacji na temat wcześniejszego stosowania NHA.

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono wyłącznie niewielką grupę pacjentów leczonych Ra-223 (N = 18).

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

Brak poszukiwanych punktów końcowych - w badaniu oceniono progresję sarkopenii oraz OS. Ocena sarkopenii nie należała do predefiniowanych punktów końcowych, a OS podano wyłącznie w podziale na podgrupy z i bez sarkopenii (nie podano wyników dla całej kohorty mCRPC leczonej Ra-223).

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym porównywano kohortę pacjentów leczoną Ra-223 w monoterapii do kohorty chorych leczonych Ra-223 w skojarzeniu z NHA; nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej odsetka chorych leczonych Ra-223 w monoterapii, którzy otrzymywali uprzednio NHA – dane podano odrębnie dla AA (78%) i ENZ (51%), a z uwagi na możliwe sekwencyjne stosowanie tych hormonoterapii u tych samych pacjentów określenie, czy NHA stosowało wcześniej co najmniej 90% tej grupy nie było możliwe.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; odsetek chorych leczonych NHA przed Ra-223 był prawdopodobnie niewielki (precyzyjną informację podano tylko dla chorych otrzymujących Ra-223 w 2 linii: 29% po NHA).

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

- Lavelli V, Nappi AG, Caputo P, Asabella AN, Fanelli M, Sardaro A, Altini C, Ferrari C, Rubini G. Impact of pre-treatment variables on the completion of (223)radium-dichloride therapy in mCRPC patients with bone metastases. *Hell J Nucl Med* 2019; 22 Suppl 2:153-163
- Leisser A, Nejabat M, Hartenbach M, Duan H, Shariat SF, Kramer G, Krainer M, Hacker M, Haug AR. Hematopoiesis is prognostic for toxicity and survival of (223)Radium treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Hell J Nucl Med* 2017; 20 Suppl:157.
- Lopes Fppl, Pedras M V, Ferreira Á R S, Ledesma P M, Dias Prtp, Pedras F V. Behavior of total alkaline phosphatase after radium-223 administration on the survival of patients with prostate cancer: a single-center, real-world retrospective study. *Radiol Bras* 2023; 56(3):125-130
- Makita K, Hamamoto Y, Kanzaki H, Yamashita N, Nagasaki K, Kido T, Miura N, Saika T, Hashine K. Impact of timing of radium-223 administration on the survival of patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Med Int (Lond)* 2023; 3(4):38
- Maruzzo M, Basso U, Borsatti E, Evangelista L, Alongi F, Caffo O, Maines F, Galuppo S, De Vivo R, Zustovich F, Palleschi D, Zivi A, Sava T, Sorarù M, Iacovelli R, Nicodemo M, Baier S, Fratino L, Zagonel V. Results From a Large, Multicenter, Retrospective Analysis On Radium223 Use in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (mCRPC) in the Triveneto Italian Region. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(1):e187-e194
- Matsubara N, Nagamori S, Wakumoto Y, Uemura H, Kimura G, Yokomizo A, Kikukawa H, Mizokami A, Kosaka T, Masumori N, Kawasaki Y, Yonese J, Nasu Y, Fukasawa S, Sugiyama T, Kinuya S, Hosono M, Yamaguchi I, Tsutsui H, Uemura H. Phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* 2018; 23(1):173-180
- Matsumoto T, Hori Y, Shiota M, Blas L, Nakamura M, Seki N, Kuroiwa K, Yokomizo A, Morokuma F, Kiyoshima K, Eto M. Effectiveness and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases in real-world practice: A multi-institutional study. *Int J Urol* 2023; 30(2):139-146
- McHugh D, Tagawa S, Moryl N, Milowsky M, Heller G, Osborne J, Rathkopf D, Basch E, Pandit-Taskar N, Morris MJ. A Phase II, Nonrandomized Open Trial Assessing Pain Efficacy with Radium-223 in Symptomatic Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2021; 19(5):447-456.
- McKay RR, Jacobus S, Fiorillo M, Ledet EM, Cotogna PM, Steinberger AE, Jacene HA, Sartor O, Taplin ME. Radium-223 Use in Clinical Practice and Variables Associated With Completion of Therapy. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(2):e289-e298
- McKay RR, Silver R, Bhak RH, Korves C, Cheng M, Appukkuttan S, Simmons SJ, Duh MS, Taplin ME. Treatment of metastatic castration resistant prostate cancer with radium-223: a retrospective study at a US tertiary oncology center. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; 24(1):210-219
- McNamara MA, Oyekunle T, Chin BB, Oldan J, Anand A, Ritz M, Shantzer L, Anand M, Armstrong AJ, George DJ. Patterns of response and progression in bone and soft tissue during and after treatment with radium-223 for metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Prostate* 2019; 79(10):1106-1116
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono wyłącznie niewielką grupę pacjentów leczonych Ra-223 (N = 30).
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne; w publikacji nie zawarto danych dotyczących wcześniejszego stosowania NHA u pacjentów włączonych do badania (prawdopodobnie NHA nie była stosowana u pacjentów przed rozpoczęciem terapii Ra-223); podano, że u 7,4% leczenie AA było w toku w trakcie terapii Ra-223.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne; w publikacji nie zawarto danych dotyczących wcześniejszego stosowania NHA u pacjentów włączonych do badania.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało co najmniej 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne; w publikacji nie zawarto danych dotyczących wcześniejszego stosowania NHA u pacjentów włączonych do badania.
- Nieodpowiednia populacja - jednoramienne badanie II fazy (NCT01929655), w którym oceniano skuteczność terapii Ra-223 u japońskich pacjentów chorych na mCRPC, z ≥ 2 objawowymi przerzutami do kości, bez przerzutów trzewnych; chorzy mogli kontynuować jednoczesne stosowanie leczenia standardowego (np. EBRT, kortykosteroidy, antyandrogeny pierwszej generacji, estrogeny, ketokonazol, bisfosfoniany, denosumab); w badaniu 55% pacjentów otrzymało wcześniej DOC; nie podano szczegółowych informacji o NHA - czy była wcześniej stosowana, wiadomo jedynie że nie mogła być stosowana razem z Ra-223 (nie zaliczała się do leczenia standardowego).
- Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223; ponadto wcześniejsza NHA otrzymało mniej niż 90% badanej kohorty.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie kliniczne II fazy, bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono wyłącznie niewielką grupę pacjentów poddanych leczeniu Ra-223 (N = 29).
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym wcześniejsze zastosowanie NHA nie stanowiło kryterium włączenia i nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów przeleczonych NHA; pacjenci leczeni NHA stanowili mniej niż 90% populacji badania.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym nie podano żadnych informacji o odsetku pacjentów leczonych uprzednio NHA; wcześniejsze stosowanie NHA nie stanowiło również kryterium włączenia do badania.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

- Minckawa TB, Santos AO, Moraes AG, Sasse A, Silva CA, Lima MT, Camacho M, Lima MC, Etchebehere E. Single-center developing country analysis of radium-223 therapy in prostate cancer-preliminary results. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 11(5):352-362
- Modi D, Hwang C, Mamdani H, Kim S, Gayar H, Vaishampayan U, Joyrich R, Heath EI. Radium-223 in Heavily Pretreated Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2016; 14(5):373-380.e2.
- Nilsson S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernäs B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, O'Bryan-Tear CG, Thuresson M, Bolstad B, Bruland ØS. 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 S, Franzén L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, Lennernäs B, Petersson U, Johannessen DC, Sokal M, Pigott K, Yachnin J, Garkavij M, Strang P, Harmenberg J, Bolstad B, Bruland O S. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007; 8(7):587-94
- Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjørø T, Fosså SD. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. *Scand J Urol* 2015; 49(3):211-217
- Oudard S, Banu E, Beuzebec P, Voog E, Dourthe L M, Hardy-Bessard A C, Linossier C, Scotté F, Banu A, Coscas Y, Guinet F, Poupon M F, Andrieu J M. Multicenter randomized phase II study of two schedules of docetaxel, estramustine, and prednisone versus mitoxantrone plus prednisone in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3343-51
- Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, Hjälm-Eriksson M, Jassem J, Thierry-Vuillemin A, Caffo O, Castellano D, Mainwaring PN, Bernard J, Shen L, Chadja M, Sartor O. Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017; 35(28):3189-3197
- Parimi S, Bondy S, Tsang E, McKenzie MR, Bachand F, Aparicio M, Duncan G, Sunderland K, Olson RA, Pai HH, Alexander AS, LaPointe V, Chi KN, Tyldesley S. Pain response in a population-based study of radium-223 (Ra-223) for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2019; 13(10):E311-E316.
- Parimi S, Tsang E, Alexander A, Mckenzie M, Bachand F, Sunderland K, Chi KN, Aparicio M, Worsley D, Tyldesley S. A population-based study of the use of radium 223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: Factors associated with treatment completion. *Can Urol Assoc J* 2017; 11(10):350-355
- Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym 82,1% (23/28) pacjentów stosowało Ra-223 w skojarzeniu z inną terapią.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono niewielką grupę pacjentów leczonych Ra-223 (N = 29).
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT porównujące 4 iniekcje Ra-2234 w dawce 50 kBq/kg + EBRT vs PBO + EBRT; taki schemat stosowania jest niezgodny z zalecanym w ChPL Xofigo (zaleca się podanie 6 iniekcji leku).
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT porównujące 4 iniekcje Ra-223 w dawce 50 kBq/kg + EBRT vs PBO + EBRT; taki schemat stosowania jest niezgodny z zalecanym w ChPL Xofigo (zaleca się podanie 6 iniekcji leku).
- Nieodpowiednia populacja - badanie przeprowadzone w procedurze wczesnego dostępu do leku (EAP), w którym oceniano zmiany stężenia PSA i markerów metabolizmu kości u 14 chorych na mCRPC, którzy otrzymali 6 comiesięcznych cykli terapii Ra-223, a wyniki porównano do 4 pacjentów którzy otrzymali placebo w badaniu ALSYMPCA; brak jakiegokolwiek informacji o wcześniejszym stosowaniu NHA u analizowanych chorych.
- Nieodpowiedni komparator - badanie RCT rozpatrywane pod kątem włączenia do porównania pośredniego, oceniające stosowanie DOC w dawce 70 mg/m² pc w dniu 2, podawane co 21 dni (grupa A) oraz DOC w dawce 35 mg/m² w dniach 2 i 9, podawane co 21 dni (grupa B) - zaplanowana intensywność dawki taka sama (23,3 mg/m² pc/tydzień); dodatkowo podawano estramustynę doustnie oraz prednizolon; grupę kontrolną (grupa C) stanowił mitoksantron w dawce 12 mg/m² pc, podawano również prednizolon w niskiej dawce (zalecana w ChPL Taxotere dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc) - lek ten nie stanowi poszukiwanego komparatora.
- Nieodpowiedni komparator - badanie rozpatrywane pod kątem włączenia do porównania pośredniego; badanie RCT FIRSTANA [NCT01308567], w którym porównywano 2 rodzaje chemioterapii: kabazytaksel z docetakselem, w populacji chorych na mCRPC, nie leczonych wcześniej chemioterapią (CTH-*na-ive*); ok. 90% pacjentów miało przerzuty do kości, ok. 13% przerzuty do płuc, ok. 9% przerzuty do wątroby, ok. 55% przerzuty do węzłów chłonnych, wcześniejsze leczenie: ok. 97% po hormonoterapii, ale głównie starszej generacji (po NHA, ENZ lub AA tylko do 2% populacji); niniejsze badanie nie umożliwia połączenia sieci porównania pośredniego.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej odsetka chorych leczonych Ra-223, którzy otrzymywali uprzednio NHA – dane podano odrębnie dla AA (66%) i ENZ (72%), a z uwagi na możliwe sekwencyjne stosowanie tych hormonoterapii u tych samych pacjentów określenie, czy NHA stosowało wcześniej co najmniej 90% tej grupy nie było możliwe.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej odsetka chorych leczonych Ra-223 w monoterapii, którzy otrzymywali uprzednio NHA – dane podano odrębnie dla AA (65,9%) i ENZ (84,6%), a z uwagi na możliwe sekwencyjne stosowanie tych hormonoterapii u tych samych pacjentów określenie, czy NHA stosowało wcześniej co najmniej 90% tej grupy nie było możliwe.

- Parker C, Tunariu N, Tovey H, Alonzi R, Blackledge M D, Cook G J R, Chua S, Du Y, Hafeez S, Murray I, Padhani A R, Staffurth J, Tree A, Stidwill H, Finch J, Curcean A, Chatfield P, Perry S, Koh D M, Hall E. Radium-223 in metastatic castration resistant prostate cancer: whole body diffusion-weighted MRI to assess response. *JNCI Cancer Spectr* 2023
- Peters N, Bambury RM, Power DG, McCarthy L, Lyons C, Kelly P, Jamaluddin MF. Radium-223 in the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Ir Med J* 2022; 115(2):536
- Petrylak DP, Vaishampayan UN, Patel KR, Higano CS, Albany C, Dawson NA, Mehlhaff BA, Quinn DI, Nordquist LT, Wagner VJ, Siegel J, Trandafir L, Sartor O. A randomized phase IIa study of quantified bone scan response in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with radium-223 dichloride alone or in combination with abiraterone acetate/prednisone or enzalutamide. *ESMO Open* 2021; 6(2):100082
- Prelaj A, Rebutti SE, Buzzacchino F, Pozzi C, Ferrara C, Frantellizzi V, Follacchio GA, Civitelli L, De Vincentis G, Tomaso S, Bianco V. Radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Efficacy and safety in clinical practice. *Oncol Lett* 2019; 17(2):1467-1476
- Probst S, Bjartell A, Anand A, Skamene T, Ferrario C. Interval Changes in PSMA PET/CT During Radium-223 Therapy for Metastatic Bone Disease from Castration-Resistant Prostate Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2022; 56(4):188-195.
- Raimondi A, Sepe P, Claps M, Maccauro M, Aliberti G, Pagani F, Apollonio G, Randon G, Peverelli G, Seregni E, Verzoni E, Procopio G. Safety and activity of radium-223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: the experience of Istituto Nazionale dei Tumori. *Tumori* 2020; 106(5):406-412
- Rizzini EL, Dionisi V, Ghedini P, Morganti AG, Fanti S, Monari F. Clinical aspects of mCRPC management in patients treated with radium-223. *Sci Rep* 2020; 10(1):6681
- Romero-Laorden N, Lorente D, de Velasco G, Lozano R, Herrera B, Puente J, López P P, Medina A, Almagro E, Gonzalez-Billalabeitia E, Villa-Guzman J C, González-Del-Alba A, Borrega P, Laínez N, Fernández-Freire A, Hernández A, Rodríguez-Vida A, Chirivella I, Fernandez-Parra E, López-Campos F, Isabel Pacheco M, Morales-Barrera R, Fernández O, Villatoro R, Luque R, Hernando S, Castellano D C, Castro E, Olmos D. Prospective Assessment of Bone Metabolism Biomarkers and Survival in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Treated with Radium-223: The PRORADIUM Study. *Eur Urol Oncol* 2023
- Roviello G, Gallicchio R, Bozza G, Rodriquez MG, Aieta M, Storto G. Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223. *Onco Targets Ther* 2019; 12:9-13.
- Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, Lévy J, Miller K, Nilsson S, Petrenciuc O, Tucci M, Wirth M, Federhofer J, O'Sullivan JM. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9):1306-1316
- Saad F, Gillessen S, Heinrich D, Keizman D, O'Sullivan JM, Nilsson S, Miller K, Wirth M, Reeves J, Seger M, Carles J, Heidenreich A. Disease Characteristics and Completion of Treatment in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223 in an International
- Nieodpowiedni komparator - badanie kliniczne z randomizacją 2 fazy, w którym dokonano porównania dwóch schematów dawkowania Ra-223: 55 kBq/kg co 4 tyg. w 6 cyklach (dawkowanie zarejestrowane) versus 88kBq/kg co 4 tyg. w 6 cyklach (dawka większa niż zarejestrowana) w populacji, która w większości nie została przeleczona NHA (13,9% po AA, 8,3% po ENZ; nie podano liczby ani odsetka pacjentów po AA lub ENZ).
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia interwencja - badanie RCT, w którym oceniano terapie Ra-223 w porównaniu do Ra-223+ENZ i Ra-223+AA [w Polsce Ra-223 może być stosowany w monoterapii albo w skojarzeniu z analogami LHRH]; brak jakiegokolwiek informacji o wcześniejszym stosowaniu NHA w populacji badania.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, brak jakiejkolwiek informacji o wcześniejszym stosowaniu NHA u analizowanych pacjentów.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono niewielką grupę pacjentów poddanych leczeniu Ra-223 (N = 14).
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym nie podano jednoznacznej informacji o odsetku pacjentów leczonych uprzednio NHA; wcześniejsze stosowanie NHA nie stanowiło również kryterium włączenia do badania.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono niewielką grupę pacjentów poddanych leczeniu Ra-223 (N = 25).
- Nieodpowiednia populacja - jednoramienne badanie kliniczne fazy 3b; wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - jednoramienne badanie kliniczne fazy 3b; wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

Early Access Program. Clin Genitourin Cancer 2019; 17(5):348-355.e5

Sartor O, Appukkuttan S, Weiss J, Tsao CK. Clinical outcomes, management, and treatment patterns in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 in community compared to academic settings. Prostate 2021; 81(10):657-666

Sartor O, George D, Tombal B, Agarwal N, Higano CS, Sternberg CN, Miller K, Jiao X, Guo H, Sandström P, Bruno A, Verhulst F, Saad F, Shore N. Real-world outcomes of second novel hormonal therapy or radium-223 following first novel hormonal therapy for mCRPC. Future Oncol 2022; 18(1):35-45

Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C, Fernandez DC, Almeida F, Iagaru A, Brown A Jr, Smith MR, Agrawal M, Dicker AP, Garcia JA, Lutzky J, Wong YN, Petrenciuc O, Gratt J, Shore ND, Morrill MJ. Radium-223 Safety, Efficacy, and Concurrent Use with Abiraterone or Enzalutamide: First U.S. Experience from an Expanded Access Program. Oncologist 2018; 23(2):193-202

Sasaki D, Hatakeyama S, Kawaguchi H, Hatayama Y, Ishibashi Y, Kusaka A, Noro D, Tanaka T, Ito H, Okuyama Y, Okamoto T, Yamamoto H, Yoneyama T, Hashimoto Y, Aoki M, Ohyama C. Effects of six-cycle completion and earlier use of radium-223 therapy on prognosis for metastatic castration-resistant prostate cancer: A real-world multicenter retrospective study. Urol Oncol 2022; 40(2):64.e1-64.e8

Sharifabrizi A, Kothari S, George S, Attwood K, Levine E, Lamonica D. Optimization of Radium-223 Treatment of Castration-resistant Prostate Cancer Based on the Burden of Skeletal Metastasis and Clinical Parameters. Oncologist 2023; 28(3):246-251

Sidhu A, Khan N, Phillips C, Briones J, Kapoor A, Zalewski P, Flesher N E, Chow E, Emmenegger U. Prevalence and Prognostic Implications of PSA Flares during Radium-223 Treatment among Men with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. J Clin Med 2023; 12(17)

Spratt DE, Osborne JR, Zumsteg ZS, Rebeiz K, Leeman J, Rivera A, Morris MJ, Zelefsky MJ. Radium-223 outcomes after multiple lines of metastatic castration-resistant prostate cancer therapy in clinical practice: implication of pre-treatment spinal epidural disease. Prostate Cancer Prostatic Dis 2016; 19(3):271-276.

Sraieb M, Hirmas N, Conrad R, Marinova M, Essler M, Herrmann K, Ahmadzadehfar H. Assessing the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases receiving [223Ra]RaCl₂ therapy. Medicine (Baltimore) 2020; 99(38):e22287

Sternberg CN, Saad F, Graff JN, Peer A, Vaishampayan UN, Leung E, Rosenbaum E, Gurney H, Epstein RJ, Davis ID, Wu B, Trandafir L, Wagner VJ, Hussain M. A randomised phase II trial of three dosing regimens of radium-223 in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol 2020; 31(2):257-265

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, którego celem było porównanie efektywności Ra-223 w przypadku stosowania tej terapii w lokalnych ośrodkach zdrowia w porównaniu z ośrodkami akademickimi; wcześniejsze zastosowanie NHA i niestosowanie CTH przed ocenianym leczeniem nie stanowiły kryteriów włączenia do badania; nie podano liczby ani odsetka pacjentów, jak również nie przedstawiono wyników w podgrupie chorych spełniających te kryteria. Ogółem NHA otrzymało wcześniej mniej niż 90% populacji banana. Ponadto tylko 43% ocenianych chorych była leczona Ra-223 w monoterapii; pozostali otrzymywali ten lek w leczeniu skojarzonym, najczęściej z NHA.

Nieodpowiedni komparator – leczenie Ra-223 w 2 linii terapii mCRPC porównywano z zastosowaniem NHA w 2 linii leczenia mCRPC.

Nieodpowiednia populacja - jednoramienne badanie kliniczne 2 fazy, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% analizowanych pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym nie podano żadnych informacji o odsetku pacjentów leczonych uprzednio NHA; wcześniejsze stosowanie NHA nie stanowiło również kryterium włączenia do badania.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym nie podano żadnych informacji o odsetku pacjentów leczonych uprzednio NHA; wcześniejsze stosowanie NHA nie stanowiło również kryterium włączenia do badania.

