

Ra223: Meccanismo d'azione e efficacia

Periodic Table of the Elements

Legend:

- hydrogen
- alkali metals
- alkaline earth metals
- transition metals
- poor metals
- nonmetals
- noble gases
- rare earth metals

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

JULY 18, 2013

VOL. 369 NO. 3

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fossà, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators*

L.IT.MA.09.2016.1731

“Materiale non promozionale ad uso esclusivo del Medical”

MECCANISMO D'AZIONE

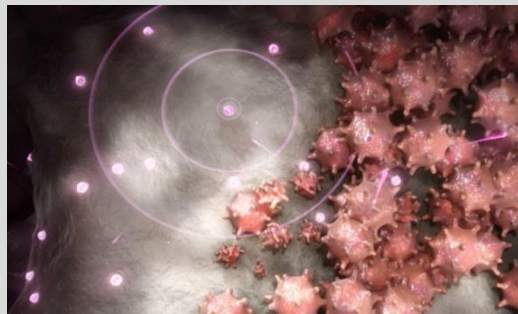
Meccanismo d'azione

Mimics Calcium



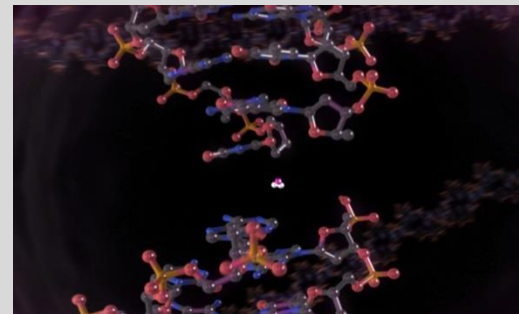
Xofigo **mimics calcium**, forming complexes with the bone mineral hydroxyapatite at areas of increased bone turnover such as bone metastases¹

Short Range



The **short range** of alpha particles emitted by Xofigo (<10 cell diameters) **limits damage to surrounding normal tissue**¹

High Linear Energy



Xofigo emits **alpha particles** that predominantly cause double-strand DNA breaks in adjacent cells, resulting in an **antitumor effect on bone metastases**¹

Xofigo® can be absorbed by organs other than bone, primarily the bone marrow and gastrointestinal system, which can result in side effects in those healthy tissues.

Please see additional Important Safety Information throughout this presentation and full Prescribing Information available at this presentation.

Henriksen, et al. *Journal of Nuclear Medicine* 44.2 (2003): 252-259
Xofigo®. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Esposizione di terzi

Radio-223 raggiunge immediatamente il bersaglio dopo la somministrazione endovenosa

Circa il 60% dell'attività iniettata viene captata dall'osso entro 4 ore

L'escrezione avviene per lo più attraverso le feci

Circa il 75% viene escreto entro 1 settimana

L'escrezione urinaria è $< 5\%$

La contaminazione e l'assorbimento dell'attività sono molto improbabili

Familiari e caregiver: si ritiene che l'esposizione alle radiazioni sia trascurabile

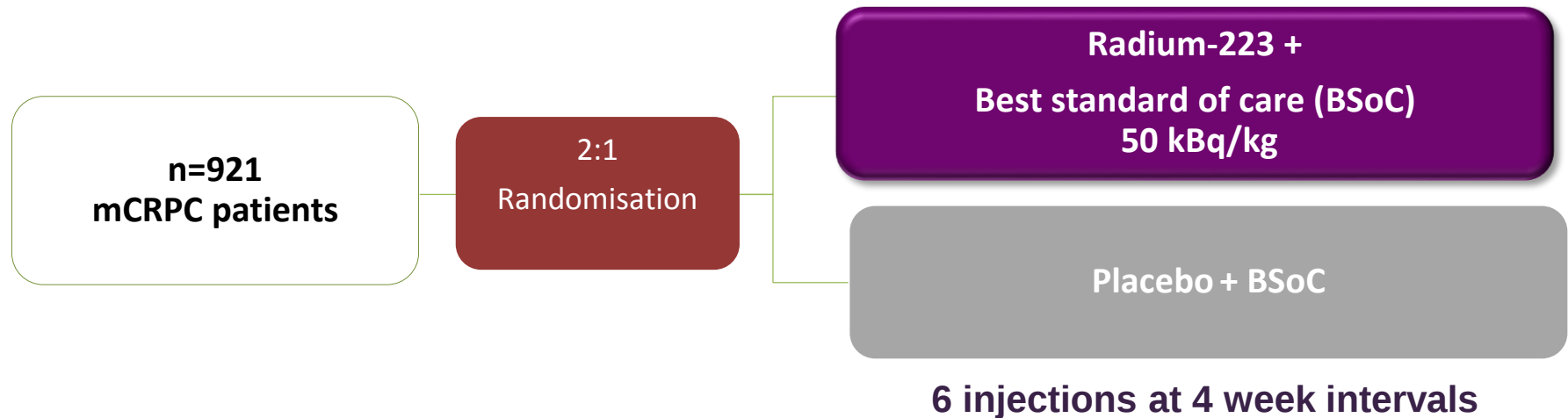
Pazienti: limitazioni minime, misure di igiene standard

