



Rapid Review

Xofigo[®] bei Prostatakrebspatienten mit Knochenmetastasen: Ergebnisse der Zulassungsstudie „ALSYMPCA“

erstellt von Dr. Anna Glechner, Dr. Angela Kaminski-Hartenthaler

<http://www.ebminfo.at/xofigo>

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Glechner A., Kaminski-Hartenthaler A.; Xofigo[®] bei Prostatakrebspatienten mit Knochenmetastasen: Ergebnisse der Zulassungsstudie „ALSYMPCA“. EbM Ärztinformationszentrum; August 2014. Available from:

<http://www.ebminfo.at/xofigo>

Ergebnisse

Xofigo® (Radium-223-Dichlorid) ist eine radioaktive Substanz, die zur Behandlung von symptomatischen Knochenmetastasen bei Prostatakrebspatienten angewandt wird. Die ALSYMPCA-Studie, eine Phase 3-Studie, teilte 921 Patienten in einem 2:1 Verhältnis entweder Radium-223-Dichlorid oder einer Placebo-Behandlung zu.(1-3) In dieser Studie wurden Prostatakrebs-Patienten eingeschlossen, die auf eine Hormonentzugsbehandlung nicht ansprachen, und entweder bereits mit Docetaxel behandelt wurden oder für eine Behandlung mit Docetaxel nicht geeignet waren. Nach 3 Jahren waren in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe 10% weniger Patienten verstorben als in der Placebogruppe: 54% (333 von 614) versus 64% (195 von 307). Die mittlere Überlebenszeit betrug in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe 14,9 Monate und 11,3 Monate in der Placebo-Gruppe. Die Rate an symptomatischen skelettalen Ereignissen war in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe geringer als in der Placebo Gruppe: 33% (202 von 614) versus 38% (116 von 307). Als symptomatisches skelettales Ereignis wurden folgende Ereignisse definiert: Anwendung einer Bestrahlung, um Knochenschmerzen zu vermindern, Auftreten von pathologischen Knochenbrüchen, Rückenmarkskompression oder eine Tumor-assoziierte, orthopädische Operation. Die Zeit bis zum ersten skelettalen Event war in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe signifikant länger: 15,6 Monate verglichen mit 9,8 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR: 0,66; 95% KI: 0,52-0,83). In beiden Gruppen verschlechterte sich die Lebensqualität.(4) Für die Berechnung von Änderungen der Lebensqualität wurden weniger als 70% der Patienten berücksichtigt. Daher ist keine Aussage darüber zulässig, in welcher Behandlungsgruppe die Lebensqualität besser war. In der Radium-223-Dichlorid Gruppe berichteten mehr Patienten über Durchfälle als in der Placebogruppe: 25% (151 von 600) versus 15% (45 von 301; RR: 1,68; 95% KI: 1,24-2,28). Sponsoren der Studie waren Algeta und Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Stärke der Evidenz

Siehe Tabelle11

Tabelle 1: Stärke der Evidenz: Bewertung anhand der ALSYMPCA-Studie

| Intervention | Kontrolle | Studie (Patientenzahl, Follow-Up) | Ergebnis | Bias-Risiko | Stärke der Evidenz |
|--|-----------|-----------------------------------|--|-------------|---|
| Mortalität | | | | | |
| Radium-223 Dichlorid | Plazebo | 1 RCT 921 Patienten 3 Jahre | 10% geringere Mortalität bei Patienten in der Radium-223 Dichlorid-Gruppe, 3 Monate längeres Überleben als in der Kontrollgruppe | niedrig |  |
| Symptomatische Skelett Ereignisse | | | | | |
| Radium-223 Dichlorid | Plazebo | 1 RCT 921 Patienten 3 Jahre | 5% geringere Rate an symptomatischen Skelett Ereignissen bei Patienten in der Radium-223 Dichlorid-Gruppe | niedrig |  |
| Lebensqualität | | | | | |
| Radium-223 Dichlorid | Plazebo | 1 RCT 921 Patienten 3 Jahre | Zeit bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe um 1 Monat länger als in der Plazebogruppe: 6,3 versus 5,6 Monate | hoch |  |

| Unerwünschte Ereignisse | | | | | |
|-------------------------|---------|-----------------------------------|---|---------|--|
| Anämie | | | | | |
| Radium-223 Dichlorid | Plazebo | 1 RCT 901 Patienten 3 Jahre | Ähnliche Raten bei Radium-223-Dichlorid und Plazebo-Gruppe: 31% in beiden Gruppen | niedrig | |
| Erbrechen | | | | | |
| Radium-223 Dichlorid | Plazebo | 1 RCT 901 Patienten 3 Jahre | Ähnliche Raten bei Radium-223 Dichlorid und Plazebo-Gruppe: 36% versus 35% | niedrig | |
| Durchfall | | | | | |
| Radium-223 Dichlorid | Plazebo | 1 RCT 901 Patienten 3 Jahre | Höhere Rate an Durchfällen in der Radium-223 Dichlorid –Gruppe: 25% versus 15% | niedrig | |



Hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



Moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



Niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



Insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Methoden

Für dieses Antwortdokument haben wir keine systematische Literatursuche durchgeführt. Die Anfrage an das EbM Ärztinformationszentrum bezog sich auf die Bewertung der Zulassungsstudie von Radium-223-Dichlorid zur Anwendung im Rahmen einer Prostatakarzinomtherapie. Wir haben uns die Resultate und die methodische Durchführung der Zulassungsstudie „ALSYMPCA“ genauer angesehen.