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne, w którym uwzględniono wyłącznie pacjentów leczonych Ra-223; celem badania było porównanie wyników leczenia Ra-223 pomiędzy chorymi z wzrostami stężenia PSA (ang. *PSA flares*) oraz z lub bez odpowiedzi PSA. W badaniu nie uwzględniono grupy kontrolnej, nielezionej Ra-223.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej odsetka chorych leczonych Ra-223, którzy otrzymywali uprzednio NHA – dane podano odrębnie dla AA (83%) i ENZ (61%), a z uwagi na możliwe sekwencyjne stosowanie tych hormonoterapii u tych samych pacjentów określenie, czy NHA stosowało wcześniej co najmniej 90% tej grupy nie było możliwe.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

Nieodpowiedni komparator - publikacja prezentuje badanie kliniczne z randomizacją II fazy, w którym oceniano efektywność kliniczną dwóch nowych schematów dawkowania Ra-223 (schemat wysokodawkowy - 6 cykli w dawce 88 kBq/kg co 4 tygodnie oraz schemat rozszerzony - 12 cykli w dawce 55 kBq/kg co 4 tyg.), w porównaniu z obecnie zarejestrowanym dawkowaniem standardowym (6 cykli w dawce 55 kBq/kg co 4 tyg.); wcześniejsze zastosowanie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania, ponadto ponad połowa chorych otrzymała CTH przed Ra-223 (wcześniejsze leczenie w grupie standardowego dawkowania: AA 37%, ENZ 18%; DOC 52%, CAB 15%).

- Storås A H, Tsuruda K, Fosså S D, Andreassen B K. Time trends in systemic treatment for patients with metastatic prostate cancer: a national cohort study. *Acta Oncol* 2023;1-7
- Swami U, Aggarwal H, Zhou M, Jiang S, Kim J, Li W, Laliberté F, Emond B, Agarwal N. Treatment Patterns, Clinical Outcomes, Health Care Resource Utilization and Costs in Older Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer in the United States: An Analysis of SEER-Medicare Data. *Clinical Genitourinary Cancer* 2023; 21(5):517-529
- Taich L, Zhao H, Stock SR, Howard LE, De Hoedt AM, Terris MK, Aming CL, Kane CJ, Cooperberg MR, Aronson WJ, Klaassen Z, Polascik TJ, Vidal AC, Freedland SJ. Radium-223 Utilization Patterns and Outcomes in Clinical Practice. *Urol Pract* 2022; 9(5):405-413
- Takayama T, Sugihara T, Kameda T, Yamazaki M, Komatsubara M, Kamei J, Fujisaki A, Ando S, Fujimura T. Treatment outcome of radium-223 treatment for castration-resistant prostate cancer and bone metastases at a single university hospital. *Intl J Radiat Res* 2022; 20(1):75-81
- Takeda K, Kawasaki Y, Sakayauchi T, Takahashi C, Katagiri Y, Tanabe T, Ishikawa Y, Fujimoto K, Kubozono M, Kozumi M, Abe K, Narazaki K, Tasaka S, Umezawa R, Yamamoto T, Takahashi N, Suzuki Y, Kishida K, Omata S, Ito A, Jingu K. Clinical significance of completion of radium-223 treatment and acute adverse events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2023; 11(1):13-22
- Turco F, Tucci M, Angusti T, Parente A, Di Stefano RF, Urban S, Pisano C, Samuelli A, Audisio A, Audisio M, Parlagreco E, Ungaro A, Scagliotti GV, Di Maio M, Buttigliero C. Role of radium-223 discontinuation due to adverse events in castration-resistant prostate cancer patients. A retrospective monocentric analysis. *Tumori* 2023; 109(2):233-243
- Uemura H, Masumori N, Takahashi S, Hosono M, Kinuya S, Sunaya T, Horio T, Okayama Y, Kakehi Y. Real-world safety and effectiveness of radium-223 in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastasis: exploratory analysis, based on the results of post-marketing surveillance, according to prior chemotherapy status and in patients without concomitant use of second-generation androgen-receptor axis-targeted agents. *Int J Clin Oncol* 2021; 26(4):753-763
- Uemura H, Uemura H, Matsubara N, Kinuya S, Hosono M, Yajima Y, Doi T. Safety and efficacy of radium-223 dichloride in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Int J Clin Oncol* 2017; 22(5):954-963
- Uemura H, Uemura H, Nagamori S, Wakumoto Y, Kimura G, Kikukawa H, Yokomizo A, Mizokami A, Kosaka T, Masumori N, Kawasaki Y, Yonese J, Nasu Y, Fukasawa S, Sugiyama T, Kinuya S, Hosono M, Yamaguchi I, Akagawa T, Matsubara N. Three-year follow-up of a phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Int J Clin Oncol* 2019; 24(5):557-566
- Utsumi N, Kurosaki H, Miura K, Kitoh H, Akakura K. Pretreatment PSA levels affects the completion rate of Ra-223 treatment. *Sci Rep* 2021; 11(1):6476.
- van der Doelen MJ, Isaacsson Velho P, Sloopbeek PHJ, Pami-dimarri Naga S, Bormann M, van Helvert S, Kroeze LI, van Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, w którym porównano pacjentów, u których, poza ADT, zastosowano jedną z terapii systemowych (ABI, ENZ, DOC, CAB lub Ra-223) - grupa „users” z pacjentami, u których nie zastosowano żadnej z wymienionych terapii systemowych („non-users”); nie podano liczby ani odsetka pacjentów leczonych Ra-223 ani nie wyodrębniono wyników pacjentów leczonych Ra-223.
- Nieodpowiednia interwencja - badanie obserwacyjne, w którym oceniono wyniki leczenia, zużycie zasobów i koszty w populacji pacjentów z mCRPC w wieku co najmniej 65 lat, na podstawie bazy SEER. Wyodrębniono kohorty leczone w 1, 2 i 3 linii oraz najczęściej stosowane terapie - AA, ENZ i DOC. Terapię Ra-223 w badanej kohorcie zastosowano w przypadku 2,1%, 3,1% i 7,8% chorych, odpowiednio w 1, 2 i 3 linii. Nie wyodrębniono wyników dla podgrupy leczonej Ra-223.
- Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym uwzględniono niewielką liczbę pacjentów leczonych Ra-223 (N = 20).
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym nie podano żadnych informacji o odsetku pacjentów leczonych uprzednio NHA (wszyscy pacjenci stosowali uprzednio hormonoterapię, ale nie określono jaką); wcześniejsze stosowanie NHA nie stanowiło również kryterium włączenia do badania.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym wcześniejsze zastosowanie NHA nie stanowiło kryterium włączenia i nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów przeleczonych NHA; pacjenci leczeni NHA stanowili mniej niż 90% populacji badania.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym wcześniejsze zastosowanie NHA nie stanowiło kryterium włączenia i nie przedstawiono wyników dla podgrupy pacjentów przeleczonych NHA; pacjenci leczeni NHA stanowili mniej niż 90% populacji badania.
- Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie I fazy [NCT01565746], otwarte nierandomizowane, celem badania była ocena farmakokinetyki, dozymetrii, bezpieczeństwa, biomarkerów i skuteczności Ra-223 u japońskich pacjentów z CRPC i przerzutami do kości; do badania włączono 19 chorych.
- Nieodpowiednia populacja - prospektywne, jednoramienne badanie kliniczne 2 fazy, do którego włączano pacjentów po wcześniejszej CTH docetaksemem, lub u których takie leczenie nie było możliwe; ostatecznie wcześniejsze leczenie DOC otrzymało 55% pacjentów. Brak informacji o wcześniejszym stosowaniu NHA u włączonych pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono

- Oort IM, Gerritsen WR, Antonarakis ES, Mehra N. Impact of DNA damage repair defects on response to radium-223 and overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2020; 136:16-24.
- van der Doelen MJ, Kuppen MCP, Jonker MA, Mehra N, Janssen MJR, van Oort IM, Gerritsen WR. 223Ra Therapy in Patients With Advanced Castration-Resistant Prostate Cancer With Bone Metastases: Lessons from Daily Practice. *Clin Nucl Med* 2018; 43(1):9-16.
- van der Doelen MJ, Oving IM, Wyndaele DNJ, van Basten JP, Terheggen F, van de Luijngaarden ACM, Oyen WJG, van Scheven WD, van den Berkmortel F, Mehra N, Janssen MJR, Prins JB, Gerritsen WR, Custers JAE, van Oort IM. Health-related quality of life, psychological distress, and fatigue in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223 therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2023; 26(1):142-150
- van der Doelen MJ, Stockhaus A, Ma Y, Mehra N, Yachnin J, Gerritsen WR, Nilsson S, van Oort IM, Ullén A. Early alkaline phosphatase dynamics as biomarker of survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with radium-223. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(10):3325-3334.
- Vidal M, Cárdenas-Perilla R, Delgado A, Morón S, Londoño Blair J L, Vega I, Correa Ochoa J J, Rojas J. Prognostic biomarkers in the use of radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular* 2023; 42(5):310-317
- Vidal M, Cárdenas-Perilla R, Delgado A, Morón S, Londoño Blair JL, Vega I, Correa Ochoa JJ, Rojas J. Prognostic biomarkers in the use of radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)* 2023.
- Vidal M, Delgado A, Martinez C, Correa JJ, Durango IC. Overall survival prediction in metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223. *Int Braz J Urol* 2020; 46(4):599-611
- Weng WC, Huang LH, Tseng NC, Ou YC. Radium-223 for metastatic, castration-resistant prostate cancer: A retrospective chart review study of real-world use in a tertiary hospital in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2022; 121(10):1929-1937
- Wong WW, Anderson EM, Mohammadi H, Daniels TB, Schild SE, Keole SR, Choo CR, Tzou KS, Bryce AH, Ho TH, Quevedo FJ, Vora SA. Factors Associated With Survival Following Radium-223 Treatment for Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(6):e969-e975
- Yamamoto Y, Okuda Y, Kanaki T, Tanaka R, Nagahara A, Nakai Y, Nakayama M, Kakimoto KI, Nishimura K. Clinical indicators for predicting prognosis after radium-223 administration in castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Int J Clin Oncol* 2021; 26(1):192-198
- Yang H, Kim VS, Timilshina N, Breunis H, Emmenegger U, Gregg R, Hansen A, Tomlinson G, Alibhai SMH. Impact of treatment on elder-relevant physical function and quality of life outcomes in older adults with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Geriatr Oncol* 2023; 14(1):101395
- Yang HC, Chang LW, Li JR, Wang SS, Yang CK, Chen CS, Lu K, Chen CC, Wang SC, Lin CY, Cheng CL, Ou YC, Chiu KY, Hung SC. Complete Cycles of Radium-223 Improve Overall Survival in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate
- wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223; ponadto wcześniejsza NHA otrzymało mniej niż 90% badanej kohorty.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiedni komparator – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu otrzymali leczenie Ra-223, brak grupy kontrolnej chorych nieleczonych Ra-223.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej odsetka chorych leczonych Ra-223, którzy otrzymywali uprzednio NHA – dane podano odrębnie dla AA (54,8%) i ENZ (59,5%), a z uwagi na możliwe sekwencyjne stosowanie tych hormonoterapii u tych samych pacjentów określenie, czy NHA stosowało wcześniej co najmniej 90% tej grupy nie było możliwe
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, w którym uwzględniono kohorty leczone różnymi terapiami, bez wspólnych kryteriów włączenia. W publikacji nie podano informacji o odsetku pacjentów leczonych we wcześniejszych liniach leczenia NHA.
- Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej odsetka chorych leczonych Ra-223, którzy otrzymywali uprzednio

Cancer: A Retrospective Study. *Anticancer Res* 2023; 43(4):1809-1816

Yu P H, Wei T T C, Chang Y H, Chung H J, Huang E Y H, Lin T P, Huang W J. Treatment outcomes of radium-223 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: An experience before National Health Insurance reimbursement in Taiwan. *Journal of the Chinese Medical Association* 2023; 86(8):756-761

Zhang I, Gilbo P, Kohn N, Cox B. Clinical response to radium-223 dichloride in men with metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Pract Radiat Oncol* 2018; 8(6):452-457

Zhao H, Howard LE, De Hoedt A, Terris MK, Amling CL, Kane CJ, Cooperberg MR, Aronson WJ, Klaassen Z, Polascik TJ, Vidal AC, Freedland SJ. Racial Discrepancies in Overall Survival among Men Treated with (223)Radium. *J Urol* 2020; 203(2):331-337.

Zhou T, Zhou F, Guo J, Shi H, Yao X, Guo H, Yuan J, Tian Y, Zhang X, Wang S, Jiang Y, Zou Q, Zhou D, Li H, Li F, Lee JL, Chen CH, Park SH, Ng QS, Ma J, Zheng R, Ding Q, Liu X, Li R, Krissel H, Wagner VJ, Sun Y. Radium-223 in Asian patients with castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases: A single-arm phase 3 study. *Asia Pac J Clin Oncol* 2021; 17(6):462-470

NHA – dane podano odrębnie dla AA (66,67%) i ENZ (59,52%), a z uwagi na możliwe sekwencyjne stosowanie tych hormonoterapii u tych samych pacjentów określenie, czy NHA stosowało wcześniej co najmniej 90% tej grupy nie było możliwe.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; wcześniejszą NHA otrzymało mniej niż 90% pacjentów.

Nieodpowiednia populacja - badanie obserwacyjne, wcześniejsze leczenie NHA nie stanowiło kryterium włączenia do badania ani nie wyróżniono wyników w tak zdefiniowanej podgrupie; nie podano jednoznacznej informacji dotyczącej odsetka chorych leczonych Ra-223 w monoterapii, którzy otrzymywali uprzednio NHA – dane podano odrębnie dla AA (66,7%) i ENZ (45,8%), a z uwagi na możliwe sekwencyjne stosowanie tych hormonoterapii u tych samych pacjentów określenie, czy NHA stosowało wcześniej co najmniej 90% tej grupy nie było możliwe.

Nieodpowiedni rodzaj badania - badanie obserwacyjne, którego celem była ocena skuteczności Ra-223 w zależności od rasy pacjentów (czarni vs nieczarni); wszyscy pacjenci analizowani w badaniu byli leczeni Ra-223; nie było grupy kontrolnej pacjentów leczonych bez Ra-223.

Nieodpowiednia populacja - jednoramienne badanie kliniczne, w którym mniej niż 90% pacjentów otrzymało wcześniejszą NHA.

17.2 Szczegółowe wyniki oceny jakości badań pierwotnych włączonych do analizy

17.2.1 Ocena ROB2 badań z randomizacją

Tabela 127. Ocena ROB badania *ALSYMPCA*

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania	<i>ALSYMPCA</i>	
Oceniane porównanie	Ra-223 vs PBO	
Oceniany punkt końcowy	OS - analiza <i>interim</i> ,	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	Dla OS - analiza <i>interim</i> : HR = 0,695 (95% CI: 0,552; 0,875), p = 0,00185	
	Dla czasu do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym: HR = 0,658 (95% CI: 0,522; 0,830), p = 0,00037	
	Dla czasu do progresji PSA: HR = 0,64 (95% CI: 0,54; 0,77), p < 0,00001	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	Dla oceny jakości życia i bezpieczeństwa: różne ITT	

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące badania, protokół badania i doniesienia konferencyjne	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	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) oraz użyciem IVRS
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	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) oraz użyciem IVRS
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji – dla OS - analizy <i>interim</i>, czasu do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do progresji PSA, jakości życia		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji – dla oceny bezpieczeństwa		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Nie	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji bezpieczeństwa.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak

Brakujące dane dla punktów końcowych – dla OS - analizy <i>interim</i> , czasu do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do progresji PSA		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Analiza w populacji ITT. Z obserwacji utracono 1% chorych
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – dla jakości życia		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Nie	Analizy dotyczące oceny jakości życia przeprowadzono post-hoc w populacji ITT, która składała się z 614 chorych z grupy Ra-223 i 307 pacjentów z grupy PBO. Wyjściowo, większość pacjentów (>93%) wypełniło kwestionariusze EQ-5D i FACT-P. Z każdym kolejnym pomiarem odsetek ten ulegał zmniejszeniu z uwagi na zakończenie przez chorych udziału w badaniu, ich utratę z obserwacji lub zgonu, z nieco wyższym odsetkiem uzupełnienia kwestionariuszy w grupie Ra-223 (w 44 tygodniu wyniósł on 50,5% i 46,7% dla FACT-P oraz 54,1% i 48,3% dla EQ-5D, odpowiednio w grupach Ra-223 i PBO)
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	Częściowo nie	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo tak	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	Częściowo nie	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych – dla oceny bezpieczeństwa		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Ocena w populacji bezpieczeństwa, która stanowiła 98% populacji ITT
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – dla OS - analizy <i>interim</i> , czasu do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do progresji PSA, jakości życia i oceny bezpieczeństwa		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Dla OS - analizy <i>interim</i> : obiektywny punkt końcowy Dla czasu do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym: wystąpienie objawów związanych z układem kostnym (SSE; ang. symptomatic skeletal events) zostało zdefiniowane w badaniu ALSYMPCA jako pierwsze użycie napromienienia z pól zewnętrznych w celu złagodzenia objawów ze strony układu kostnego (EBRT), pojawienie się nowych, objawowych i

		patologicznych złamań kości lub kręgow, ucisku rdzenia kręgowego, lub konieczność wykonania ortopedycznego zabiegu chirurgicznego związanego z chorobą nowotworową
		Dla czasu do progresji PSA: obiektywna ocena stężenia PSA
		Dla jakości życia: za pomocą kwestionariuszy EQ-5D i FACT-P
		Dla oceny bezpieczeństwa: zgodnie z <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0</i>
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	Dostępny jest protokół badania
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie – dla OS - analizy <i>interim</i> , czasu do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do progresji PSA i oceny bezpieczeństwa; Średnie – dla jakości życia		

Tabela 128. Ocena ROB badania *TIPC*.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		
Nazwa badania		<i>TIPC</i>
Oceniane porównanie	DOC co tydzień + prednizolon vs prednizolon	
Oceniany punkt końcowy	OS i analiza bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	bd.	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	

Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja przeprowadzona komputerowo, bez czynników stratyfikacji
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja przeprowadzona komputerowo, bez czynników stratyfikacji
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT dla OS i ocena w populacji bezpieczeństwa dla analizy tolerancji leku.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Do oceny w 6 tyg. badania włączono 80,3% chorych z grupy DOC co tydzień + prednizolon i 82,5% pacjentów z grupy prednizolonu
3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego - OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Obiektywny punkt końcowy

4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – ocena bezpieczeństwa		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena występowania zdarzeń niepożądanych
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak
5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?	Nie	brak
Ogółem		
Niskie – dla OS; Średnie – dla oceny bezpieczeństwa		

Tabela 129. Ocena ROB badania TAX327.

Pytanie	Odpowiedź	Komentarz
Ogólne		

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Nazwa badania	TAX327	
Oceniane porównanie	DOC co tydzień + prednizon vs DOC co 3 tygodnie + prednizon	
Oceniany punkt końcowy	OS i analiza bezpieczeństwa	
Efekt liczbowy ocenianego punktu końcowego	bd.	
Oceniany efekt przydzielenia do zaplanowanej interwencji lub stosowania się do zaplanowanej interwencji (ITT lub PP)	ITT	
Uzyskane źródła informacji	Publikacje pełnotekstowe prezentujące badania	
Proces randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem następujących czynników stratyfikacji: wyjściowe nasilenie bólu (ból obecny vs nieobecny), wyjściowy stan sprawności wg skali Karnofsky'ego: ($\leq 70\%$ vs $\geq 80\%$)
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajona do czasu włączenia do badania i przydzielenia pacjentów do poszczególnych interwencji?	Tak	Randomizacja blokowa przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem następujących czynników stratyfikacji: wyjściowe nasilenie bólu (ból obecny vs nieobecny), wyjściowy stan sprawności wg skali Karnofsky'ego: ($\leq 70\%$ vs $\geq 80\%$)
1.3. Czy wyjściowe różnice charakterystyki pacjentów między grupami sugerowały zaburzenie procesu randomizacji?	Nie	brak
Odstępstwa od zaplanowanej interwencji		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi, jaką interwencję stosowano u nich w ramach badania?	Tak	brak
2.2. Czy osoby sprawujące opiekę medyczną i osoby dostarczające interwencję były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
2.3. Czy zaistniały odstępstwa od stosowania zaplanowanych interwencji związane z eksperymentalnym charakterem badania?	Nie	brak
2.4. Czy zaistniałe odstępstwa mogły prawdopodobnie wpłynąć na wynik?	-	brak
2.5. Czy zaistniałe odstępstwa od zaplanowanych interwencji były zbalansowane między badanymi grupami?	-	brak
2.6. Czy zastosowano odpowiednią metodę analityczną celem oszacowania wpływu przydzielenia do interwencji?	Tak	Analiza w populacji ITT dla OS i ocena w populacji bezpieczeństwa dla analizy tolerancji leku.
2.7. Czy niepowodzenie w analizie pacjentów w grupach, do których ich przydzielono, mogło znacząco wpłynąć na wynik?	-	brak
Brakujące dane dla punktów końcowych		
3.1. Czy dane dla danego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich pacjentów poddanych randomizacji?	Tak	Do oceny w 6 tyg. badania włączono 80,3% chorych z grupy DOC co tydzień + prednizon i 82,5% pacjentów z grupy prednizonu

3.2. Czy istniały dowody, że wynik nie był obciążony brakiem danych?	-	brak
3.3. Czy brak danych dla danego punktu końcowego mógł zależeć od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
3.4. Czy jest prawdopodobne, że brak danych dla danego punktu końcowego zależał od rzeczywistej wartości jego wyniku?	-	brak
Pomiar punktu końcowego - OS		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Obiektywny punkt końcowy
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Nie	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Nie	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	-	brak
Pomiar punktu końcowego – ocena bezpieczeństwa		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Nie	Ocena występowania zdarzeń niepożądanych
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego lub stwierdzenia jego wystąpienia różniła się między grupami?	Nie	brak
4.3. Czy osoby oceniające punkty końcowe były świadome, jaką interwencję stosowano u pacjentów w ramach badania?	Tak	brak
4.4. Czy wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów mogła wpłynąć na ocenę punktu końcowego?	Częściowo tak	brak
4.5. Czy jest prawdopodobne, że wiedza o interwencji stosowanej u pacjentów wpłynęła na ocenę punktu końcowego?	Częściowo nie	brak
Wybór prezentowanych wyników		
5.1. Czy dane prowadzące do danego wyniku były analizowane zgodnie z ustalonym wcześniej planem analizy, który został ostatecznie uzgodniony przed udostępnieniem do analizy odślepionych danych dotyczących punktu końcowego?	Tak	brak
5.2. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany na podstawie jego wartości spośród wielu dostępnych do wyboru pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w obrębie domeny danego punktu końcowego?	Nie	brak

5.3. Czy dany wynik liczbowy poddawany ocenie prawdopodobnie został wybrany, na podstawie jego wartości, spośród wielu dostępnych do wyboru analiz danych wyjściowych?

Nie

brak

Ogółem

Niskie – dla OS; Średnie – dla oceny bezpieczeństwa

17.2.2 Ocena badań obserwacyjnych w skali NOS

Element oceny	Liczba punktów uzyskanych/możliwych		
	Caffo 2021	PRECISE	Bjartell 2022
Dobór pacjentów (D)			
1. Reprezentatywność kohorty ekspozycyjnej (oceniająca interwencję)	1/1	1/1	1/1
2. Selekcja kohorty nieekspozycyjnej (interwencja kontrolna)	1/1	1/1	1/1
3. Wiarygodność informacji o narażeniu (leczeniu interwencją ocenianą lub kontrolną)	1/1	1/1	1/1
4. Stopień pewności, że punkt końcowy nie występował w momencie rozpoczęcia badania	1/1	1/1	1/1
Porównywalność (P)			
5. Zapewnienie porównywalności kohort – metodami schematu badawczego lub statystycznymi	2/2	2/2	0/2
Ocena wyników (W)			
6. Ocena wyniku	1/1	0/1	1/1
7. Okres obserwacji	1/1	0/1	1/1
8. Kompletność obserwacji	1/1	1/1	1/1
SUMA	D: 4/4	D: 4/4	D: 4/4
	P: 2/2	P: 2/2	P: 0/2
	W: 3/3	W: 1/3	W: 3/3
	9/9	7/9	7/9

Przyczyny obniżenia punktacji:

- *Bjartell 2022* – 7/9 pkt w skali NOS, 0 pkt w domenie „porównywalność” przyznano z uwagi na brak kontroli wyjściowych różnic pomiędzy grupami (podział na grupy leczone w poszczególnych sekwencjach nie był losowy, a z uwagi na brak intencji porównywania wyróżnionych kohort autorzy badania nie podejmowali również prób korygowania wyjściowych różnic metodami statystycznymi).
- *PRECISE* – 7/9 pkt w skali NOS; w domenie „ocena wyników” przyznano 1 pkt na 3 możliwe, punktów nie przyznano z uwagi na stosunkowo krótki okres obserwacji (dla pacjentów otrzymujących Ra-223 lub SoC w trzeciej linii leczenia: 11 mies. w grupie interwencji vs 6 mies. w grupie kontrolnej, a dla pacjentów otrzymujących Ra-223 vs SoC w czwartej linii leczenia 11 mies. w grupie interwencji vs 4 mies. w grupie kontrolnej) oraz na możliwość wystąpienia nieprawidłowości w pomiarze pierwszorzędnego punktu końcowego (występowanie złamań kości

wymagających leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego) – ocenę prowadzono na podstawie danych pacjentów pochodzących z ogólnokrajowej szwedzkiej bazy danych, co stwarzało ryzyko nieprawidłowego pomiaru czynników zakłócających, takich jak stosowanie leków zmniejszających ryzyko złamań (raportowania stosowania leków antyresorpcyjnych wymagano jedynie w grupie interwencji – Ra-223), dodatkowo liczba dostępnych danych była ograniczona co stwarzało ryzyko wystąpienia nieuwzględnionych w analizach czynników zakłócających (np. liczba przerzutów do kości, gęstość kości, objętość przerzutów).

- *Caffo 2021* – 9/9 pkt w skali NOS; punktacja nie została obniżona w żadnej z domen.

17.3 Charakterystyka pierwotnych badań włączonych do analizy

17.3.1 Badanie z randomizacją oceniające Ra-223

Tabela 130. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania ALSYMPCA.

Metodyka			
Rodzaj badania	prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, podwójnym zaślepieniem, w układzie równoległym, z kontrolą placebo		
Zaślepienie	podwójne		
Skala Jadad	5/5 (R2;B2;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	136 (19 krajów, w tym Polska – ośrodki w 7 miastach)	Sponsor	Algeta i Bayer HealthCare Pharmaceuticals
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		
Oszacowanie wielkości próby	Założono, że należy włączyć około 900 chorych by wykryć z 90% mocą statystyczną hazard względny zgonu w danym punkcie czasowym na poziomie 0,76 (Ra-223 vs PBO) przy założeniu poziomu istotności $p = 0,05$ dla testu dwustronnego.		
Analiza statystyczna	Główną analizę przeżycia przeprowadzono z wykorzystaniem testu log-rank. Przyjęto, że po spełnieniu kryteriów O’Brien-Fleminga ($p \leq 0,0028$) w analizie <i>interim</i> , decyzją niezależnej komisji nastąpi wczesne przerwanie badania i przejście chorych z placebo na Ra-223. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ dla oceny głównego punktu końcowego.		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite (OS) – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym • przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym • wystąpienie kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym • czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej • $\geq 30\%$ zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej • normalizacja aktywności fosfatazy alkalicznej 		

ALSYMPCA (publikacje *Parker 2013, Hoskin 2014, Nilsson 2016, Parker 2016, Parker 2017, Parker 2018, Sartor 2014, Sartor 2016 i Vogelzang 2017* oraz doniesienia konferencyjne *Cislo 2015, Coleman 2013, Donga 2014, Finkelstein 2015, Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013* oraz *Wiechno 2013*)

- potwierdzone zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej w 12 tygodniu leczenia
- czas do progresji 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
- hospitalizacje i inne wizyty medyczne
- jakość życia
- ocena bezpieczeństwa

Interwencja i komparatory

Interwencja: 6 iniekcji dożylnych Ra-223 (Xofigo) w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tygodni; modyfikacje dawkowania Ra-223 nie były dozwolone, natomiast podanie dawki mogło być opóźnione maksymalnie o 4 tygodnie z powodu pojawienia się zdarzeń niepożądanych (hematologicznych, niehematologicznych, w tym ucisku rdzenia kręgowego i patologicznych złamań)

Komparator: placebo dopasowane pod względem częstości i sposobu dawkowania do interwencji

Dodatkowe leczenie: standardowa opieka medyczna stosowana w każdym ośrodku (np. miejscowe napromienianie z pól zewnętrznych, leczenie glikokortykoidami, terapia 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

Populacja

Kryteria włączenia

- histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego, oporny na kastrację (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 poliestradolu), z progresją choroby (wyjściowe stężenie PSA ≥ 5 ng/ml z dowodami na progresywny wzrost stężenia PSA [dwa kolejne zwiększenia stężenia powyżej wcześniejszej wartości referencyjnej, pomiaru w odstępie co najmniej tygodnia])
- ≥ 2 przerzutów do kości stwierdzonych w obrazie scyntygraficznym podczas ostatnich 12 tygodni
- choroba objawowa z regularnym stosowaniem leków przeciwbólowych lub leczeniem zewnętrzną radioterapią (EBRT, z ang. *external-beam radiation therapy*) wymaganym przy bólu kości związanym z nowotworem w ciągu uprzednich 12 tygodni
- brak przerzutów do narządów trzewnych
- zastosowanie najlepszej standardowej opieki (BSC, z ang. *best supportive care*)
- 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
- oczekiwana długość życia ≥ 6 miesięcy
- odpowiednia czynność układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek

Kryteria wykluczenia

- nowotworowe powiększenie węzłów chłonnych powyżej 3 cm wzdłuż krótszej osi
- obecność przerzutów do narządów trzewnych (lub obecność takich przerzutów w wywiadzie) w ciągu 8 tygodni poprzedzających badanie

ALSYMPCA (publikacje *Parker 2013, Hoskin 2014, Nilsson 2016, Parker 2016, Parker 2017, Parker 2018, Sartor 2014, Sartor 2016 i Vogelzang 2017* oraz doniesienia konferencyjne *Cislo 2015, Coleman 2013, Donga 2014, Finkelstein 2015, Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013* oraz *Wiechno 2013*)

- wrodzony lub nabyty ucisk rdzenia kręgowego
- inny nowotwór złośliwy, z wyjątkiem nieczerniakowego nowotworu skóry lub powierzchownego raka pęcherza moczowego o niskim stopniu złośliwości, leczony w okresie wcześniejszych 5 lat
- jakakolwiek poważna choroba, w tym niekontrolowane zakażenie, niewydolność serca NYHA III lub IV, choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego czy dysplazja szpiku kostnego
- niekontrolowane nietrzymanie stolca
- terapia lekiem w fazie badań w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub planowana podczas trwania badania
- chemioterapia w ciągu 4 tygodni poprzedzających badanie lub planowana podczas trwania badania bądź utrzymujące się działania niepożądane poprzedniej chemioterapii, stosowanej dłużej niż 4 tygodnie (dozwolone było występowanie neuropatii)
- radioterapia połowy ciała
- radioterapia ogólnoustrojowa stronem-89, samarem-153 lub renem-188 w leczeniu przerzutów do kości w ciągu ostatnich 24 tygodni
- przetoczenie krwi lub użycie środków stymulujących erytropoetynę na 4 tygodnie przed rozpoczęciem badania
- terapia z zastosowaniem Ra-223

Charakterystyka populacji ^A	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status sprawności wg ECOG, n (%)			Obecność wcześniejszego docetakselu, n (%)	Liczba przerzutów do kości, n (%)				Stężenie PSA, mediana (zakres) [µg/l]
		0	1	2		<6 przerzutów	6-20 przerzutów	>20 przerzutów	super-skan	
Ra223, N = 614	71 (49-90)	165 (27%)	371 (60%)	77 (13%)	352 (57%)	100 (16%)	262 (43%)	195 (32%)	54 (9%)	146 (3,8-6026)
PBO, N = 307	71 (44-94)	78 (25%)	187 (61%)	41 (13%)	174 (57%)	38 (12%)	147 (48%)	91 (30%)	30 (10%)	173 (1,5-14500)

Wyjściowe różnice między grupami

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w wyjściowych charakterystykach między grupami.

Przeływ chorych	Włączeni do badania	Chorzy poddani randomizacji (populacja ITT)	Chorzy otrzymujący leczenie	Populacja oceny bezpieczeństwa	Pacjenci, którzy weszli do 3-letniego okresu obserwacji	Pacjenci, u których zakończono obserwację	Pacjenci, którzy ukończyli 3-letni okres obserwacji
Ra-223	614	614 (100%)	599 (98%)	600 (98%)	405/600 (68%)	355/405 (88%)	48/405 (12%)
PBO	307	307 (100%)	302 (98%)	301 (98%)	167/301 (55%)	153/167 (92%)	12/167 (7%)
Ogółem	921	921 (100%)	901 (98%)	901 (98%)	572/901 (63%)	508/572 (89%)	60/572 (10,5%)

Główne wyniki

Analiza skuteczności

Przeżycie całkowite

Parametr	Ra-223, mediana [mies.]	PBO, mediana [mies.]	HR (95% CI); p
----------	-------------------------	----------------------	----------------

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ALSYMPCA (publikacje Parker 2013, Hoskin 2014, Nilsson 2016, Parker 2016, Parker 2017, Parker 2018, Sartor 2014, Sartor 2016 i Vogelzang 2017 oraz doniesienia konferencyjne Cislo 2015, Coleman 2013, Donga 2014, Finkelstein 2015, Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013)

Analiza interim	14,0	11,2	0,695 (0,552; 0,875); p = 0,00185
Uaktualniona analiza	14,9	11,3	0,70 (0,58; 0,83); p < 0,001
Czas do pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym			
Parametr	Ra-223, mediana (zakres) [mies.]	PBO, mediana (zakres) [mies.]	HR (95% CI); p
Zdarzenia ogółem (analiza główna)	15,6 (13,5-18,0)	9,8 (7,3-23,7)	0,658 (0,522; 0,830); p = 0,00037; NNT = 7,6 (95% CI: 4,9; 16,4)
Zdarzenia ogółem (analiza wrażliwości <i>post-hoc</i>)	14,7 (12,7-18,0)	8,1 (6,6-17,5)	0,629 (0,502; 0,789); p = 0,00005
EBRT	17,1 (14,1-19,8)	17,5 (7,9-29,0)	0,670 (0,525; 0,854); p = 0,00117
Patologiczne złamanie kości	NE	NE	0,62 (0,35; 1,09); p = 0,095
Ucisk rdzenia kręgowego	NE	NE	0,52 (0,29; 0,93); p = 0,025
Zabieg chirurgiczny	NE	NE	0,72 (0,28; 1,82); p = 0,479
Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości			
Parametr	Ra-223, mediana [mies.]	PBO, mediana [mies.]	HR (95% CI); p
Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości	no.	no.	0,80 (0,50; 1,30); NS
Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym			
Parametr	Ra-223, mediana (95% CI) [mies.]	PBO, mediana (95% CI) [mies.]	HR (95% CI); p
Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym	9,0 (8,0; 10,3)	6,4 (5,6; 6,8)	0,69 (0,57; 0,82); p < 0,0001
Wystąpienie kolejnego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym			
Parametr	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 (0,69; 1,16); p = 0,4203; RD = -0,05 (-0,16; 0,07); p = 0,4258
Czas do wystąpienia kolejnego objawowego	16,5 (13,6; 18,5)	10,1 (7,6; 23,6)	HR = 0,65 (95% CI: 0,51; 0,83); p = 0,00039

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ALSYMPCA (publikacje Parker 2013, Hoskin 2014, Nilsson 2016, Parker 2016, Parker 2017, Parker 2018, Sartor 2014, Sartor 2016 i Vogelzang 2017 oraz doniesienia konferencyjne Cislo 2015, Coleman 2013, Donga 2014, Finkelstein 2015, Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013)

zdarzenia związanego z układem kostnym, mediana (95% CI) [mies.]

Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej

Parametr	Ra-223, mediana [mies.]	PBO, mediana [mies.]	HR (95% CI); p
Analiza zgodna z protokołem (N = 614 vs N = 307)	7,4	3,8	0,17 (0,13; 0,22); p < 0,00001
Analiza <i>post-hoc</i> (N = 614 vs N = 307)	7,4	2,6	0,15 (0,12; 0,19); p < 0,00001

Czas do progresji PSA

Parametr	Ra-223, mediana [mies.]	PBO, mediana [mies.]	HR (95% CI); p
Analiza zgodna z protokołem (N = 614 vs N = 307)	3,6	3,4	0,64 (0,54; 0,77); p < 0,00001
Analiza <i>post-hoc</i> (N = 614 vs N = 307)	2,4	2,1	0,64 (0,55; 0,75); p < 0,00001

Czas do pierwszego użycia opioidów

Parametr	Ra-223 (N = 269)	PBO (N = 139)	RR (95% CI); p
Czas do pierwszego użycia opioidów	96 (36%)	70 (50%)	0,71 (0,56; 0,89); p = 0,0034

Jakakolwiek hospitalizacja

Parametr	Ra-223 (N = 589)	PBO (N = 292)	RR (95% CI); p
Jakakolwiek hospitalizacja	218 (37,0%)	133 (45,5%)	0,81 (0,69; 0,96); p = 0,0130; p = 0,016

Jakość życia

Parametr	Ra-223 (N = 269)	PBO (N = 139)	RB/RR (95% CI); p
Minimalna różnica istotna klinicznie w ocenie wskaźnika użyteczności EQ-5D	138/472 (29,2%)	37/200 (18,5%)	1,58 (1,14; 2,18) p = 0,0055; OR = 1,82 (95% CI: 1,21; 2,74), p = 0,004
Minimalna różnica istotna klinicznie w ocenie całkowitej punktacji FACT-P	106/431 (24,6%)	30/186 (16,1%)	1,52 (1,06; 2,20) p = 0,0243; OR = 1,70 (95% CI: 1,08; 2,65), p = 0,020
Znaczące pogorszenie wskaźnika użyteczności EQ-5D	170/472 (36,0%)	18/200 (54,0%)	0,67 (0,56; 0,79) p < 0,0001; OR = 0,48 (95% CI: 0,34; 0,67), p < 0,001

Analiza bezpieczeństwa (na podstawie analizy uaktualnionej z publikacji Parker 2018)

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ALSYMPCA (publikacje Parker 2013, Hoskin 2014, Nilsson 2016, Parker 2016, Parker 2017, Parker 2018, Sartor 2014, Sartor 2016 i Vogelzang 2017 oraz doniesienia konferencyjne Cislo 2015, Coleman 2013, Donga 2014, Finkelstein 2015, Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013 oraz Wiechno 2013)

Parametr	Ra-223	PBO
≥1 TEAE	94%	97%
≥1 TEAE 3 lub 4 stopnia	58%	65%
AEs prowadzące do zgonu	16%	23%
Niedokrwistość	31%	31%
Neutropenia	5%	1%
Trombocytopenia	12%	6%
Ból kości	52%	64%
Biegunka	26%	15%
Nudności	36%	34%
Wymioty	19%	14%
Zaparcia	18%	21%
Zmęczenie	27%	26%
Obrzęk obwodowy	13%	10%
Utrata masy ciała	12%	15%
Anoreksja	18%	18%
Progresja choroby nowotworowej	13%	15%
Zakażenie dróg moczowych	8%	9%
Zawroty głowy	8%	9%
Gorączka	7%	6%
Ucisk rdzenia kręgowego	4%	8%
Zmniejszenie apetytu	6%	4%
Astenia	6%	6%
Zatrzymanie moczu	5%	6%
Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	5%	7%
Hematuria	5%	5%
Ból stawów	5%	4%
Kaszel	5%	4%
Bezsenna	5%	6%
Duszności	8%	9%
Oslabienie mięśniowe	2%	5%
Złamania patologiczne	4%	5%

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

ALSYMPCA (publikacje *Parker 2013, Hoskin 2014, Nilsson 2016, Parker 2016, Parker 2017, Parker 2018, Sartor 2014, Sartor 2016 i Vogelzang 2017* oraz doniesienia konferencyjne *Cislo 2015, Coleman 2013, Donga 2014, Finkelstein 2015, Heinrich 2014, Michalski 2013, Michalski 2014, Nilsson 2013, Parker 2013a, Sartor 2013, Vogelzang 2013* oraz *Wiechno 2013*)

Zapalenie płuc

4%

5%

Spośród 901 pacjentów ocenianych wyjściowo w analizie bezpieczeństwa do 3-letniego, wydłużonego okresu obserwacji, weszło 572 chorych – 405 z grupy Ra-223 i 167 z grupy PBO. Podczas długookresowej oceny bezpieczeństwa 185/405 (46%) pacjentów z grupy Ra-223 i 80/167 (48%) chorych z grupy kontrolnej stosowało kolejną terapię przeciwnowotworową, z której najczęstszą była jakakolwiek radioterapia (odpowiednio 44% i 50%) i docetaksel (odpowiednio 23% i 22%).

W długookresowej analizie bezpieczeństwa ocenie poddano AEs uznane za związane z terapią. Nie odnotowano znamienych różnic między analizowanymi interwencjami. Autorzy publikacji *Parker 2018* podali także, że skumulowany wskaźnik częstości (*cumulative incidence rates*) dla hematologicznych AEs wynosił 2,70 (95% CI: 1,60; 4,26) w grupie Ra-223, 2,87 (95% CI: 1,15; 5,90) w grupie PBO i 2,91 (95% CI: 1,77; 4,49) w grupie pacjentów leczonych Ra-223 od początku i chorych, którzy przeszli z PBO na terapię Ra-223. Wartości te dla niehematologicznych AEs wyniosły odpowiednio 1,94 (95% CI: 1,03; 3,32), 1,20 (95% CI: 0,25; 3,52), 2,17 (95% CI: 1,22; 3,58).

W publikacji *Parker 2018* podano, że w czasie leczenia zgon stwierdzono u 111/600 (19%) pacjentów z grupy Ra-223 i 78/301 (26%) chorych – różnice między analizowanymi grupami były istotne na korzyść Ra-223, RR = 0,71 (95% CI: 0,55; 0,92), NNT = 14 (95% CI: 8; 64), p = 0,0094. Dwa z nich w grupie Ra-223 uznano za prawdopodobnie związane z prowadzonym leczeniem: u jednego chorego, który otrzymał dwie iniekcje, zgon nastąpił z powodu możliwego zawału mięśnia sercowego lub niedokrwienia jelit 8 tygodni po pierwszej dawce, a u drugiego, który otrzymał tylko jedną dawkę leku, jako przyczynę zgonu podano ogólne pogorszenie stanu zdrowia z niewydolnością wielonarządową w ciągu 4 tygodni od pierwszej iniekcji. Różnice między grupami pod tym względem nie były znamienne statystycznie. Zgony prawdopodobnie lub możliwe związane z prowadzoną terapią stwierdzono natomiast u 8 chorych z grupy Ra-223 i 1 pacjenta z grupy PBO. Dla żadnego z tych dwóch rodzajów zgonów różnice między grupami nie były znamienne.