Hintergrund

Xofigo® (Radium-223-Dichlorid) ist eine radioaktive Substanz, die zur Behandlung von symptomatischen Knochenmetastasen bei Prostatakrebspatienten angewandt wird. Radium-223-Dichlorid lagert sich im metastatischen Knochen ein und strahlt α -Teilchen mit kurzer Reichweite ab und zerstört auf diese Weise Krebszellen.(4)

Resultate

Studien

Die ALSYMPCA-Studie, eine Phase 3-Studie, teilte 921 Patienten in einem 2:1 Verhältnis entweder Radium-223-Dichlorid (6 Injektionen im 1-Monatsintervall: 50 kBq/kg Körpergewicht) oder einer Placebo-Behandlung zu.(1-4) In der Studie wurde eine spezielle Patientengruppe eingeschlossen: Patienten mit Prostatakarzinom, die nicht auf eine Hormonentzugsbehandlung ansprachen und keine viszerale Metastasen hatten, jedoch Knochenmetastasen. 57% der Patienten wurden mit einer Docetaxel-Chemotherapie vorbehandelt, der Rest der Patienten wurde für eine Docetaxel-Chemotherapie als ungeeignet erachtet.(4) Das mittlere Alter der Patienten war 70 Jahre. Etwa 75% der Patienten hatten mindestens 6 Knochenmetastasen.(1) Alle Patienten erhielten eine Standardtherapie (best supportive care). Diese bestand je nach Bedarf aus z.B.einer lokalen externen Bestrahlung, Glukokortikoiden, Antiandrogenen oder Östrogenen. 43% der Patienten erhielten Biphosphonat zur Hemmung des Knochenabbaus.

Nach drei Jahren Studiendauer war das Risiko zu versterben, in der Radium-223-Dichlorid Gruppe um 30% niedriger als in der Kontrollgruppe. Zu diesem Zeitpunkt waren 54% der Patienten (333 von 614) in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe verstorben, im Vergleich zu 64% in der Placebo-Gruppe (195 von 307; Hazard Ratio [HR]: 0,7; 95% Konfidenzintervall [KI]: 0,58-0,83). Die mittlere Überlebenszeit in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe war 14,9 Monate verglichen mit 11,3 Monaten in der Placebo-Gruppe. Das Risiko für ein symptomatisches skelettales Ereignis war in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe um 13 Prozent niedriger als in der Placebogruppe. Hier war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen statistisch knapp nicht signifikant (Relatives Risiko [RR]: 0,87; 95% KI: 0,73 - 1,05). In der Radium-223-Dichlorid-Gruppe hatten 33% der Patienten (202 von 614)

eines oder mehr symptomatische Skelett-bezogene Ereignisse verglichen mit 38% in der Plazebo-Gruppe (116 von 307). Als symptomatisches Skelettereignis wurden folgende Ereignisse definiert: Anwendung einer Bestrahlung, um Knochenschmerzen zu vermindern, Auftreten von pathologischen Knochenbrüchen, Rückenmarkskompression oder eine Tumor-assoziierte orthopädische Operation. Die Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelettereignis war in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe mit 15,6 Monaten signifikant länger, verglichen mit 9,8 Monaten in der Plazebo-Gruppe (HR: 0,66; 95% KI: 0,52-0,83).

Lebensqualität

Laut einer Analyse des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurden für die Berechnung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität weniger als 70% der Patienten berücksichtigt, daher haben die Ergebnisse ein hohes Verzerrungspotential.⁽⁴⁾ Die Lebensqualität wurde 4, 6 und 11 Monate nach Studienbeginn erhoben. In beiden Gruppen verschlechterte sich die Lebensqualität. Die Ergebnisse zeigen, dass die Zeitdauer bis zu einer Verschlechterung der Lebensqualität in der Radium-223-Dichlorid-Gruppe um zirka 1 Monat länger war als in der Plazebogruppe: 6,3 versus 5,6 Monate (HR 0,75, 95% KI 0,59-0,94).⁽⁵⁾ Die genaue Veränderung der Punkteanzahl auf einer Skala von 0 bis 156 (bessere Lebensqualität je höher die Punkteanzahl), wurde nicht angegeben.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden im Laufe der Behandlung und bis zu 12 Wochen nach der Therapie dokumentiert. Unter den häufigsten unerwünschten Ereignissen wurden Durchfälle, Erbrechen und Anämie dokumentiert.⁽¹⁾ In der Radium-223-Dichlorid-Gruppe berichteten mehr Patienten über Durchfälle als in der Plazebogruppe: 25% (151 von 600) versus 15% (45 von 301; RR: 1,68; 95% KI 1,24 - 2,28). In beiden Gruppen gaben Patienten vergleichbare Raten an Erbrechen an: 36% (213 von 600) versus 35% (100 von 301, RR: 1,07; 95% KI 0,88-1,30). In beiden Gruppen waren 31% der Patienten anämisch (RR: 1,02; 95% KI 0,83-1,26).

Die Studie wurde methodisch gut durchgeführt. Sponsoren der Studie waren Algeta und Bayer HealthCare Pharmaceuticals

Referenzen

1. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine* 2013;369:213-223
2. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa 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 OS, Parker C: Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The lancet oncology* 2014;15:738-746
3. U.S. Food and Drug Administration. Medical Review. Application Number 203971Orig1s000.2013
4. Kerstin S, Christia B, Catharina B, Florian K, Ulrike L: Radium-223-dichlorid-Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-420/A14-02_Radium-223-dichlorid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf, 2014
5. Breuer J, Joppi R, Poggiani C, Polkowska M, Nachnebel A, Radium-223 dichloride (Xofigo®) for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease [article online], 2014. Available from <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1024/>.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.