Z kolei podczas długoterminowej analizy bezpieczeństwa (po 12 tygodniu od ostatniej dawki radiofarmaceutyku) w grupie Ra-223 w porównaniu do grupy PBO odnotowano wyższy odsetek zgonów i zakończenia udziału w badaniu (*dropped out*) – do roku obserwacji różnice te nie były znamienne, natomiast w okresie od 1 roku do 2 lat i od 2 lat do 3 lat obserwacji już tak, odpowiednio RR = 1,75 (95% CI: 1,32; 2,31), p < 0,0001 i 1,72 (95% CI: 1,08; 2,74), p = 0,0225. Zgon dwóch pacjentów z grupy Ra-223 został uznany za związany z prowadzonym leczeniem: jeden pacjent zmarł na zapalenie płuc 8,4 miesiąca od ostatniej iniekcji, a drugi z powodu choroby wielonarządowej 18,1 miesiąca od ostatniej dawki leku

Uwagi

- 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)
- 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
- Po przeprowadzeniu założonej protokołem analizy *interim* po odnotowaniu 314 zgonów, nastąpiła decyzja o wczesnym przerwaniu badania i przejściu chorych z grupy placebo na leczenie Ra-223

17.3.2 Badania z randomizacją wykorzystane w porównaniu pośrednim

Tabela 131. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania TIPC.

TIPC (*Fosså 2007, Fosså 2008*)

Metodyka

Rodzaj badania Badanie II fazy z randomizacją *open-label*

Zaślepienie Brak zaślepienia

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

TIPC (Fosså 2007, Fosså 2008)			
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1)	Klasyfikacja AOTMiT	II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (22 ośrodki w Norwegii)	Sponsor	Sanofi-Aventis
Okres obserwacji	<p>Całkowity czas trwania leczenia w badaniu zaplanowano na 36 tygodni (6 cykli terapii). W tym okresie pacjentów oceniano co 6 tygodni (ocena parametrów hematologicznych, wątrobowych i nerkowych oraz stężenia PSA). Następnie ocenę prowadzono co 3 miesiące.</p> <p>Okres obserwacji pod kątem PFS trwał do 15.08.2005, a pod kątem OS – do 1.01.2005.</p> <p>Obserwację poszczególnych pacjentów prowadzono do czasu zakończenia udziału w badaniu z powodu progresji choroby lub wycofania zgody.</p>		
Oszacowanie wielkości próby	<p>Przyjęto następujące założenia: $\alpha = 0,05$, $\beta = 0,20$. wystąpienie odpowiedzi biochemicznej u 40% osób w grupie interwencji oraz u 20% osób w grupie kontrolnej. Przy przyjętych założeniach, oszacowano, że w celu wykazania różnic w odpowiedzi biochemicznej pomiędzy grupami do każdego z ramion badania należy włączyć 91 pacjentów.</p>		
Analiza statystyczna	<p>W analizach wykorzystano statystyki opisowe. Czas do progresji choroby oraz przeżycie całkowite oceniano z wykorzystaniem krzywych Kaplan-Meiera. Nie przeprowadzono oceny formalnej różnic pomiędzy grupami.</p>		
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź biochemiczna definiowana jako spadek stężenia PSA o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej (oceniana w 6. tygodniu, potwierdzona po kolejnych 4 tygodniach) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź biochemiczna definiowana jak powyżej, oceniana w 12. tygodniu Czas do progresji choroby (PFS, z ang. <i>progression-free survival</i>) definiowanej jako wystąpienie progresji biochemicznej (wzrost stężenia PSA o $\geq 25\%$ względem wartości wyjściowej u pacjentów bez wcześniejszej odpowiedzi biochemicznej lub wzrost stężenia PSA o $\geq 50\%$ po wcześniejszej odpowiedzi biochemicznej), progresji subiektywnej (wzrost wyniku w skali PSPA [z ang. <i>performance status/pain/analgesics score</i>] o ≥ 4 punkty względem wartości wyjściowej, do ocenianych przez badacza parametrów należały: stan funkcjonalny pacjenta, nasilenie bólu oraz stosowanie leków przeciwbólowych), zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub zmiany systemowego leczenia przeciwnowotworowego wymaganej wg oceny klinicznej badacza Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) Ocena jakości życia na podstawie wyników kwestionariusza EORTC QLQ-C30 obejmująca ocenę następujących parametrów: funkcjonowanie fizyczne, ból, zmęczenie oraz nudności/wymioty, jako minimalną istotną klinicznie różnicę przyjęto zmianę wyniku o 10 punktów względem wartości wyjściowej (ocena w 12 tygodniu) Ocena bezpieczeństwa 		
Interwencja i komparatory			
<p>Interwencja: docetaksel + prednizolon. Ogółem terapia obejmowała 6 cykli leczenia. Każdy cykl trwał 6 tygodni i polegał na podawaniu DOC w dawce 30 mg/m² w godzinnej infuzji dożylniej, w dniach: 1, 8, 15, 22, 29 oraz prednizolonu w dawce 5 mg dwa razy dziennie p.o. Dodatkowo przed infuzją DOC podawano 32 mg metyloprednizolonu^A</p> <p>Komparator: prednizolon stosowany w dawce 5 mg dwa razy dziennie p.o.</p> <p>Po 36. tygodniach badania (po 6 cyklach leczenia) wszyscy pacjenci bez progresji choroby kontynuowali stosowanie prednizolonu w dawce 5 mg dwa razy dziennie p.o.</p> <p>Do stosowania DOC wymagano stężenia neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ oraz płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Przy braku spełnienia tych wymagań dopuszczano opóźnienie leczenia o maksymalnie 2 tyg., a następną infuzję podawano w zmniejszonej dawce (pierwsza redukcja dawki: do 25 mg/m²/tydz., druga redukcja dawki: do 20 mg/m²/tydz.). W sytuacji wymagającej opóźnienia leczenia o ponad 2 tygodnie, kończono leczenie oceniane w badaniu.</p> <p>Leczenie i udział w badaniu kontynuowano do wystąpienia progresji choroby (progresji biochemicznej, progresji subiektywnej, zgonu z jakiegokolwiek przyczyny lub zmiany stosowanego leczenia przeciwnowotworowego wymaganej wg oceny klinicznej)</p>			

TIPC (Fosså 2007, Fosså 2008)

badacza) lub wycofania zgody na udział w badaniu. W sytuacji nieakceptowalnej toksyczności następowało zakończenie leczenia ocenianego w badaniu, jednak obserwowano pacjenta (*follow-up*) do czasu progresji.

W lipcu 2004. dopuszczono możliwość *crossover* pacjentów z grupy kontrolnej do grupy interwencji

Wymagano zaprzestania przyjmowania flutamidu stosowanego w celu całkowitej blokady androgenowej na 4 tyg. przed rozpoczęciem badania, a bicalutamidu na 6 tyg. przed.

Pacjenci, którzy nie przebyli kastracji chirurgicznej (obustronnej orchiektomii) musieli kontynuować stosowanie agonistów LHRH podczas badania.

W leczeniu reakcji alergicznych występujących podczas infuzji DOC stosowano kortykosteroidy.

[^] w publikacji *Fosså 2007* podano, że stosowano 32 mg metyloprednizolonu p.o. godzinę przed infuzją DOC, a publikacji *Fosså 2008* przedstawiono następujące dawkowanie metyloprednizolonu: jedna dawka 32 mg wieczorem przed infuzją DOC, następnie 2 dawki w dwóch kolejnych dniach i jedna dawka trzeciego dnia rano.

Populacja									
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Histologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty Obecność przerzutów odległych Wzrost stężenia PSA w dwóch kolejnych pomiarach ze stężeniem wynoszącym >10 µg/l Kastracyjne stężenie testosteronu Wiek <85 lat Status sprawności wg skali ECOG ≤2 Prawidłowa czynność szpiku kostnego odzwierciedlana przez brak poważnych nieprawidłowości hematologicznych: Hb ≥10 g/dl, liczba neutrofilów ≥1,5 × 10⁹/l, PLT ≥100 × 10⁹/l Poziomy parametrów wątrobowych wynoszące ≤2,5 × GGN oraz poziomy parametrów nerkowych ≤1,5 × GGN 								
	<ul style="list-style-type: none"> Wcześniejsze stosowanie terapii systemowej we wskazaniu mCRPC Stosowanie radioterapii w ciągu 4 tyg. przed rozpoczęciem badania Inny nowotwór obecny w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnkomórkowego skóry) 								
Charakterystyka populacji[^]	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Status sprawności wg ECOG, n (%)			Czas od kastracji do randomizacji, mediana (zakres) [mies.]	Obecność przerzutów odległych, n (%)			Stężenie PSA, mediana (zakres) [µg/l]
		0	1	2		Wyłącznie do tkanek miękkich	Tkanki miękkie + kości	Nieznane	
DOC + prednizolon, N = 57	70 (52–81)	28 (49,1%*)	22 (38,6%*)	7 (12,3%*)	23 (4–116)	5 (8,8%*)	49 (86,0%*)	3 (5,3%*)	130 (14–1681)
prednizolon, N = 52	72 (54–84)	26 (50,0%*)	20 (38,5%*)	6 (11,5%*)	38 (10–205)	4 (7,7%*)	47 (90,4%*)	1 (1,9%*)	163 (14–2551)
Wyjściowe różnice między grupami	Większość wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych była porównywalna pomiędzy grupami. Jednak odnotowano wyższą medianę stężenia PSA w grupie kontrolnej niż w grupie interwencji oraz krótszy okres od kastracji (chirurgicznej lub biochemicznej) do randomizacji u pacjentów otrzymujących DOC + prednizolon w porównaniu do osób otrzymujących prednizolon w monoterapii.								
Przeptyw chorych	Wykluczenie po randomizacji z powodu niespełnienia kryteriów włączenia								
	Randomizacja	Wcześniejsze leczenie systemowe mCRPC	Brak progresji, stężenie PSA <10 µg/l	Odchylenia w badaniach krwi	Obecność innego nowotworu	Choroby współistniejące	Ogółem	Zakwalifikowanie do badania	Ocena w 6 tyg. ¹

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

TIPC (Fosså 2007, Fosså 2008)

DOC + prednizolon	71 (100%)	5 (7,0%)	2 (2,8%)	4 (5,6%)	1 (1,4%)	2 (2,8%)	14 (19,7%)	57 (80,3%)	54 (76,1%)	52 (73,3%)
prednizolon	63 (100%)	3 (4,8%)	2 (3,2%)	6 (9,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (17,5%)	52 (82,5%)	50 (79,4%)	45 (71,4%)
Ogółem	134 (100%)	8 (6,0%)	4 (3,0%)	10 (7,5%)	1 (0,7%)	2 (1,5%)	25 (18,7%)	109 (81,3%)	104 (77,6%)	97 (72,4%)

- 5 pacjentów zakwalifikowanych do badania nie uwzględniono w ocenie prowadzonej w 6 tyg. z powodu wcześniejszego zgonu (n=4) i udaru mózgu (n=1) i braku możliwości wykonania pomiarów PSA;
- 7 pacjentów ocenianych w 6 tyg. badania nie zostało uwzględnionych w analizach prowadzonych w 12 tyg. z powodu zakończenia udziału w badaniu (n=6) i utraty z obserwacji (n=1).

Główne wyniki**Analiza skuteczności****Odpowiedź biochemiczna (PSA)**

Ocena odpowiedzi biochemicznej	DOC + prednizolon, n/N (%; 95% CI)	prednizolon, n/N (%; 95% CI)
Ocena w 6. tygodniu	29/54 (54%, 95% CI: 40; 67)	13/50 (26%, 95% CI: 14; 38)
Ocena w 12. Tygodniu	36/52 (69%, 95% CI: 56; 82)	16/45 (36%, 95% CI: 21; 50)

Przeżycie całkowite (OS), czas do progresji (PFS)

Oceniany parametr	DOC + prednizolon, N = 57	prednizolon, N = 52
Mediana PFS [mies.] (okres obserwacji do 15.08.2005)	11 (95% CI: 6; 16) ¹	4 (95% CI: 2; 6) ²
Mediana OS [mies.] (okres obserwacji do 1.01.2006)	27 (95% CI: 20; 34) ³	18 (95% CI: 15; 21) ⁴

- dane przedstawione w tekście publikacji *Fosså 2007*, na wykresie w wymienionej publikacji podano dane: 11 mies. (95% CI: 5,8; 16,2);
- dane przedstawione w tekście publikacji *Fosså 2007*, na wykresie w wymienionej publikacji podano dane: 4 mies. (95% CI: 2,4; 5,6);
- dane przedstawione w tekście publikacji *Fosså 2007*, na wykresie w wymienionej publikacji podano dane: 27 mies. (95% CI: 19,8; 34,2);
- dane przedstawione w tekście publikacji *Fosså 2007*, na wykresie w wymienionej publikacji podano dane: 18 mies. (95% CI: 15,2; 20,8).

Ocena jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (ocena po 12. tyg.)

Parametr oceniany w kwestionariuszu EORTC QLQ-C30	DOC + prednizolon, N = 48, n (%; 95% CI)	prednizolon, N = 38, n (%; 95% CI)
Istotna klinicznie poprawa w zakresie ogólnej jakości życia [^]	13 (27%, 95% CI: 15,3; 41,9)	6 (16%, 95% CI: 6,0; 31,3)

[^] jako istotną klinicznie poprawę uznano wzrost wyniku o ≥ 10 punktów względem wartości wyjściowej.

Analiza bezpieczeństwa**Hematologiczne AEs**

- W grupie interwencji (DOC + prednizolon) odnotowano 2 przypadki neutropenii ≥ 3 stopnia, bez gorączki neutropenicznej
- Nie odnotowano przypadków trombocytopenii ≥ 3 stopnia

Nie-hematologiczne AEs

Zdarzenia niepożądane ≥ 2 stopnia występujące w ciągu pierwszych 36 tyg. badania lub do czasu zakończenia leczenia	DOC + prednizolon, N = 57, n (%)	prednizolon ¹ , N = 52

TIPC (Fosså 2007, Fosså 2008)

Nudności	4 (7,0%*)	0 (0,0%)
Wymioty	1 (1,8%*)	0 (0,0%)
Biegunka	5 (8,8%*)	0 (0,0%)
Zmiany w obrębie paznokci (przebarwienia, onycholiza)	27 (47,4%*)	0 (0,0%)
Łysienie	9 (15,8%*)	0 (0,0%)
Zapalenie spojówek	8 (14,0%*)	0 (0,0%)
Zmęczenie/jadłowstręt	6 (10,5%*)	0 (0,0%)
Neuropatia obwodowa	5 (8,8%*)	0 (0,0%)
Migotanie przedsionków	4 ² (7,0%*)	0 (0,0%)
Retencja płynów	4 (7,0%*)	0 (0,0%)
Ból brzucha	3 (5,3%*)	0 (0,0%)
Zapalenie jamy ustnej	2 (3,5%*)	0 (0,0%)
Zaburzenia smaku	2 (3,5%*)	0 (0,0%)
Wrzody żołądka/dwunastnicy	2 (3,5%*)	0 (0,0%)
Zakrzepica	2 (3,5%*)	0 (0,0%)
Krwawienie z nosa	1 (1,8%*)	0 (0,0%)
Udar mózgu	1 (1,8%*)	0 (0,0%)
Nadciśnienie tętnicze	1 (1,8%*)	0 (0,0%)
Duszność	1 (1,8%*)	0 (0,0%)

1 w grupie pacjentów otrzymujących prednizolon w monoterapii wśród nie-hematologicznych AEs odnotowano jedynie 2 przypadki wzrostu masy ciała o >5 kg, nie odnotowano pozostałych ocenianych zdarzeń;

2 u dwóch pacjentów zakończono leczenie w badaniu z powodu AFs

Inne zdarzenia niepożądane

- U 2 pacjentów odnotowano łagodną reakcję alergiczną podczas pierwszej infuzji docetakselu (skuteczne leczone kortykosteroidami)
- Odnotowano 2 przypadki zakończenia leczenia z powodu AEs w grupie interwencji (u obu pacjentów powodem było migotanie przedsionków)
- Odnotowano 3 przypadki redukcji dawki docetakselu (u dwóch pacjentów dawkę zredukowano o jeden stopień, a u jednego pacjenta – o 2 stopnie)

Uwagi

- Randomizacja przeprowadzona komputerowo, bez czynników stratyfikacji.
- W badaniu nie wprowadzono zaślepienia stosowanej interwencji.
- Przedwcześnie zamknięto rekrutację pacjentów do badania (31 grudnia 2004) z powodu spadku liczby zgłoszeń oraz odmowy ze strony lekarzy stosowania prednizolonu w monoterapii u pacjentów z mCRPC, co było związane z opublikowaniem wyników dwóch badań wskazujących na wydłużenie przeżycia u pacjentów z mCRPC stosujących docetaksel.
- Autorzy badania zaplanowali przeprowadzenie oceny odpowiedzi biochemicznej po 6 tygodniach (pierwszorzędowy punkt końcowy). Z uwagi na zaobserwowanie przejściowego wzrostu PSA u części pacjentów, po którym następował spadek stężenia PSA (odpowiedź biochemiczna) wprowadzono poprawkę do protokołu rekomendującą kontynuowanie udziału w badaniu pacjentów z progresją biochemiczną odnotowaną w czasie pierwszego cyklu leczenia, ale bez progresji klinicznej

TIPC (Fosså 2007, Fosså 2008)

oraz dołączającą ocenę odpowiedzi biochemicznej po 12 tygodniach. Na podstawie uzyskanych wyników autorzy zalecili kontynuowanie leczenia docetakselem + prednizolonem przez co najmniej 12 tygodni przed oceną odpowiedzi biochemicznej.

- Źródła danych: Fosså 2007, Fosså 2008 (publikacje prezentujące metodykę oraz główne wyniki badania).

Tabela 132. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania TAX327.

TAX327 (Tannock 2004)	
Metodyka	
Rodzaj badania	Badanie III fazy z randomizacją, bez zaślepienia
Zaślepienie	Brak zaślepienia
Skala Jadad	3/5 (R2;B0;W1) Klasyfikacja AOTMIT II A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (w 24 krajach) Sponsor Aventis
Okres obserwacji	Mediana <i>follow-up</i> wynosiła 20,8 miesięcy w grupie otrzymującej DOC co 3 tygodnie oraz 20,7 miesięcy w grupie otrzymującej DOC co tydzień.
Oszacowanie wielkości próby	Oszacowano, że w celu osiągnięcia 90% mocy w wykrywaniu HR wynoszącego 0,75 w analizie pierwszorzędowego punktu końcowego – porównanie występowania zgonów pomiędzy grupami leczonymi docetakselem vs mitoksantronem (test dwustronny, błąd typu I = 0,05, analiza ITT) do próby należy włączyć 1002 pacjentów.
Analiza statystyczna	<p>W przeprowadzonych analizach uwzględniono trzy porównania: docetaksel stosowany co trzy tygodnie vs mitoksantron, docetaksel stosowany co tydzień vs mitoksantron oraz połączone grupy pacjentów otrzymujących docetaksel vs mitoksantron. Aby, pomimo przeprowadzenia wielokrotnych porównań, zapewnić istotność statystyczną na zaplanowanym poziomie równym 0,05 dla całości analizy, zastosowano korektę poziomu istotności: przyjęto poziom istotności $p = 0,04$ dla porównania połączonych grup leczonych docetakselem z mitoksantronem oraz $p = 0,0175$ dla porównania każdej z grup leczonych docetakselem z mitoksantronem.</p> <p>Analizę przeżycia przeprowadzono po wystąpieniu 535 zdarzeń (zgonów). Zaplanowano także analizę <i>interim</i> dla oceny bezpieczeństwa – po włączeniu 120 pacjentów (nie zaplanowano analiz <i>interim</i> dla oceny skuteczności).</p> <p>W analizie przeżycia całkowitego (pierwszorzędowy punkt końcowy) wykorzystano metodę Kaplana-Meiera, różnice pomiędzy grupami oceniano z wykorzystaniem testu log-rank stratyfikowanego pod względem poziomu nasilenia bólu oraz stanu sprawności wg skali Karnofsky'ego. Dla punktów końcowych oceniających odpowiedź na leczenie w analizie różnic pomiędzy grupami wykorzystano test Cochran-Mantel-Haenszela.</p> <p>W analizie przeżycia uwzględniono wszystkich pacjentów poddanych randomizacji (ITT), a w analizie bezpieczeństwa – pacjentów, którzy otrzymali leczenie.</p>
Punkty końcowe	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS, z ang. <i>overall survival</i>) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź bólowa definiowana jako istotne zmniejszenie nasilenia bólu u pacjentów z wyjściowo obecnym bólem. W analizach wykorzystano skalę aktualnego nasilenia bólu (PPI, z ang. <i>Present Pain Intensity</i>) wg kwestionariusza McGilla-Melzacka oraz skalę uwzględniającą stosowane leki przeciwbólowe (AS, z ang. <i>analgesic score</i>). Na podstawie wyników zapisywanych codziennie przez pacjenta, co 3 tygodnie dokonywano oceny średniego nasilenia bólu u osób z wyjściowo obecnym bólem. Na obecność bólu wskazywał średni wynik w skali PPI wynoszący ≥ 2 i/lub średni wynik w skali analgetycznej ≥ 10. Istotne zmniejszenie nasilenia bólu definiowano jako spadek wyniku w skali PPI o ≥ 2 punkty

TAX327 (Tannock 2004)

względem wartości wyjściowej bez wzrostu wyniku w skali AS lub zmniejszenie wyniku w skali AS o $\geq 50\%$ wartości wyjściowej bez wzrostu wyniku w skali PPI, utrzymujące się przez 3 tygodnie.

- Poprawa jakości życia ocenianej wg kwestionariusza FACT-P (z ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate Cancer*). Istotną poprawę jakości życia definiowano jako zwiększenie wyniku w skali FACT-P o ≥ 16 punktów względem wartości wyjściowej, utrzymujące się w dwóch pomiarach wykonanych w odstępie ≥ 3 tygodni.
- Odpowiedź biochemiczna (PSA) definiowana jako zmniejszenie stężenia PSA o $\geq 50\%$ wartości wyjściowej u pacjentów z wyjściowym stężeniem PSA ≥ 20 ng/ml, utrzymujące się przez ≥ 3 tyg.
- Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana zgodnie z kryteriami WHO na podstawie badań obrazowych u pacjentów z co najmniej jedną mierzalną zmianą nowotworową.

Interwencja i komparatory

Interwencja: docetaksel (DOC) w dawce 75 mg/m² w godzinnej infuzji (1. dzień co 21 dni) + prednizon (lub prednizolon w razie braku dostępności prednizonu) w dawce 5 mg dwa razy dziennie od 1. dnia

Premedykacja: deksametazon w dawce 8 mg 12 godzin, 3 godziny oraz 1 godzinę przed infuzją DOC

Komparator: docetaksel (DOC) w dawce 30 mg/m² w 30-minutowej infuzji (dzień 1. 8., 15., 22. oraz 29. 6-tygodniowego cyklu) + prednizon (lub prednizolon w razie braku dostępności prednizonu) w dawce 5 mg dwa razy dziennie od 1. dnia

Premedykacja: deksametazon w dawce 8 mg godzinę przed infuzją DOC

Leki przeciwwymiotne stosowano zgodnie z obowiązującą lokalną praktyką kliniczną.

Zaplanowano do 10 cykli leczenia przy stosowaniu DOC co 3 tygodnie oraz do 5 cykli przy stosowaniu DOC co tydzień.

Leczenie kontynuowano do czasu ukończenia zaplanowanej liczby cykli leczenia, progresji choroby, wystąpienia ciężkich (*serious*) AEs lub wycofania zgody.

Dopuszczano opóźnienie leczenia maksymalnie o 2 tygodnie oraz redukcję dawki o jeden lub dwa stopnie. Dawkę należało zredukować u pacjentów z neutropenią 4 stopnia utrzymującą się przez ≥ 7 dni, zakażeniem, neutropenią 3 lub 4 stopnia z temperaturą zmierzoną w jamie ustnej wynoszącą $\geq 38,5$ st. C. Redukcja dawki lub opóźnienie leczenia były wskazane także u pacjentów z liczbą neutrofilów $< 1500/\text{mm}^3$ (schemat leczenia co 3 tygodnie) lub $< 1000/\text{mm}^3$ (cotygodniowy schemat leczenia) w dniu infuzji oraz z małopłytkowością 3 lub 4 stopnia.

Dopuszczano leczenie czynnikami stymulującymi tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) pacjentów z gorączką neutropeniczną.

Stosowanie kortykosteroidów ogólnoustrojowych (innych niż deksametazon lub prednizon) oraz bisfosfonianów nie było dozwolone.

Populacja

Kryteria
włączenia

- Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony gruczolakorak prostaty
- Klinicznie lub radiologicznie potwierdzona obecność przerzutów odległych
- Progresja choroby występująca podczas hormonoterapii (definiowana jako wzrost stężenia PSA odnotowany w 3 kolejnych pomiarach wykonanych w tygodniowych odstępach lub cechy progresji widoczne w badaniach obrazowych lub w badaniu klinicznym)
- Terapia deprywacji androgenów (ADT) stosowana jako leczenie podtrzymujące
- Wymagano zakończenia leczenia antyandrogenami co najmniej 4 tygodnie (w przypadku bikalutamidu – 6 tygodni) przed rozpoczęciem badania
- Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego wynoszący $\geq 60\%$
- Prawidłowa czynność serca
- Kryteria laboratoryjne; stężenie hemoglobiny ≥ 10 g/dl, liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$, PLT $\geq 100000/\text{mm}^3$, bilirubina całkowita $< \text{GGN}$, stężenie AlAT, AspAT oraz kreatyniny $\leq 1,5 \times \text{GGN}$
- Stabilne nasilenie bólu utrzymujące się przez ≥ 7 dni przed randomizacją (definiowane jako zmienność wyniku pomiędzy poszczególnymi dniami wynosząca < 1 punkt w skali PPI i $< 25\%$ w skali AS)
- Wymagano, aby upłynęło co najmniej 4 tygodnie pomiędzy wcześniejszym leczeniem chirurgicznym lub radioterapią (obejmującą $\leq 25\%$ szpiku kostnego) a włączeniem pacjenta do badania

Kryteria
wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie lekami cytotoksycznymi (z wyjątkiem estramustyny) lub radioizotopami
- Inny nowotwór w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry)

TAX327 (Tannock 2004)

- Obecność przerzutów do mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowych
- Objawowa neuropatia obwodowa ≥ 2 stopnia
- Inne poważne choroby współistniejące

Charakterystyka populacji [^]	Wiek, mediana (zakres)	Obustronna orchidektomia lub hormonoterapia – liczba linii leczenia, %			Stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\leq 70\%$, %	Stężenie PSA, mediana [ng/ml]	Zaawansowanie choroby, %		
		1	2	>2			Przerzuty do kości	Przerzuty do narządów wewnętrznych	Zmiany mieralne
DOC q3w + P, N = 335	68 (42–92)	9%	68%	23%	13%	114	90%	22%	40%
DOC qw + P, N = 334	69 (36–92)	8%	72%	21%	12%	108	91%	24%	39%

Wyjściowe różnice między grupami

Charakterystyki wyjściowe były zbalansowane pomiędzy analizowanymi grupami.

Przebieg chorych	Randomizacja, n (%)	Otrzymał leczenie, n (%)	Poważne naruszenie protokołu, %	Zakończenie leczenia, %						Crossover, %
				Ukończenie leczenia ¹	Progresja choroby	AEs	Wycofanie zgody	Zgon	Inne	
DOC q3w + P	335 (100%)	332 (99,1%)	7%	46%	38%	11%	1%	1%	4%	27%
DOC qw + P	334 (100%)	330 (98,8%)	8%	35%	35%	16%	6%	2%	6%	24%

1 pacjenci, którzy otrzymali liczbę cykli leczenia zaplanowaną w badaniu: 10 cykli leczenia DOC stosowanym co 3 tygodnie, 5 cykli leczenia DOC stosowanym co tydzień.

Główne wyniki

Analiza skuteczności

Przeżycie całkowite (OS)

Oceniany parametr	DOC q3w + P, N = 335	DOC qw + P, N = 334
Liczba zdarzeń (zgon)	166	190
Mediana przeżycia [mies.]	18,9 (95% CI: 17,0; 21,2)	17,4 (95% CI: 15,7; 19,0)

Ocena odpowiedzi na leczenie

Oceniany parametr	DOC q3w + P	DOC qw + P
Odpowiedź bólowa, % (95% CI)	35% (95% CI: 27; 43) [N=153]	31% (95% CI: 24; 39) [N=154]
Odpowiedź biochemiczna (PSA), % (95% CI)	45% (95% CI: 40; 51) [N=291]	48% (95% CI: 42; 54) [N=282]

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

TAX327 (Tannock 2004)

Obiektywna odpowiedź na leczenie oceniana w badaniach obrazowych, % (95% CI)	12% (95% CI:7; 19) [N=141]	8% (95% CI:4; 14) [N=134]
Poprawa jakości życia, % (95% CI)	22% (95% CI:17; 27) [N=278]	23% (95% CI:18; 28) [N=270]

Analiza bezpieczeństwa

Zdarzenie niepożądane (AE)	DOC q3w + P, N = 332, %	DOC qw + P, N = 330, %
Niedokrwistość 3/4 stopnia	5%	5%
Małopłytkowość 3/4 stopnia	1%	0%
Neutropenia 3/4 stopnia	32%	2%
Gorączka neutropeniczna	3%	0%
Obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory	10%	8%
Zmęczenie	53%	49%
Łysienie	65%	50%
Nudności i/lub wymioty	42%	41%
Biegunka	32%	34%
Zmiany w obrębie paznokci	30%	37%
Neuropatia czuciowa	30%	24%
Anoreksja	17%	21%
Zaburzenia smaku	18%	24%
Zapalenie jamy ustnej	20%	17%
Ból mięśni	14%	14%
Duszność	15%	14%
Łzawienie oczu	10%	21%
Obrzęki obwodowe	19%	12%
Krwawienie z nosa	6%	17%
≥1 ciężkie (<i>serious</i>) AE	26%	29%
Zgon związany z leczeniem	0,3%	0,3%

Uwagi

- Randomizacja blokowa przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem następujących czynników stratyfikacji: wyjściowe nasilenie bólu (ból obecny vs nieobecny), wyjściowy stan sprawności wg skali Karnofsky'ego: ($\leq 70\%$ vs $\geq 80\%$).
- Nie zastosowano zaślepienia stosowanej interwencji.
- W badaniu analizowano trzy grupy pacjentów otrzymujących: (1) docetaksel stosowany co 3 tygodnie, (2) docetaksel stosowany co tydzień oraz (3) mitoksantron stosowany co 3 tygodnie. Jedynie grupy pacjentów otrzymujących docetaksel są istotne dla niniejszej analizy i zostały przedstawione powyżej. Na potrzeby niniejszej analizy grupę pacjentów otrzymujących docetaksel co 3 tygodnie (DOC q3w + P) opisywano jako grupę interwencji, a grupę pacjentów otrzymujących docetaksel co tydzień (DOC qw + P) jako grupę kontrolną.

TAX327 (Tannock 2004)

- Autorzy badania nie mieli na celu porównania pomiędzy sobą grup pacjentów otrzymujących docetaksel w schemacie tygodniowym vs co 3 tygodnie, nie przeprowadzili odpowiednich analiz statystycznych dla takiego porównania.
 - Źródła danych: *Tannock 2004* (główna publikacja prezentująca metodykę i wyniki badania TAX-327)
-

17.3.3 Badania bez randomizacji, oceniające Ra-223

Tabela 133. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Caffo 2021*.

Caffo 2021			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS dla badań kohortowych: 9/9 (D:4/4; P:2/2; W:3/3)	Klasyfikacja AOTMIT	IVB
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (12 włoskich szpitali)	Sponsor	bd.
Okres obserwacji	Mediana: 35 (zakres: 9,4-99,2) mies.		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej).		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> Chorzy leczeni Ra-223 i nieotrzymujący takiej terapii, jak i ich charakterystyki wyjściowe byli porównywane z wykorzystaniem testu X^2, przeżycie całkowite analizowano z użyciem testu log-rank, natomiast czynniki prognostyczne analizą jednoczynnikową i regresji Coxa 		
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> OS 		

Interwencja i komparatory

W badaniu *Caffo 2021* wyróżniono dwie sekwencje leczenia mCRPC – w jednej z nich, poza lekami przedłużającymi życie (*life-prolonging agents* [LPAs]: abirateronem, enzalutamidem i kabazytakselem), stosowanymi po I-liniowym docetakselu, pacjenci w II i kolejnych liniach leczenia otrzymywali Ra-223 (Ra-223+), natomiast w drugiej u chorych nie zastosowano radiofarmaceutyku (Ra-223-). Wszystkie stosowane LPAs były podawane w standardowych dawkach, a podczas stosowania Ra-223 żaden z chorych nie otrzymał jednocześnie abirateronu lub enzalutamidu.

Dawkowanie poszczególnych leków:

- Docetaksel: maksymalnie 8-10 dożylnych cykli w dawce 75 mg/m² co 3 tygodnie + prednizon w dawce 10 mg/dzień; do momentu wystąpienia progresji lub nieoczekiwanej toksyczności
- Kabazytaksel: dożylnie w dawce 25 mg/m² co 3 tygodnie + prednizon w dawce 10 mg/dzień; do momentu wystąpienia progresji
- Abirateron: doustnie w dawce 1000 mg/dzień + prednizon w dawce 10 mg/dzień; do momentu wystąpienia progresji
- Enzalutamid: doustnie w dawce 160 mg/dzień; do momentu wystąpienia progresji
- Ra-223: maksymalnie 6 dożylnych cykli w dawce 50 kBq/kg masy ciała w odstępie 4 tyg.; do momentu wystąpienia progresji lub nieoczekiwanej toksyczności

Szczegółowe interwencje stosowane w poszczególnych liniach pełnej sekwencji terapii mCRPC:

1 linia leczenia		
Docetaksel	78 (100%)	186 (100%)
2 linia leczenia		
Abirateron	49 (62,8%)	106 (57,0%)
Kabazytaksel	8 (10,3%)	54 (29,0%)
Enzalutamid	14 (17,9%)	26 (14,0%)

Caffo 2021								
	Ra-223		7 (9,0%)				0 (0%)	
3 linia leczenia								
	Abirateron		8 (10,3%)				48 (25,8%)	
	Kabazytaksel		16 (20,5%)				94 (50,5%)	
	Enzalutamid		12 (15,4%)				44 (23,7%)	
	Ra-223		42 (53,8%)				0 (0%)	
4 linia leczenia								
	Abirateron		1 (1,3%)				16 (8,6%)	
	Kabazytaksel		8 (10,3%)				19 (10,2%)	
	Enzalutamid		1 (1,3%)				35 (18,8%)	
	Ra-223		29 (37,2%)				0 (0%)	
	Brak leczenia		39 (50,0%)				116 (62,4%)	
Populacja								
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ra-223+: pacjenci z mCRPC, którzy w ramach rutynowej praktyki klinicznej w okresie od czerwca 2007 r. do listopada 2017 r. otrzymali dwie lub trzy terapie przedłużające życie, w tym Ra-223, stosowane po 1-liniowym leczeniu docetakselem; u wszystkich chorych w trakcie terapii radiofarmaceutykiem występowały przerzuty do kości ▪ Ra-223-: chorzy z mCRPC, którzy w okresie od stycznia 2008 r. do listopada 2016 r. byli leczeni dwiema lub trzema LPAs po 1-liniowej terapii DOC, z wyłączeniem radiofarmaceutyku 							
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ra-223-: wykluczono chorych z przerzutami do narządów trzewnych i/lub węzłów chłonnych 							
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Choroby współtowarzyszące, n (%)				Stężenie PSA, mediana (zakres) [ng/dl]	Wynik w skali Gleasona, n (%)	
		Nadciśnienie	Cukrzyca	Choroba niedokrwienne serca	Zaburzenia rytmu serca		≤7	8-10
Ra-223+ (N = 78)	73 (49-88)	21 (26,9%)	10 (14,9%)	2 (3,0%)	7 (10,4%)	26,7 (1,35-1000)	19 (30,6%)	43 (69,4%)
Ra-223- (N = 186)	70 (48-86)	49 (31,0%)	22 (13,1%)	8 (5,1%)	11 (7,1%)	97 (2,5-8707)	67 (40,9%)	97 (59,1%)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy podali, że większość wyjściowych charakterystyk była zbliżona między grupami, poza stężeniem PSA.							
Przebieg chorych	Do badania włączono 264 chorych – 78 w grupie Ra-223+ i 186 w grupie Ra-223-.							
Główne wyniki								
Przeżycie całkowite (OS)								
<ul style="list-style-type: none"> • Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 35 miesięcy zgon odnotowano u 185 pacjentów – 47 w grupie Ra-223+ i 138 w grupie Ra-223-. Mediana skumulowanego OS od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC wyniosła 37,8 miesiąca – w grupie Ra-223+ wyniosła 40,6 miesiąca, a w grupie Ra-223- 36,2 miesiąca. W ramach analizy jednoczynnikowej 								

Caffo 2021

nie wykazano istotnych różnic między analizowanymi grupami, HR = 0,73 (95% CI: 0,52; 1,03), p = 0,08. Badacze podali także, że nie odnotowano statystycznie znamiennych różnic między poszczególnymi sekwencjami leczenia

Uwagi

- w grupie Ra-223+ pacjenci byli leczeni między czerwcem 2007 r., a listopadem 2017 r., a w grupie Ra-223- w okresie od stycznia 2008 r. do listopada 2016 r.
- w ocenie jakości badanie otrzymało 9/9 pkt w skali NOS (punktacja nie została obniżona w żadnej z domen)

Tabela 134. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *PRECISE*.

PRECISE (NCT04256993, publikacja <i>Stattin 2023</i>)			
Metodyka			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne IV fazy, poszerzona ocena bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS, <i>post-authorisation safety study</i>)		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Skala Jadad	NOS dla badań kohortowych: 7/9 (D: 4/4; P: 2/2; W: 1/3)	Klasyfikacja AOTMiT	III D
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (autorzy nie podali liczby ośrodków, analizowano dane pacjentów pochodzące z ogólnokrajowych baz danych w Szwecji)	Sponsor	<i>Bayer</i>
Okres obserwacji	<p>Pacjentów obserwowano od rozpoczęcia leczenia do ucięcia obserwacji (rozpoczęcie stosowania Ra-223 jako kolejna linia leczenia w grupie kontrolnej lub inne leczenie systemowe stosowane jako leczenie towarzyszące Ra-223 w grupie interwencji), wystąpienia punktu końcowego (zgon) lub zakończenia okresu obserwacji w badaniu.</p> <p>Całkowity okres obserwacji w badaniu obejmował okres od listopada 2013 r. do grudnia 2018 r.</p> <p>Okres obserwacji pacjentów otrzymujących 3./4. linię leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trzecia linia leczenia, mediana [mies.]: Ra-223 vs SoC: 11 (IQR: 6-18) vs 6 (IQR: 4-10) ▪ Czwarta linia leczenia, mediana [mies.]: Ra-223 vs SoC: 11 (IQR: 7-18) vs 4 (IQR: 3-6) 		
Oszacowanie wielkości próby (protokół)	<p>Liczebność grup była zależna od dostępności danych, w analizowanym okresie autorzy spodziewali się zidentyfikować 800 pacjentów leczonych Ra-223 oraz 3000 pacjentów otrzymujących SoC (w tym 280 chorych leczonych Ra-223 3./4. linii oraz 450 chorych leczonych SoC).</p> <p>Autorzy szacowali szerokości przedziałów ufności dla różnych wartości HR uzyskanych przy przyjęciu różnych założeń w ocenie pierwszorzędnego punktu końcowego (w podgrupach: pierwsza, druga oraz trzecia/czwarta linia leczenia oraz w populacji ogólnej).</p>		
Analiza statystyczna	<p>Dla każdego z analizowanych punktów końcowych przeprowadzono analizy z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, z dopasowaniem za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW, <i>inverse-probability weighting</i>). Miało to na celu zniesienie wpływu czynników zakłócających oraz błędu selekcji na uzyskane wyniki (autorzy zwrócili uwagę na ryzyko wprowadzenia błędu związanego z przypadkami ucinania obserwacji pacjentów stosujących leczenie niezgodne z protokołem). Uwzględnione zmienne zakłócające obejmowały czynniki obecne wyjściowo oraz czynniki zmieniające się w czasie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ czynniki obecne wyjściowo: wiek pacjenta, rok kalendarzowy włączenia do badania, czas od diagnozy do rozpoczęcia badania, występowanie zdarzeń związanych z układem kostnym (SRE, z ang. <i>skeletal-related events</i>) w historii, zaawansowanie choroby wg klasyfikacji TNM, stopień złośliwości nowotworu, stan sprawności wg ECOG, stężenie PSA, Hb, ALP, Indeks Chorób 		

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

PRECISE (NCT04256993, publikacja *Stattin 2023*)

Współistniejących Charlson (CCI, *Charlson Comorbidity Index*), lokalizacja przerzutów, zespół ucisku rdzenia kręgowego w historii, stosowanie leków antyresorpcyjnych, stosowanie steroidów, czas stosowania ADT, linia leczenia mCRPC, leki stosowanych na wcześniejszych liniach, wcześniejsze stosowanie radioterapii

- czynniki zmieniające się w czasie: stan sprawności wg ECOG, stężenie PSA, Hb, ALP, Indeks Chorób Współistniejących Charlson, lokalizacja przerzutów, zespół ucisku rdzenia kręgowego w historii, stosowanie leków antyresorpcyjnych, stosowanie steroidów, linia leczenia mCRPC, leki stosowane na wcześniejszych liniach leczenia

Przeprowadzono następujące analizy wrażliwości:

- z wykluczeniem pacjentów bez potwierdzonych przerzutów do kości
- z uwzględnieniem wyłącznie chorych włączonych do badania do czerwca 2017 (aby umożliwić potencjalnie osiągnięcie 18 miesięcy *follow-up* przed zakończeniem okresu obserwacji w badaniu – grudzień 2018)
- z uwzględnieniem pacjentów w grupie kontrolnej, którzy otrzymywali Ra-223 jako leczenie kolejnej linii (w analizie podstawowej ucinano obserwację takich chorych w momencie rozpoczęcia leczenia Ra-223)

Dla każdego z punktów końcowych jako główną analizę zaplanowano przeprowadzenie oceny w populacji ogólnej badania. Jednak w przypadku stwierdzenia istotnej heterogeniczności (zdefiniowanej jako wartość współczynnika $I^2 > 50\%$) wyników uzyskanych w kohortach pacjentów otrzymujących pierwszą, drugą oraz trzecią/czwartą linię leczenia, odstępowano od przeprowadzenia analizy obejmującej wszystkich pacjentów w badaniu.

Pierwszorzędowe punkty końcowe:

- Występowanie złamań kości wymagających hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego w okresie obserwacji – oceniano czas od rozpoczęcia leczenia¹ do wystąpienia pierwszego zdarzenia, jeśli oceniane zdarzenia nie wystąpiło pacjenta obserwowano do czasu wystąpienia zgonu lub zakończenia okresu obserwacji, którekolwiek wystąpi wcześniej²

Punkty końcowe**Drugorzędowe punkty końcowe:**

- Śmiertelność całkowita – oceniano czas od rozpoczęcia leczenia¹ do zgonu (jeśli oceniane zdarzenia nie wystąpiło pacjenta obserwowano do czasu zakończenia okresu obserwacji w badaniu)
- Śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego – oceniano czas od rozpoczęcia leczenia¹ do zgonu spowodowanego rakiem gruczołu krokowego (jeśli oceniane zdarzenia nie wystąpiło pacjenta obserwowano do czasu wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny lub zakończenia okresu obserwacji, którekolwiek wystąpi wcześniej)

1 dotyczy linii leczenia ocenianej w badaniu;

2 ocenę prowadzono na podstawie kodów ICD-10 postawionych podczas leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego, odnotowanych w bazach danych, bez potwierdzenia klinicznego, w związku z czym złamania bezobjawowe, uwidocznione przypadkowo w rutynowych badaniach obrazowych, niewymagające leczenia mogły nie zostać odnotowane.

Interwencja i komparatory

Interwencja (Ra-223): dichlorek Ra-223 w monoterapii stosowany jako 1.-4. linia leczenia mCRPC

Komparator (SoC): standardowe leczenie systemowe stosowane jako 1.-4. linia leczenia mCRPC obejmujące: chemioterapię taksanami (DOC, CAB), leczenie hormonalne nowej generacji (AA, ENZ) oraz leki stosowane rzadziej w praktyce klinicznej, określone łącznie jako „inne”: cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, estramustyna, etopozyd, gemcytabina, karboplatyna, metotreksat i mitoksantron

Czas leczenia: w grupie kontrolnej czas leczenia był zależny od wskazań klinicznych, w grupie interwencji całkowite leczenie obejmowało 6 cykli, jednak dopuszczano wczesne zakończenie leczenia, jeśli było to wskazane klinicznie (toksyczność leczenia, progresja choroby lub pogorszenie stanu ogólnego pacjenta)

Leczenie towarzyszące: dopuszczano stosowanie leków antyandrogenowych pierwszej generacji i ADT

Kolejne linie leczenia: w obu grupach dopuszczano stosowanie kolejnych linii leczenia lekiem innym niż Ra-223, jeśli było to wskazane klinicznie. W grupie interwencji nie dopuszczano stosowania innych leków razem z Ra-223 (w takiej sytuacji ucinano obserwację). W grupie kontrolnej ucinano obserwację, jeśli pacjent rozpoczął stosowanie Ra-223 jako kolejną linię leczenia.

PRECISE (NCT04256993, publikacja *Stattin 2023*)

Wcześniejsze leczenie: dopuszczano stosowanie od 0 do 3 wcześniejszych linii leczenia. Zbierano informacje na temat wcześniejszego leczenia systemowego mCRPC: chemioterapii taksanami (DOC, CAB), lekami hormonalnymi nowej generacji (AA, ENZ) oraz pozostałymi lekami określonymi łącznie jako „inne”.

Pacjentów w badaniu podzielono na podgrupy wyróżnione w zależności od ocenianej linii leczenia:

- Pierwsza linia (Ra-223 vs SoC: 203 vs 432)
- Druga linia (Ra-223 vs SoC: 239 vs 214)
- Trzecia linia (Ra-223 vs SoC: 180 vs 82)
- Czwarta linia (Ra-223 vs SoC: 59 vs 25)

W pierwszej i drugiej linii leczenia mCRPC większość pacjentów była leczona NHA (ENZ lub AA) (1. linia – 83,3%, 2. linia – 61,7%), a w trzeciej i czwartej linii – chemioterapią (3. linia – 61,0%, 4. linia – 80,0%).

Jedynie kohorty pacjentów otrzymujących 3. lub 4. linię leczenia spełniały kryteria włączenia do analizy własnej i ekstrahowano wyniki wyłącznie dla tych podgrup:

- Trzecia linia (Ra-223 vs SoC: 180 vs 82)
- Czwarta linia (Ra-223 vs SoC: 59 vs 25)

Populacja	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Histologicznie potwierdzony rak gruczołu krokowego¹ ▪ Rozpoczęcie leczenia systemowego mCRPC stosowanego jako 1.-4. linia leczenia w okresie obserwacji w badaniu², do którego zaliczano: Ra-223, docetaksel³, kabazytaksel, enzalutamid, abirateron⁴ oraz leki stosowane rzadziej w praktyce klinicznej, określone łącznie jako „inne”: cisplatyna, cyklofosfamid, doksorubicyna, estramustyna, etopozyd, gemcytabina, karboplatyna, metotreksat, mitoksantron ▪ Progresa choroby nowotworowej podczas stosowania ADT lub rozpoczęcie kolejnych linii leczenia po ADT (rozpoczęcie pierwszej lub kolejnej linii leczenia specyficznego dla mCRPC traktowano jako zdarzenie zastępczo wskazujące na wystąpienie progresji choroby) ▪ Stan sprawności odpowiedni do rozpoczęcia leczenia systemowego wg ECOG⁵ ▪ Obecność przerzutów do kości. Zakładano, że wszyscy pacjenci leczeni Ra-223 mieli przerzuty do kości, zgodnie ze wskazaniami do stosowania Ra-223. W przypadku chorych otrzymujących inne leczenie wymagano potwierdzenia obecności przerzutów do kości.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Wcześniejsze stosowanie Ra-223 ▪ Pacjenci, którzy brali udział w badaniu RCT i nie są dla nich dostępne odśledzone informacje na temat wcześniejszego stosowanego leczenia (dotyczy udziału w badaniu w przeszłości oraz w momencie rozpoczęcia badania)

- 1 ocena na podstawie szwedzkiej bazy NCPR (*National Prostate Cancer Register of Sweden*), w której nowotwory o typie histologicznym innym niż gruczolakorak nie są rejestrowane, może się to zdarzyć jedynie w bardzo rzadkich przypadkach, rzadko diagnoza była oparta na objawach klinicznych i/lub odchyleniach w badaniach laboratoryjnych, (np. bardzo wysokie stężenie PSA) u mężczyzn w stanie ogólnym nie pozwalającym na przeprowadzenie biopsji gruczołu krokowego, np. mężczyźni w bardzo zaawansowanym wieku, z poważnymi chorobami współistniejącymi;
- 2 zbierano dane od listopada 2013 r. do grudnia 2018 r.;
- 3 DOC, którego stosowanie rozpoczęto przed jakimkolwiek innym leczeniem był uznawany za pierwszą linię leczenia mCRPC, jeśli u pacjenta rozpoznano wcześniej mCRPC oraz obecność przerzutów;
- 4 zastosowano następujący algorytm w celu identyfikacji pacjentów leczonych abirateronem we wskazaniu mCRPC: pacjenci leczeni AA w latach 2013-2016 – przyjmowano założenie, że mieli mCRPC, pacjenci rozpoczynający AA przed jakąkolwiek inną terapią mCRPC w latach 2017-2018: jeśli czas od diagnozy raka gruczołu krokowego do rozpoczęcia leczenia AA wynosił ≤ 180 dni zakładano, że był to nowotwór wrażliwy na kastrację, w jeśli ten okres wynosił ≥ 2 lata, zakładano mCRPC, jeśli pacjenci mieli potwierdzone przerzuty i była dostępna data rozpoznania mCRPC i była ona wcześniejsza niż rozpoczęcie leczenia AA plus 60 dni, zakładano, że to mCRPC, pozostałych pacjentów klasyfikowano indywidualnie na podstawie: zmian PSA, daty rozpoczęcia leczenia AA i daty rozpoznania mCRPC.
- 5 zakładano, że każdy pacjent, u którego rozpoczęto systemowe leczenie mCRPC, musiał mieć odpowiedni stan sprawności, wystarczający do zakwalifikowania pacjenta do takiego leczenia.

Lokalizacja przerzutów, n (%)	Stężenie	Stopień złośliwości wg Gleasona, n (%)	Leczenie standardowe mCRPC stosowane podczas badania, n (%)
-------------------------------	----------	--	---

PRECISE (NCT04256993, publikacja *Stattin 2023*)

Charakterystyka populacji (trzecia linia)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Narządy wewnętrzne	Węzły chłonne	Inna lokalizacja	PSA, średnia (SD)	≤7	>7	DOC	CAB	AA	ENZ	Inne
Ra-223, N = 180	73 (6)	7 (4%)	59 (33%)	5 (3%)	288 (501)	80 (44%)	100 (56%)	-	-	-	-	-
SoC, N = 82	72 (7)	22 (27%)	48 (59%)	8 (10%)	267 (672)	44 (54%)	38 (46%)	3 (4%)	25 (30%)	12 (15%)	20 (24%)	22 (27%)
Charakterystyka populacji (czwarta linia)	Wiek, średnia (SD) [lata]	Lokalizacja przerzutów, n (%)			Stężenie PSA, średnia (SD)	Stopień złośliwości wg Gleasona, n (%)		Leczenie standardowe mCRPC stosowane podczas badania, n (%)				
		Narządy wewnętrzne	Węzły chłonne	Inna lokalizacja		≤7	>7	DOC	CAB	AA	ENZ	Inne
Ra-223, N = 59	72 (7)	5 (8%)	17 (29%)	2 (3%)	249 (280)	29 (49%)	30 (51%)	-	-	-	-	-
SoC, N = 25	70 (7)	9 (36%)	15 (60%)	2 (8%)	367 (465)	10 (40%)	15 (60%)	0 (0%)	8 (32%)	3 (12%)	2 (8%)	12 (48%)
Wyjściowe różnice między grupami	Autorzy podali, że w populacji ogólnej badania charakterystyki wyjściowe pacjentów były zbalansowane pomiędzy grupą interwencji i grupą kontrolną. Autorzy nie podali informacji, aby zaobserwowali różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy grupami Ra-223 vs SoC w analizowanych podgrupach (pacjenci otrzymujący 3./4. linię leczenia).											
Przeływ chorych (selekcja ¹)	Skrining ²	Pacjenci z mCRPC otrzymujący 3. lub 4. linię leczenia, zidentyfikowani w bazie PCBaSe ⁴		Pacjenci po wykluczeniu osób, które uczestniczyły wcześniej w badaniu RCT i z tego powodu nie są dla nich dostępne dane dot. wcześniejszego leczenia		Pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni Ra-223		Pacjenci, którzy mieli przerzuty do kości w momencie rozpoczęcia leczenia ⁵		Pacjenci, dla których były dostępne wszystkie wyjściowe dane ⁶		
Trzecia linia			469 (100%)	438 (93,4%)	348 (74,2%)	341 (72,7%)	262 (55,9%)					
Czwarta linia	1771 ³		210 (100%)	185 (88,1%)	113 (53,8%)	107 (51,0%)	84 (40,0%)					
Ogółem			679 (100%)	623 (91,8%)	461 (67,9%)	448 (66,0%)	346 (51,0%)					
Przeływ chorych (obserwacja)	Pacjenci włączeni do badania		Sztuczne ucięcie obserwacji ⁷		Zgon w okresie obserwacji ⁸		Pacjenci żyjący w momencie zakończenia okresu obserwacji w badaniu (12.2018)					
Trzecia linia	Ra-223	180 (100%)	0 (0,0%)	120 (67%)	60 (33%)							
	SoC	82 (100%)	12 (15%)	43 (52%)	27 (33%)							
	Ra-223	59 (100%)	0 (0,0%)	47 (80%)	11 (19%)							

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

PRECISE (NCT04256993, publikacja *Stattin 2023*)

Czwarta linia	SoC	25 (100%)	3 (12%)	15 (60%)	7 (28%)
Ogółem		346 (100%)	15 (4,3%)	225 (65,0%)	105 (30,3%)

- 1 selekcja przeprowadzona krokowo – na każdym etapie pacjent musiał spełniać wszystkie wymienione wcześniej kryteria oraz dodatkowo kryterium oceniane na danym etapie selekcji;
- 2 pacjenci z mCRPC zidentyfikowani w bazie PCBaSe, analizowani pod kątem spełnienia kryteriów włączenia do badania i oceny w ramach co najmniej jednej linii leczenia;
- 3 podana liczba dotyczy osób zidentyfikowanych w bazie danych, analizowanych pod kątem spełnienia kryteriów włączenia w ocenie co najmniej jednej linii leczenia; ogółem odnotowano 994 pacjentów otrzymujących pierwszą linię leczenia, 741 – drugą linię, 469 – trzecią i 210 – czwartą, każdy pacjent mógł być analizowany więcej niż raz, dla różnych linii leczenia, jeśli spełniał kryteria włączenia w momencie rozpoczynania kolejnych linii terapii; w analizie własnej uwzględniono jedynie chorych otrzymujących leczenie trzeciej lub czwartej linii, w związku z czym poniżej przedstawiono informacje wyłącznie na temat tych pacjentów;
- 4 w okresie od listopada 2013 r. do grudnia 2018 r.;
- 5 wymagano potwierdzenia obecności przerzutów do kości w grupie kontrolnej, w grupie pacjentów leczonych Ra-223 przyjmowano założenie, że wszyscy pacjenci mieli przerzuty do kości, zgodnie ze wskazaniami do leczenia Ra-223;
- 6 pacjenci spełnili wszystkie kryteria selekcji i zostali włączeni do badania;
- 7 w grupie kontrolnej (SoC) obserwacje ucinano, gdy pacjent rozpoczął stosowanie Ra-223 jako kolejną linię leczenia, w grupie interwencji (Ra-223) obserwacje ucinano, gdy chory rozpoczął stosowanie innego leku jako leczenie towarzyszące Ra-223;
- 8 zgon z jakiegokolwiek przyczyny w okresie obserwacji należał do ocenianych drugorzędowych punktów końcowych.

Wyniki

Analiza skuteczności

Oceniany punkt końcowy	Ra-223, N = 239 ryzyko (95% CI) ¹	SoC, N = 107 ryzyko (95% CI) ¹	Ra-223 vs SoC ²	
			RD (95% CI) [p.p.]	HR (95% CI)
Śmiertelność całkowita				
36-miesięczna śmiertelność całkowita	86 (78; 92)	100 (71; 100)	-14 (-21; 16)	0,72 (0,41; 1,19)
Śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego				
36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego	83 (75; 91)	100 (71; 100)	-17 (-24; 13)	0,72 (0,42; 1,20)

Analiza bezpieczeństwa

Złamania kości wymagające hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego

Oceniany punkt końcowy	Trzecia linia leczenia, n (%)		Czwarta linia leczenia, n (%)	
	Ra-223, N = 180	SoC, N = 82	Ra-223, N = 59	SoC, N = 25
Złamania kości wymagające hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego	16 (9%)	1 (1%)	6 (10%)	0 (0%)

Uwagi

- Charakterystyka pacjentów leczonych Ra-223: wszyscy pacjenci powinni mieć przerzuty do kości (zakładano, że wszyscy pacjenci powinni mieć BM, zgodnie ze wskazaniami do leczenia Ra-223, ostatecznie obecność przerzutów do nie potwierdzono u 3 chorych), obecność przerzutów do narządów wewnętrznych odnotowano u 5% chorych (n = 12), nie wymagano potwierdzenia obecności objawów choroby.
- Do analizy własnej włączono dwie podgrupy pacjentów: otrzymujących trzecią oraz czwartą linię leczenia mCRPC. gdzie w grupach kontrolnych (SoC) większość pacjentów stosowała chemioterapię (3. linia – 61,0%, 4. linia – 80,0%).

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

PRECISE (NCT04256993, publikacja *Stattin 2023*)

- Ucięcie obserwacji z powodu rozpoczęcia leczenia Ra-223 jako kolejna linia leczenia odnotowano u 15% pacjentów (n = 12) leczonych SoC jako terapią 3. linii i u 12% (n = 3) leczonych SoC w 4. linii. W grupie interwencji żadna z obserwacji nie została ucięta z powodu stosowania innego leczenia systemowego jednocześnie z Ra-223. Autorzy zwrócili uwagę na ryzyko wprowadzenia błędu selekcji związanego z przypadkami sztucznego ucinania obserwacji odnotowanymi w grupie kontrolnej (możliwość występowania czynników zakłócających, mających związek zarówno z koniecznością zastosowania Ra-223 jako kolejna linia leczenia, jak i z występowaniem ocenianych punktów końcowych). W celu zniesienia wpływu czynników zakłócających oraz błędu selekcji na uzyskane wyniki autorzy przeprowadzili analizy z wykorzystaniem modelu regresji logistycznej, w których różnice pomiędzy grupami dopasowano za pomocą odwrotnego ważenia prawdopodobieństwa (IPW, *inverse-probability weighting*).
- Źródła danych: publikacja *Stattin 2023* (główne wyniki i metodyka badania), protokół badania (szczegółowe informacje na temat planu badania i metodyki przeprowadzonych analiz).
- W ocenie jakości badanie otrzymało 7/9 pkt w skali NOS; w domenie „ocena wyników” przyznano 1 pkt na 3 możliwe, punktów nie przyznano z uwagi na stosunkowo krótki okres obserwacji (dla pacjentów otrzymujących Ra-223 lub SoC w trzeciej linii leczenia: 11 mies. w grupie interwencji vs 6 mies. w grupie kontrolnej, a dla pacjentów otrzymujących Ra-223 vs SoC w czwartej linii leczenia 11 mies. w grupie interwencji vs 4 mies. w grupie kontrolnej) oraz na możliwość wystąpienia nieprawidłowości w pomiarze pierwszorzędowego punktu końcowego (występowanie złamań kości wymagających leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego) – ocenę prowadzono na podstawie danych pacjentów pochodzących z ogólnokrajowej szwedzkiej bazy danych, co stwarzało ryzyko nieprawidłowego pomiaru czynników zakłócających, takich jak stosowanie leków zmniejszających ryzyko złamań (raportowania stosowania leków antyresorpcyjnych wymagano jedynie w grupie interwencji – Ra-223), dodatkowo liczba dostępnych danych była ograniczona co stwarzało ryzyko wystąpienia nieuwzględnionych w analizach czynników zakłócających (np. liczba przerzutów do kości, gęstość kości, objętość przerzutów).

Tabela 135. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania *Bjartell 2022*.

Bjartell 2022			
Metodyka			
Rodzaj badania	Prospektywne badanie obserwacyjne		
Zaślepienie	Brak zaślepienia (badanie obserwacyjne)		
Ocena jakości	NOS: 7/9 (D:4/4; P:0/2; W:3/3)	Klasyfikacja AOTMiT	IV A
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (rejestr <i>Prostate Cancer Registry</i> , 199 ośrodków z 16 krajów: Austria, Francja, Belgia, Niemcy, Izrael, Włochy, Luksemburg, Polska, Portugalia, Rosja, Słowenia, Hiszpania, Szwecja, Szwajcaria, Turcja, Wielka Brytania)	Sponsor	Janssen EMEA
Okres obserwacji	Mediana: 18,6 mies. (informacja podana dla populacji chorych leczonych w 1. linii AA, ENZ lub DOC [N = 1583], w publikacji <i>Chowdhury 2020</i>), maksymalnie 3 lata		
Oszacowanie wielkości próby	Nie szacowano wielkości próby (brak założeń dotyczących mocy statystycznej).		
Analiza statystyczna	<ul style="list-style-type: none"> • W analizie wyników zastosowano wyłącznie statystyki opisowe. • Punkty końcowe typu czas-do-zdarzenia dla wyróżnionych kohort analizowano metodami Kaplana-Meiera, w tym szacowano mediany z 95% CI. • Badanie nie miało na celu dokonywania porównań pomiędzy kohortami pacjentów leczonych w poszczególnych sekwencjach, w związku z czym autorzy badania nie stosowali żadnych metod statystycznych korygujących potencjalne wyjściowe różnice w charakterystykach wyjściowych pomiędzy wyodrębnionymi kohortami. • Nie przeprowadzono żadnych testów istotności statystycznej. 		

Xofigo (dichlorek radu-223)

u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych

Bjartell 2022

Na potrzeby analizy własnej ekstrahowano dane dla punktów końcowych pozwalających na ocenę efektywności praktycznej poszukiwanych sekwencji terapii (NHA→Ra-223 i NHA→CTH), z uwzględnieniem zarówno pierwszej, jak i drugiej linii leczenia mCRPC:

- **Przeżycie całkowite (OS, z ang. *overall survival*)** – przeżycie całkowite od dnia rozpoczęcia leczenia mCRPC do daty zgonu (niezależnie od przyczyny). Obserwacje pacjentów żyjących były cenzorowane w ostatnim dniu, w którym znany był status przeżycia pacjenta (w przypadku pacjentów wycofanych z badania) lub w dniu zamknięcia rejestru.
- **Przeżycie bez progresji 2 (PFS2, z ang. *progression-free survival 2*)** [w analizie własnej: PFS] – przeżycie bez progresji od dnia rozpoczęcia pierwszego leczenia w analizowanej sekwencji do dnia progresji lub zgonu po rozpoczęciu drugiej terapii w analizowanej sekwencji. W przypadku niewystąpienia ocenianego zdarzenia obserwację cenzorowano w dniu rozpoczęcia kolejnej (trzeciej) terapii lub w dniu zamknięcia rejestru, w zależności od tego, które z wymienionych zdarzeń wystąpiło wcześniej. Przyjęte kryteria progresji choroby w trakcie leczenia: dowody progresji radiograficznej wg badacza (w protokole badania rekomendowano stosowanie wytycznych *Prostate Cancer Working Group 2* oraz kryteriów RECIST) lub dowody progresji klinicznej wg badacza lub przerwanie leczenia mCRPC 1 linii z powodu progresji lub rozpoczęcie leczenia mCRPC 2 linii z powodu progresji. Obserwacje pacjentów wolnych od progresji w dniu zamknięcia rejestru były cenzorowane.

Punkty końcowe

Ponadto w badaniu analizowano następujące punkty końcowe:

- **Czas do progresji (TTP, z ang. *time to progression*)** – czas mierzony od rozpoczęcia pierwszego leczenia mCRPC do rozpoczęcia drugiej linii leczenia.
- **Zmiana stanu sprawności (ECOG)** – ocena w momencie rozpoczęcia terapii 2 linii, w porównaniu ze stanem wyjściowym (przed rozpoczęciem leczenia 1 linii).
- **Zmiana stężenia PSA** – ocena w momencie rozpoczęcia terapii 2 linii, w porównaniu ze stanem wyjściowym (przed rozpoczęciem leczenia 1 linii).
- **Zmiana stężenia LDH** – ocena w momencie rozpoczęcia terapii 2 linii, w porównaniu ze stanem wyjściowym (przed rozpoczęciem leczenia 1 linii).
- **Zmiana stężenia hemoglobiny** – ocena w momencie rozpoczęcia terapii 2 linii, w porównaniu ze stanem wyjściowym (przed rozpoczęciem leczenia 1 linii).
- **Zmiana stężenia ALP** – ocena w momencie rozpoczęcia terapii 2 linii, w porównaniu ze stanem wyjściowym (przed rozpoczęciem leczenia 1 linii).
- **Zmiana oceny bólu/dyskomfortu w kwestionariuszu EQ-5D-5L** – ocena w momencie rozpoczęcia terapii 2 linii, w porównaniu ze stanem wyjściowym (przed rozpoczęciem leczenia 1 linii).
- **Zmiana oceny stanu zdrowia w skali VAS kwestionariusza EQ-5D-5L** – ocena w momencie rozpoczęcia terapii 2 linii, w porównaniu ze stanem wyjściowym (przed rozpoczęciem leczenia 1 linii).

Raportowano także przyczyny rozpoczęcia i przerywania terapii 1 i 2 linii.

Interwencja i komparatory

Interwencjami ocenianymi w badaniu *Bjartell 2022* były ścieżki leczenia chorych z mCRPC, zdefiniowane jako sekwencje terapii octanem abirateronu (stosowanego jednocześnie z prednizonem lub prednizolonem), enzalutamidem i docetakselem (najczęściej stosowanym w 6 do 10 cykli) w zidentyfikowanych kombinacjach terapii pierwszo- i drugoliniowych. Na podstawie sekwencji terapii 1 i 2 linii leczenia mCRPC pacjentów włączonych do badania podzielono na 7 kohort:

- AA→DOC (N = 178)
- AA→ENZ (N = 99)
- AA→Ra-223 (N = 27)
- DOC→AA (N = 191)
- DOC→CAB (N = 74)
- DOC→ENZ (N = 116)
- ENZ→DOC (N = 42)

Bjartell 2022

W analizie własnej uwzględniono następujące sekwencje leczenia, zawierające poszukiwane sekwencje NHA→Ra-223 lub NHA→CTH: AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC.

		Populacja										
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z rozpoznaniem mCRPC, leczeni w rzeczywistej praktyce klinicznej, uwzględnieni w rejestrze Prostate Cancer Registry, do którego kwalifikowano pacjentów z potwierdzonym histologicznie lub cytologicznie przerzutowym gruczolakorakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację, rozpoczynających nowe leczenie systemowe mCRPC lub monitorowanych zgodnie z praktyką kliniczną (NCT02236637, Chowdhury 2020). Leczenie w 1 linii mCRPC: octan abirateronu, enzalutamid lub docetaksel oraz brak wcześniejszego leczenia systemowego mCRPC. Kryteria, na podstawie których utworzono kohorty wg sekwencji leczenia 1. i 2. linii: <ul style="list-style-type: none"> w 1 i 2 linii stosowano terapie pojedynczymi lekami, dodawanymi do ADT, zatwierdzonymi przez EMA do stosowania w danym wskazaniu; liczebność kohorty umożliwiająca przeprowadzenie wiarygodnej analizy (≥25 pacjentów leczonych w danej sekwencji). 											
	Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Terapia stosowana <i>off-label</i> (niezgodnie z rejestracją EMA) w 1 lub 2 linii leczenia mCRPC. 										
Charakterystyka populacji	Wiek, mediana (zakres) [lata]	Stopień złośliwości wg Gleasona w momencie rozpoznania, n (%)			Przerzuty do kości, n (%)	Przerzuty do nządów wewnętrznych, n (%)	Czas od rozpoznania PC do pierwszego rozpoznania przerzutów [lata]					
		≤6	7	8–10								
AA→Ra-223 (N = 27)	74,0 (61; 92)	[N = 27]			[N = 22]	[N = 23]	[N = 26]					
		3 (11,1%)	8 (29,6%)	16 (59,3%)	17 (77,2%)	1 (4,3%)	2,9 (0; 16)					
AA→DOC (N = 178)	74,0 (50; 92)	[N = 158]			[N = 126]	[N = 145]	[N = 175]					
		18 (11,4%)	63 (39,9%)	77 (48,7%)	83 (65,8%)	14 (9,7%)	0,8 (0; 24)					
ENZ→DOC (N = 42)	70,5 (54; 88)	[N = 40]			[N = 36]	[N = 34]	[N = 42]					
		3 (7,5%)	13 (32,5%)	24 (60,0%)	19 (52,8%)	3 (8,8%)	0,9 (0; 19)					
Charakterystyka populacji	Wcześniejsze leczenie NHA (AA i/lub ENZ), n (%)	Wcześniejsza CTH w mCRPC, n (%)	Wcześniejsze stosowanie antyandrogenów w mCRPC, ¹ n (%)	ADT, n (%)	Leczenie towarzyszące Ra223, n (%)		Stosowane leków przeciwbólowych [stopień drabiny analgetycznej WHO]				Stosowanie narkotycznych leków przeciwbólowych	
					AA	ENZ	1	2	3	Brak		
AA→Ra-223 (N = 27)	27 (100%)	0	bd.	27 (100%)	0	0	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
AA→DOC (N = 178)	178 (100%)	0	bd.	178 (100%)	0	0	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	
ENZ→DOC (N = 42)	42 (100%)	0	bd.	42 (100%)	0	0	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	

1 jednym z kryteriów włączenia do badania było stosowanie terapii 1. i 2. linii dodawanych do ADT (wobec czego prawdopodobnie 100% pacjentów stosowało już uprzednio ADT)

Bjartell 2022**Wyjściowe różnice między grupami**

Wyróżnione kohorty różniły się wyjściowo. Pacjenci leczeni w 2 linii Ra-223 charakteryzowali się wyraźnie dłuższą medianą czasu do wystąpienia przerzutów od pierwotnego rozpoznania raka gruczołu krokowego (2,9 vs 0,8 i 0,9 roku, odpowiednio w kohortach AA→Ra-223, AA→DOC i ENZ→DOC) oraz największym udziałem pacjentów z przerzutami do kości obecnymi przed rozpoczęciem leczenia 1 linii mCRPC (odpowiednio 77% vs 66% i 53%). Z uwagi na brak celu porównawczego, autorzy badania nie stosowali jakiegokolwiek statystycznej korekty wyjściowych różnic.

Przebieg chorych

- Do wyjściowego rejestru włączono 3159 pacjentów z mCRPC, z czego do końcowej, analizowanej populacji rejestru (*Final Analysis Set*) zakwalifikowano 3003 (po wykluczeniu 90 chorych z powodu nieprawidłowego wyniku skriningu oraz 66 pacjentów z powodu naruszenia protokołu).
- Z powyższej grupy do badania *Bjartell 2022* włączono 1874 pacjentów, którzy przed włączeniem do rejestru nie otrzymywali wcześniejszego leczenia mCRPC: AA, ENZ, DOC lub innej CTH.
- Wśród pacjentów nieleczonych przed włączeniem do rejestru żadną z wymienionych terapii mCRPC (AA, ENZ, DOC, inna CTH) wyodrębniono następnie 4 kohorty chorych, wg zastosowanego leczenia 1 linii: AA (N = 754), DOC (N = 602), ENZ (N = 227) i „inna” (N = 71), spośród których dalszej analizie poddano pierwsze trzy (AA, DOC, ENZ); spośród 7 kohort ostatecznie wyodrębnionych w badaniu na podstawie sekwencji leczenia 1 i 2 linii (AA→DOC, AA→ENZ, AA→223, DOC→AA, DOC→CAB, DOC→ENZ, ENZ→DOC) kryteria włączenia do analizy własnej spełniły trzy, obejmujące pacjentów leczonych w poszukiwanych sekwencjach NHA→Ra-223 i NHA→CTH, tj. kohorty AA→Ra-223 (N = 27), AA→DOC (N = 178) i ENZ→DOC (N = 42).

Główne wyniki

Przeżycie całkowite (OS) od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC, mediana OS (95% CI) [mies.]:

- AA→Ra-223 [N = 27]: 29,0 (17,1; nd.)
- AA→DOC [N = 178]: 27,0 (22,1; 28,9)
- ENZ→DOC [N = 42]: 28,1 (20,0; nd.)

Przeżycie bez progresji (PFS) od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC, mediana OS (95% CI) [mies.]:

- AA→Ra-223 [N = 27]: 16,5 (12,6; 23,6)
- AA→DOC [N = 178]: 15,9 (14,4; 17,6)
- ENZ→DOC [N = 42]: 16,9 (13,9; 18,0)

Przerwanie leczenia z powodu toksyczności:

- Przerwanie leczenia 1 linii leczenia mCRPC:
 - AA→Ra-223 [N = 27]: 1 (3,7%)
 - AA→DOC [N = 178]: 8 (4,5%)
 - ENZ→DOC [N = 42]: 1 (2,4%)
- Przerwanie leczenia 2 linii leczenia mCRPC:
 - AA→Ra-223 [N = 27]: 1 (4,3%)
 - AA→DOC [N = 178]: 30 (18,4%)
 - ENZ→DOC [N = 42]: 5 (13,9%)

Uwagi

- Brak kryteriów selekcji dotyczących braku obecności przerzutów do narządów wewnętrznych (VM), liczby przerzutów do kości (BM) oraz występowania objawów.
- Badanie włączono do przeglądu własnego ze względu na wyodrębnienie równoległych kohort leczonych w sekwencjach predefiniowanych w PICOS jako interwencje i komparatory, tj. grupy pacjentów leczonych Ra-223 po wcześniejszej NHA oraz dwóch grup pacjentów leczonych CTH (docetaksel) po NHA. Niemniej cel tego badania nie pokrywał się z celem analizy własnej – miał na celu wyłącznie opis, nie zaś porównywanie efektywności poszczególnych sekwencji leczenia. Pacjenci byli kwalifikowani do wspomnianych sekwencji terapii w rzeczywistej praktyce, decyzją lekarza prowadzącego, odpowiednio do indywidualnych charakterystyk kliniczno-demograficznych i zarejestrowanych wskazań poszczególnych terapii i, zgodnie z uzyskanymi wynikami, kohorty leczone w poszczególnych

Bjartell 2022

sekwencjach nie były wyjściowo porównywalne. Z uwagi na brak celu porównawczego, autorzy badania nie stosowali jakiegokolwiek statystycznej korekty tych i innych wyjściowych różnic.

- W ocenie jakości badanie otrzymało 7/9 pkt w skali NOS, 0 pkt w domenie „porównywalność” przyznano z uwagi na brak kontroli wyjściowych różnic pomiędzy grupami (podział na grupy leczone w poszczególnych sekwencjach nie był losowy, a z uwagi na brak intencji porównywania wyróżnionych kohort autorzy badania nie podejmowali również prób korygowania wyjściowych różnic metodami statystycznymi).

Wkład autorów w opracowanie analizy

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDAKCYJA]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[REDAKCYJA]	opis badań wtórnych, opis badania RCT <i>ALSYMPCA</i> , opis porównania pośredniego, opis badania <i>Caffo 2021</i> , dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA i FDA, wyniki skrótowe, dyskusja, ograniczenia, skróty i piśmiennictwo
[REDAKCYJA]	opis badania obserwacyjnego z grupą kontrolną (<i>PRECISE</i>), tabelki końcowe prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i> , badania w toku oraz dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny, opracowanie badań wykluczonych z analizy, PICOS, opis badania obserwacyjnego z równoległymi kohortami (<i>Bjartell 2022</i>), wyniki skrótowe, dyskusja, ograniczenia i wnioski
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny i opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKCYJA]	przegląd systematyczny i opracowanie badań wykluczonych z analizy
[REDAKCYJA]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[REDAKCYJA]	bieżące konsultacje statystyczne

Spis Tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.....	29
Tabela 2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	29
Tabela 3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań pierwotnych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	30
Tabela 4. Kryteria PICOS zastosowane w selekcji badań pierwotnych.	32
Tabela 5. Krytyczne domeny PS na podstawie narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej przeglądów <i>McCool 2018</i> i <i>Tassinari 2018</i> , które zawierają metaanalizy sieciowe.....	39
Tabela 6. Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową: <i>Chen 2021</i> , <i>McCool 2018</i> i <i>Tassinari 2018</i>	42
Tabela 7. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych: badania i publikacje włączone do przeglądu systematycznego badań pierwotnych.....	49
Tabela 8. Charakterystyka metodyki badania <i>ALSYMPCA</i> , Ra-223 vs PBO.	51
Tabela 9. Przepływ chorych w badaniu <i>ALSYMPCA</i>	52
Tabela 10. Wynik oceny jakości badania <i>ALSYMPCA</i> według skali Jadad.	53
Tabela 11. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu <i>ALSYMPCA</i> przy użyciu narzędzia <i>Cochrane Collaboration</i>	53
Tabela 12. Kryteria selekcji chorych w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 z placebo, badanie <i>ALSYMPCA</i>	56
Tabela 13. Ogólna wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>ALSYMPCA</i>	57
Tabela 14. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna chorych w badaniu <i>ALSYMPCA</i> z podziałem na wcześniejszą terapię docetakselem lub jej brak.	59
Tabela 15. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	61
Tabela 16. Opis interwencji stosowanej w badaniach włączonych do oceny efektywności porównania Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	62
Tabela 17. Przeżycie całkowite; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	63
Tabela 18. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; analiza <i>interim</i> i uaktualniona; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	64
Tabela 19. Przeżycie całkowite w wybranych podgrupach wiekowych; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	68
Tabela 20. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	69
Tabela 21. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	71

Tabela 22. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	73
Tabela 23. Czas do wystąpienia jakiegokolwiek złamania kości; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	73
Tabela 24. Przeżycie wolne od objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	74
Tabela 25. Ocena występowania kolejnych objawowych zdarzeń związanych z układem kostnym; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	75
Tabela 26. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	75
Tabela 27. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej – podgrupy chorych z wcześniejszą terapią docetakselem i bez takiego leczenia oraz podgrupy pacjentów z wcześniejszym stosowaniem opioidów lub ich brakiem; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	76
Tabela 28. Czas do zwiększenia aktywności fosfatazy alkalicznej w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	77
Tabela 29. Ocena aktywności fosfatazy alkalicznej; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	78
Tabela 30. Czas do zwiększenia stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	79
Tabela 31. Czas do zwiększenia stężenia PSA – podgrupy chorych z wcześniejszą terapią docetakselem i bez takiego leczenia oraz podgrupy pacjentów z wcześniejszym stosowaniem opioidów lub ich brakiem; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	80
Tabela 32. Ocena zmian stężenia PSA; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	81
Tabela 33. Odsetek chorych z koniecznością stosowania opioidów w celu zmniejszenia bólu; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	82
Tabela 34. Ocena hospitalizacji; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	83
Tabela 35. Czas trwania hospitalizacji oraz innych wizyt chorych; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	84
Tabela 36. Odsetek chorych z minimalną różnicą istotną klinicznie w ocenie wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P podczas terapii (w 16 tygodniu i/lub 24 tygodniu); Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	86
Tabela 37. Klinicznie istotna poprawa wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P podczas terapii (w 16 tygodniu i/lub 24 tygodniu); Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	87
Tabela 38. Znaczące pogorszenie wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	88
Tabela 39. Zmiana wartości wskaźnika użyteczności EQ-5D i całkowitej punktacji FACT-P; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	89
Tabela 40. Ogólne kategorie zdarzeń niepożądanych; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	90
Tabela 41. Poszczególne działania niepożądane w jakimkolwiek stopniu ciężkości; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	92

Tabela 42. Poszczególne działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	96
Tabela 43. Hematologiczne działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu ciężkości w wyróżnionych podgrupach chorych; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	100
Tabela 44. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak – bez względu na stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	103
Tabela 45. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak – 3/4 stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	105
Tabela 46. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie docetakselu lub jego brak – AEs prowadzące do zgonu (5 stopień nasilenia); Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	107
Tabela 47. Ciężkie (<i>serious</i>) AEs; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	108
Tabela 48. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak – bez względu na stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	109
Tabela 49. AEs z podziałem na wcześniejsze stosowanie opioidów lub ich brak – 3/4 stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	111
Tabela 50. AEs z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii – bez względu na stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	113
Tabela 51. AEs z podziałem na współtowarzyszące leczenie EBRT lub bez takiej terapii – 3/4 stopień nasilenia; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	115
Tabela 52. AEs prowadzące do zgonu; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	117
Tabela 53. Długookresowa ocena bezpieczeństwa; Ra-223 vs PBO oraz podgrupa Ra-223; badanie <i>ALSYMPCA</i>	118
Tabela 54. Zgony; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	123
Tabela 55. Badania RCT włączone do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.	126
Tabela 56. Charakterystyka metodyki badań RCT włączonych do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.	127
Tabela 57. Informacje o pacjentach wykluczonych z badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.	127
Tabela 58. Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego przy użyciu narzędzia RoB2 badań włączonych do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.	128
Tabela 59. Kryteria włączenia i wykluczenia w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.	130
Tabela 60. Porównywanie charakterystyk populacji uwzględnionych w badaniach włączonych do porównania pośredniego; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.	132

Tabela 61. Interwencje porównywane w badaniach włączonych do porównania pośredniego metodą Buchera; chorzy z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.....	134
Tabela 62. Wynik metaanalizy sieciowej porównania Ra-223 z DOC _{q3w} ; analiza przeżycia całkowitego, przegląd systematyczny <i>McCool 2018</i>	139
Tabela 63. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	140
Tabela 64. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	140
Tabela 65. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	141
Tabela 66. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	141
Tabela 67. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania biegunki; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	142
Tabela 68. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; biegunka; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	142
Tabela 69. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zmęczenia; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	143
Tabela 70. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; zmęczenie; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	143
Tabela 71. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania duszności; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	144
Tabela 72. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; duszności; populacje ogólne badań <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX 327</i>	144
Tabela 73. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania neutropenii w ≥ 3 stopniu nasilenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i>	145
Tabela 74. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; neutropenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i>	145
Tabela 75. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania trombocytopenii w ≥ 3 stopniu nasilenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i>	146

Tabela 76. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; trombocytopenia w ≥ 3 stopniu nasilenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i> .	146
Tabela 77. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania biegunki; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i> .	147
Tabela 78. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; biegunka; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i> .	147
Tabela 79. Dane wyjściowe wykorzystane w porównaniu pośrednim w ocenie częstości występowania zmęczenia; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i> .	148
Tabela 80. Wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego metodą Buchera; zmęczenie; podgrupa chorych bez wcześniejszego docetakselu z badania <i>ALSYMPCA</i> i populacje ogólne z prób <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i> .	148
Tabela 81. Charakterystyka metodyki badania obserwacyjnego <i>Caffo 2021</i> ; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.	149
Tabela 82. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>Caffo 2021</i> ; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.	150
Tabela 83. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu <i>Caffo 2021</i> ; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.	151
Tabela 84. Dawkowanie poszczególnych LPAs w badaniu <i>Caffo 2021</i> ; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.	152
Tabela 85. Szczegółowe interwencje stosowane w poszczególnych liniach pełnej sekwencji terapii mCRPC w badaniu <i>Caffo 2021</i> ; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.	153
Tabela 86. Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC w badaniu <i>Caffo 2021</i> ; Ra-223 vs brak Ra-223 w pełnej ścieżce terapeutycznej mCRPC.	154
Tabela 87. Charakterystyka metodyki badania <i>PRECISE</i> , Ra-223 vs SoC.	157
Tabela 88. Przepływ pacjentów w badaniu <i>PRECISE</i> .	158
Tabela 89. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>PRECISE</i> .	159
Tabela 90. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu <i>PRECISE</i> otrzymujących leczenie w trzeciej lub czwartej linii; Ra-223 vs SoC.	161
Tabela 91. Opis interwencji ocenianych w badaniu <i>PRECISE</i> .	164
Tabela 92. Standardowe leczenie systemowe stosowane przez pacjentów w grupie kontrolnej z podziałem na linię leczenia; badanie <i>PRECISE</i> .	165
Tabela 93. Leki stosowane jako kolejna linia leczenia mCRPC w podgrupach pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia; badanie <i>PRECISE</i> .	165

Tabela 94. Okres obserwacji pacjentów otrzymujących 3. lub 4. linię leczenia; badanie <i>PRECISE</i>	167
Tabela 95. 36-miesięczna śmiertelność całkowita pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie <i>PRECISE</i> ; Ra-223 vs SoC.....	168
Tabela 96. 36-miesięczna śmiertelność całkowita pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie <i>PRECISE</i> ; Ra-223 vs SoC – analizy wrażliwości.	168
Tabela 97. 36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego u pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie <i>PRECISE</i> ; Ra-223 vs SoC.	169
Tabela 98. 36-miesięczna śmiertelność z powodu raka gruczołu krokowego u pacjentów otrzymujących trzecią lub czwartą linię leczenia, badanie <i>PRECISE</i> ; Ra-223 vs SoC – analizy wrażliwości.	170
Tabela 99. Złamania kości wymagające hospitalizacji lub leczenia ambulatoryjnego u pacjentów otrzymujących leczenie trzeciej lub czwartej linii, badanie <i>PRECISE</i> ; Ra-223 vs SoC.	171
Tabela 100. Charakterystyka metodyki badania obserwacyjnego <i>Bjartell 2022</i> , NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.	173
Tabela 101. Przepływ pacjentów w badaniu <i>Bjartell 2022</i>	174
Tabela 102. Kryteria selekcji pacjentów do badania <i>Bjartell 2022</i>	175
Tabela 103. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna pacjentów w badaniu <i>Bjartell 2022</i> ; NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.	176
Tabela 104. Przyczyny rozpoczęcia i zakończenia 1. i 2. linii leczenia mCRPC w badaniu obserwacyjnym <i>Bjartell 2022</i> , NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.	178
Tabela 105. Punkty końcowe skuteczności ocenione w badaniu obserwacyjnym <i>Bjartell 2022</i> , NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.	179
Tabela 106. Przeżycie całkowite od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC w badaniu <i>Bjartell 2022</i> ; NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.	180
Tabela 107. Przeżycie bez progresji od rozpoczęcia leczenia 1 linii mCRPC w badaniu <i>Bjartell 2022</i> ; NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.	180
Tabela 108. Przyczyny rozpoczęcia i zakończenia 1. i 2. linii leczenia mCRPC w badaniu obserwacyjnym <i>Bjartell 2022</i> , NHA→Ra-223 vs NHA→CTH.	181
Tabela 109. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Xofigo (<i>ChPL Xofigo 2023</i>).	182
Tabela 110. Badania w toku oceniające Xofigo (Ra-223) w leczeniu mCRPC – badania kliniczne.	187
Tabela 111. Badania w toku oceniające Xofigo (Ra-223) w leczeniu mCRPC – badania obserwacyjne.....	189
Tabela 112. Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia ROB2.....	224
Tabela 113. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji w narzędziu ROB2.....	226
Tabela 114. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu przydzielenia do interwencji w narzędziu ROB2.	226

Tabela 115. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z odstępstw od zaplanowanych interwencji w ocenie efektu stosowania interwencji w narzędziu ROB2.	227
Tabela 116. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z brakujących danych dla punktu końcowego w narzędziu ROB2.	228
Tabela 117. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z pomiaru punktu końcowego w narzędziu ROB2.	228
Tabela 118. Proponowany schemat oceny ryzyka błędu systematycznego wynikającego z selekcji raportowanego wyniku w narzędziu ROB2.	228
Tabela 119. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.	229
Tabela 120. Skala NOS dla oceny badań kohortowych (za <i>Niewada 2011</i>).	230
Tabela 121. Skala NOS dla oceny badań kliniczno-kontrolnych (za <i>Niewada 2011</i>).	231
Tabela 122. Kwestionariusz narzędzia AMSTAR 2 (<i>Shea 2017</i>).	234
Tabela 123. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.	240
Tabela 124. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Embase przez Elsevier.	240
Tabela 125. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych i opracowań wtórnych w bazie Cochrane.	241
Tabela 126. Domeny narzędzia AMSTAR 2 oraz ocena końcowa jakości metodologicznej włączonych przeglądów systematycznych z metaanalizą sieciową: <i>Chen 2021, McCool 2018 i Tassinari 2018</i>	247
Tabela 127. Ocena ROB badania <i>ALSYMPCA</i>	263
Tabela 128. Ocena ROB badania <i>TIPC</i>	266
Tabela 129. Ocena ROB badania <i>TAX327</i>	268
Tabela 130. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>ALSYMPCA</i>	272
Tabela 131. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>TIPC</i>	278
Tabela 132. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>TAX327</i>	283
Tabela 133. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Caffo 2021</i>	288
Tabela 134. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>PRECISE</i>	290
Tabela 135. Charakterystyka (<i>critical appraisal</i>) badania <i>Bjartell 2022</i>	295

Spis Wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych.....	48
Wykres 2. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniu <i>ALSYMPCA</i>	54
Wykres 3. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; analiza <i>interim</i> ; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	66
Wykres 4. Przeżycie całkowite w wyróżnionych podgrupach; analiza uaktualniona; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	67
Wykres 5. Czas do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia związanego z układem kostnym w wyróżnionych podgrupach; Ra-223 vs PBO; badanie <i>ALSYMPCA</i>	72
Wykres 6. Podsumowanie oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego w badaniach <i>ALSYMPCA</i> , <i>TIPC</i> i <i>TAX327</i>	129
Wykres 7. Podsumowanie zależności między włączonymi badania w ramach metaanalizy sieciowej wykonanej w przeglądzie systematycznym <i>McCool 2018</i>	137
Wykres 8. Sieć zależności pomiędzy badaniami uwzględnionymi w ocenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych, choroby z rakiem gruczołu krokowego, opornym na kastrację, z progresją choroby i przerzutami odległymi.....	138

Piśmiennictwo

- AOTMiT 2016** Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
Dostępne online pod adresem: <http://www.aotm.gov.pl/www/hta/wytoczne-hta-2/>
- APD Xofigo 2024** ██████████ i wsp. Xofigo® (dichlorek radu-223) u chorych z mCRPC z objawowymi przerzutami do kości, bez stwierdzonych przerzutów trzewnych. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 1.1. Kraków, 2024.
- ASCO-CCO 2014** Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, Garrels K, Hotte S, Kattan MW, Raghavan D, Saad F, Taplin ME, Walker-Dilks C, Williams J, Winquist E, Bennett CL, Wootton T, Rumble RB, Dusetzina SB, Virgo KS. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(30):3436-48
- AUA/SUO 2023** Lowrance W, Dreicer R, Jarrard DF, Scarpato KR, Kim SK, Kirkby E, Buckley DI, Griffin JC, Cookson MS. Updates to Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline (2023). *J Urol.* 2023 Jun;209(6):1082-1090
- Basch 2013** Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, Fizazi K, Logothetis CJ, Rathkopf D, Smith MR, Mainwaring PN, Hao Y, Griffin T, Li S, Meyers ML, Molina A, Cleeland C. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1193-9.
- Beer 2014** Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33
- Berry 2001** Berry W, Dakhil S, Modiano M, et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2002;168:2439-43
- Bjartell 2022** Bjartell A, Costa L, Kramer G, Zurawski B, Galli L, Werbrouck P, Ecke T, Parikh O, Bennamoun M, Garcia Freire C, Peer A, Ljungberg B, Cicin I, Smith E, Lukac M, Wapenaar R, Chowdhury S. Real-world Treatment Sequencing in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Results from the Prospective, International, Observational Prostate Cancer Registry. *Eur Urol Open Sci* 2022; 45:12-22
- 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.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy.* 1996;37(1):53-72.
- 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
- CADTH 2016** Radium-223 for Patients with Castration Resistant Prostate Cancer with Bone Metastases: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines. CADTH 2016
- Caffo 2021** Caffo O, Frantellizzi V, Monari F, Galli L, Costa RP, Pinto C, Tucci M, Baldari S, Facchini G, Bortolus R, Alongi F, Alongi P, Donner D, Fanti S, Sbrana A, Morabito A, Masini C, Zichi C, Pignata S, Borsatti E, Salgarello M, Spada M, De Giorgi U, Lo Re G, Cortesi E, De Vincentis G. Sequencing Life-Prolonging Agents in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients: Comparison of Sequences With and Without (223)Ra. *Cancer Biother Radiopharm* 2021; 36(5):391-396

- Cella 1993** Cella DF, Tulskey DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11(3):570-9.
- Chen 2021** Chen J, Zhang Y, Zhang X, Zhao J, Ni Y, Zhu S, He B, Dai J, Wang Z, Wang Z, Liang J, Zhu X, Shen P, Zeng H, Sun G. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12:789319
- Cheng 2019** Cheng S, Arciero V, Goldberg H, Tajzler C, Manganaro A, Kozlowski N, Rowbottom L, McDonald R, Chow R, Vasisht G, Shaji S, Wong ECL, Petrovic M, Zhang L, Phillips C, Zalewski P, Kapoor A, Fleshner NE, Chow E, Emmenegger U. Population-Based Analysis Of The Use Of Radium-223 For Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer In Ontario, And Of Factors Associated With Treatment Completion And Outcome. *Cancer Manag Res.* 2019 Oct 31;11:9307-9319
- Chowdhury 2020** Chowdhury S, Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, Birtle A, Kramer G, Kalinka E, Spaëth D, Feyerabend S, Matveev V, Lefresne F, Lukac M, Wapenaar R, Costa L. Real-World Outcomes in First-Line Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Prostate Cancer Registry. *Target Oncol.* 2020 Jun;15(3):301-315.
- ChPL Xofigo 2023** Charakterystyka Produktu Leczniczego Xofigo z dnia 15 września 2023 r. - EMEA/H/C/002653/R/0049. Dostępne online pod adresem: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h873.htm>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Cislo 2015** Cislo P, Reuning-Scherer JD. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on risk for and duration of hospitalization in ALSYMPCA by docetaxel (D) subgroup. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl_7):abstr 254.
- Coleman 2013** Coleman R, Fossa S, Chodacki A, et al. Time to first skeletal-related event (SRE) with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases: ALSYMPCA trial stratification factors analysis. *European Journal of Cancer.* 2013;49(suppl_2):S688
- 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 2010** De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomized open-label trial. *Lancet* 2010; 376(9747): 1147-54
- Denunzio 2018** Denunzio C, Presicce F, Giacinti S, Bassanelli M, Tubaro A. Castration-resistance prostate cancer: What is in the pipeline?. *Minerva Urol Nefrol* 2018; 70(1):22-41
- Didarevic 2020** Dizdarevic S, McCready R, Vinjamuri S. Radium-223 dichloride in prostate cancer: proof of principle for the use of targeted alpha treatment in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47(1):192-217
- Dinh 2016** Dinh JA, Baker D, Chahal M. Therapy Update for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Consult Pharm* 2016; 31(10):581-592
- Donga 2014** Donga P, Bilir P, Valderrama A, Li H, Munakata J. Health state utilities among metastatic castrate-resistant prostate cancer patients with and without symptomatic skeletal events. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90(1):S706
- 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 2023** European Medicines Agency. Xofigo (radium Ra223 dichloride). Dostępne online pod adresem: www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xofigo. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.

- ESMO 2020** Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Sep;31(9):1119-1134
- EudraVigilance 2023** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Dostępne online pod adresem: www.adrreports.eu/pl/search_subst.html#. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FAERS 2023** FDA Adverse Events Reporting System (FAERS). Dostępne online pod adresem: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/59a37af8-d2bb-4dee-90bf-6620b1d5542f/state/analysis>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FDA 2013** HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. Xofigo (radium Ra 223 dichloride). 2013. Dostępne online pod adresem: www.fda.gov. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FDA 2015** IMPORTANT DRUG INFORMATION UPDATE. Xofigo (radium Ra 223 dichloride) Injection drug shortage has been resolved. 30 April 2015. Dostępne online pod adresem: www.fda.gov. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- FDA Xofigo 2019** FDA. Department of Health and Human Services. Labeling-Package Insert. Reference ID: 4531464. Dostępne online pod adresem: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/203971s016lbl.pdf Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Finkelstein 2015** Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan J, Parker C, Garcia-Vargas J, Sartor O. External Beam Radiation Therapy (EBRT) Use and Safety With Radium-223 Dichloride (Ra-223) in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer (CRPC) and Symptomatic Bone Metastases (mets) From the ALSYMPCA Trial. *International Journal of Radiation Oncology.* 2015;93(1_suppl):S201
- Fosså 2007** Fosså S D, Jacobsen A B, Ginman C, Jacobsen I N, Overn S, Iversen J R, Urnes T, Dahl A A, Veenstra M, Sandstad B. Weekly docetaxel and prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer: a randomized phase II study. *Eur Urol* 2007; 52(6):1691-8
- Fosså 2008** Fosså S D. A randomized phase II trial comparing weekly taxotere plus prednisolone versus prednisolone alone in androgen-independent prostate cancer. *Front Radiat Ther Oncol* 2008; 41:108-116
- FWZ 2021** Fundacja Wygrajmy Zdrowie. Sytuacja pacjenta z rakiem prostaty. Aktualne wyzwania. Warszawa, 2021. Dostępne online pod adresem: https://wygrajmyzdrowie.pl/js/file-man/Uploads/Raport%20Sytuacja%20pacjenta%20z%20nowotworem%20prostaty%202021_final%20version.pdf Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Gartlehner 2008** Glenn AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch 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.
- Gartrell 2015** Gartrell BA, Coleman R, Efstathiou E, Fizazi K, Logothetis CJ, Smith MR, Sonpavde G, Sartor O, Saad F. Metastatic Prostate Cancer and the Bone: Significance and Therapeutic Options. *Eur Urol* 2015; 68(5):850-858
- Gillessen 2021** Gillessen, S.; Choudhury, A.; Rodriguez-Vida, A.; Nole, F.; Diaz, E.G.; Roumeguere, T.A.; Daugaard, G.; Lorient, Y.; Saad, F.; McDermott, R.S.; et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. *J. Clin. Oncol.* 2021, 39, 5002
- Glenny 2005** Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care.* 2008; 24(2):170-7

- Hatano 2023** Hatano K, Nonomura N. Systemic Therapies for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Updated Review. *World J Mens Health* 2023
- 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 2023** Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane, 2023. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
- Hoskin 2014** Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, Bottomley D, Nilsson S, Vogelzang NJ, Fang F, Wahba M, Aksnes AK, Parker C. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(12):1397-1406
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12
- Kantoff 1999** Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13
- Kantoff 2010** Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
- Kretschmer 2021** Kretschmer A, Ploussard G, Heidegger I, Tsaur I, Borgmann H, Surcel C, Mathieu R, de Visschere P, Valerio M, van den Bergh RCN, Marra G, Thibault C, Ost P, Gandaglia G, Tilki D. Health-related Quality of Life in Patients with Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol Focus* 2021; 7(4):742-751
- Liberati 2009** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151:W-65–W-94.
- McCool 2018** McCool R, Fleetwood K, Glanville J, Arber M, Goodall H, Naidoo S. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Treatments for Chemotherapy-Naive Patients with Asymptomatic/Mildly Symptomatic Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value Health* 2018; 21(10):1259-1268
- McGann 2015** McGann S, Horton ER. Radium-223 dichloride: a novel treatment option for castration-resistant prostate cancer patients with symptomatic bone metastases. *Ann Pharmacother* 2015; 49(4):469-476
- 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 2009** Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 264-269

- Moul 2012** Moul JW, Dawson N. Quality of life associated with treatment of castration-resistant prostate cancer: a review of the literature. *Cancer Invest.* 2012;30(1):1-12.
- MZ 08/01/2021** ROZPORZĄDZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
- NCT02236637** Rekord rejestru Prostate Cancer Registry w rejestrze ClinicalTrials.gov. A Registry to Observe the Treatment of Prostate Cancer Under Routine Medical Care. Dostęp online: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02236637>. Ostatnia aktualizacja rekordu: 12.11.2019 r. Dostęp w dniu: 23.10.2023 r.
- NICE 2015** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2>.
- Niewada 2011** Niewada M. Ocena metodologicznej jakości badania klinicznego – wybrane aspekty. W: Jakubczyk M, Niewada M. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Warszawa 2011. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(1):20-6
- Nilsson 2007** Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. *Lancet Oncol* 2007;8(7):587-94
- Nilsson 2013** Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. 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.
- 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 2016** Nilsson S, Cislo P, Sartor O, Vogelzang NJ, Coleman RE, O'Sullivan JM, Reuning-Scherer J, Shan M, Zhan L, Parker C. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016; 27(5):868-874
- NIST SRM Xofigo 2015** Xofigo®: Change in NIST Standard Reference Material. 19 March 2015. Dostępne online pod adresem: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5537a3f0e5274a1575000023/Xofigo_DHPC_sent_19_March_2015.pdf
Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Nuhn 2019** Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW, Sonpavde G, Sternberg CN, Yegnasubramanian S, Antonarakis ES. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *Eur Urol* 2019; 75(1):88-99
- Nussbaum 2016** Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, Dorff TB. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19(2):111-121
- Oudard 2016** Oudard S, Maroto P, Demonty G, Gerritsen WR. Charting Recent Progress and Challenges in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Is There an Optimal Treatment Sequence?. *Eur Urol Focus* 2016; 2(4):426-440
- Page 2021** Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372:n71; doi: 10.1136/bmj.n71

- Parker 2013** Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23
- 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 2016** Parker C, Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM, Bruland Ø, Vogelzang NJ, Coleman RE, Nilsson S, Sartor O, Li R, Seger MA, Bottomley D. Efficacy and Safety of Radium-223 Dichloride in Symptomatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients With or Without Baseline Opioid Use From the Phase 3 ALSYMPCA Trial. *Eur Urol* 2016; 70(5):875-883
- Parker 2017** Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, Sartor O, O'Sullivan JM, Coleman RE. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. *Eur J Cancer* 2017; 71:1-6
- Parker 2018** Parker CC, Coleman RE, Sartor O, Vogelzang NJ, Bottomley D, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Bruland ØS, Petrenciuc O, Staudacher K, Li R, Nilsson S. Three-year Safety of Radium-223 Dichloride in Patients with Castration-resistant Prostate Cancer and Symptomatic Bone Metastases from Phase 3 Randomized Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Trial. *Eur Urol* 2018; 73(3):427-435
- Poorthuis 2017** Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials. *BJU Int* 2017; 119(6):831-845
- PRAC 2014** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 3-6 November 2014. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-3-6-november-2014>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- PRAC 2018** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 5-8 March 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-5-8-march-2018>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- PRAC 2018a** Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 9-12 July 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-july-2018>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- PRAC 2018b** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 9-12 April 2018. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-9-12-april-2018>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- PRAC 2021** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 27-30 September 2021. Dostępne online pod adresem: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-27-30-september-2021>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- Ryan 2013** Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48
- Saad 2016** Saad F, O'Sullivan JM, Carles J, et al. Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J Clin Oncol*. 2016;34(15):suppl_abstract_5082
- 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 ØS, 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. *Lancet Oncol* 2014; 15(7):738-746
- Sartor 2014a** Sartor O, Gillessen S. Treatment sequencing in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2014; 16(3):426-431
- Sartor 2016** Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, Nilsson S, Vogelzang NJ, Petrenciuc O, Staudacher K, Thuresson M, Parker C. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016; 76(10):905-916
- 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
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008
- Dostępne on-line pod adresem: <https://amstar.ca/index.php>
- 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
- Small 2006** Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, et al. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3089-94
- Smith 2019** Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, Boegemann M, Matveev V, Piulats JM, Zucca LE, Karyakin O, Kimura G, Matsubara N, Nahas WC, Nolè F, Rosenbaum E, Heidenreich A, Kakehi Y, Zhang A, Krissel H, Teufel M, Shen J, Wagner V, Higano C. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Mar;20(3):408-419
- Stattin 2023** Stattin P, Westerberg M, Lissbrant IF, Eriksson MH, Kjellman A, Ullén A, Vassilev Z, Sandstrom P, Weinrib R, Martinez D, Garcia-Albeniz X. Real World Outcomes in Patients With Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Radium-223 in Routine Clinical Practice in Sweden. *Clin Genitourin Cancer* 2023; 21(1):107.e1-107.e9
- Sterne 2019** Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng H-Y, Corbett MS, Eldridge SM, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: l4898
- Tannock 2004** Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12
- Tassinari 2018** Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B, Tamburini E, Drudi F, Bianchi E, Fantini M, Montanari F, Sartori S. Treatment of Metastatic, Castration-resistant, Docetaxel-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review of Literature With a Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Rev Recent Clin Trials* 2018; 13(3):226-237

- Terrisse 2020** Terrisse S, Karamouza E, Parker CC, Sartor AO, James ND, Pirrie S, Collette L, Tombal BF, Chahoud J, Smeland S, Erikstein B, Pignon JP, Fizazi K, Le Teuff G. Overall Survival in Men With Bone Metastases From Castration-Resistant Prostate Cancer Treated With Bone-Targeting Radioisotopes: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2020; 6(2):206-216
- Tunio 2015** Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, Bayoumi Y. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9:5291-5299
- URPL 2014** Komunikat skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia zatwierdzony przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi Europejskiej Agencji Leków (CHMP) w dn. 16 października 2014 r. Dostępne online pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-dotycz%C4%85cy-czasowej-niedost%C4%99pno%C5%9Bci-produktu>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- URPL 2017** Dichlorek radu (223) (Xofigo): zwiększone ryzyko złamań i zgonów w randomizowanym badaniu klinicznym z Xofigo stosowanym w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Dostępne online pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl/dichlorek-radu-223-xofigo-zwi%C4%99kszone-ryzyko-z%C5%82ama%C5%84-i-zgon%C3%B3w-w-randomizowanym-badaniu-klinicznym-z>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- URPL 2018** Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia - Xofigo (dichlorek radu-223): nowe ograniczenia dotyczące stosowania z powodu zwiększonego ryzyka złamań i tendencji w kierunku zwiększonej śmiertelności. Dostępne online pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl/komunikat-do-fachowych-pracownik%C3%B3w-ochrony-zdrowia-xofigo-dichlorek-radu%E2%80%93223-nowe-ograniczenia>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- URPL 2018a** Dichlorek radu (223) (Xofigo): przeciwwskazane stosowanie w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Dostępne online pod adresem: <https://urpl.gov.pl/pl/dichlorek-radu-223-xofigo-przeciwwskazane-stosowanie-w-skojarzeniu-z-octanem-abirateronu-i>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- VigiAccess 2023** VigiAccess™ database. Uppsala Monitoring Centre, WHO Collaborating Centre for International Monitoring. Dostępne online pod adresem: <http://www.vigiaccess.org/>. Data ostatniego dostępu: 26.10.2023 r.
- 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 2017** Vogelzang NJ, Coleman RE, Michalski JM, Nilsson S, O'Sullivan JM, Parker C, Widmark A, Thuresson M, Xu L, Germino J, Sartor O. Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15(1):42-52.e8
- Webster 2003** Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1:79
- Wells 2015** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- 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
- Yanagisawa 2023** Yanagisawa T, Kawada T, Mori K, Shim S R, Mostafaei H, Sari Motlagh R, Quhal F, Laukhtina E, von Deimling M, Bianchi A, Majdoub M, Pallauf M, Pradere B, Kimura T, Shariat S F, Rajwa P. Impact of performance status on efficacy of systemic therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *BJU Int* 2023; 132(4):365-379
- Ye 2013** Ye D, Sun YH, Wei Q. A randomized open-label study comparing the docetaxel plus prednisone regimen versus mitoxantrone plus prednisone regimen for metastatic hormone refractory prostate cancer in Chinese population. *Eur J Cancer* 2013;49:S706
- Zustovich 2016** Zustovich F, Pastorelli D. Therapeutic management of bone metastasis in prostate cancer: an update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016; 16(11):1199-1211