EFFICACIA CLINICA

Studio registrativo Alsyn

Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer

C. Parker, S. Nilsson, D. Heinrich, S.I. Helle, J.M. O'Sullivan, S.D. Fossa, A. Chodacki, P. Wiechno, J. Logue, M. Seke, A. Widmark, D.C. Johannessen, P. Hoskin, D. Bottomley, N.D. James, A. Solberg, I. Syndikus, J. Kliment, S. Wedel, S. Boehmer, M. Dall'Oglio, L. Franzén, R. Coleman, N.J. Vogelzang, C.G. O'Bryan-Tear, K. Staudacher, J. Garcia-Vargas, M. Shan, Ø.S. Bruland, and O. Sartor, for the ALSYMPCA Investigators*



Key inclusion criteria

- Confirmed symptomatic CRPC
- ≥ 2 bone metastases
- No known visceral metastases
- Post docetaxel or unfit/unwilling for docetaxel

Stratification factors

- Total ALP: <220 U/L vs ≥ 220 U/L
- Bisphosphonate use: Yes vs no
- Prior docetaxel: Yes vs no

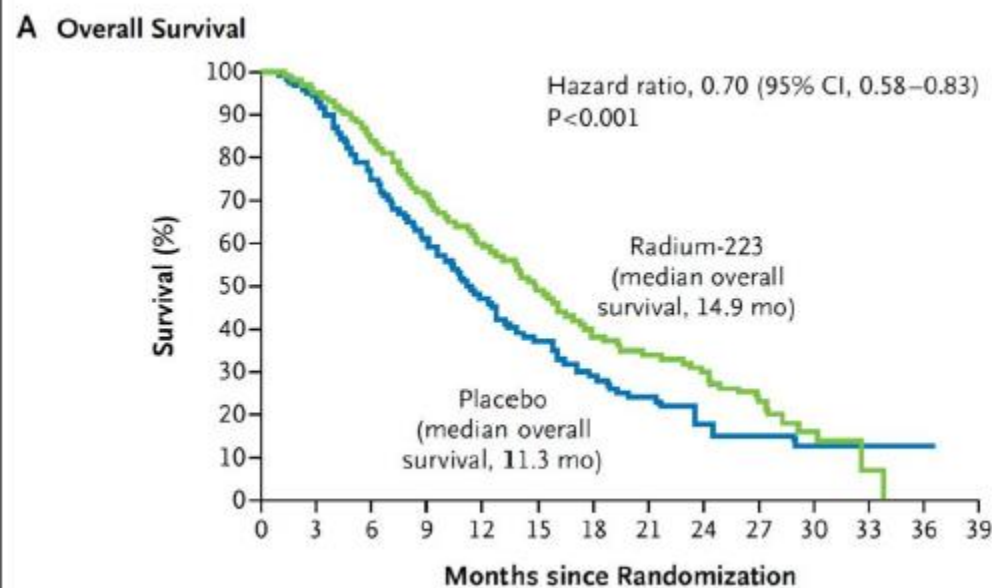
ALSYMPCA: Study Endpoints

Primary endpoint : OS

– Overall survival

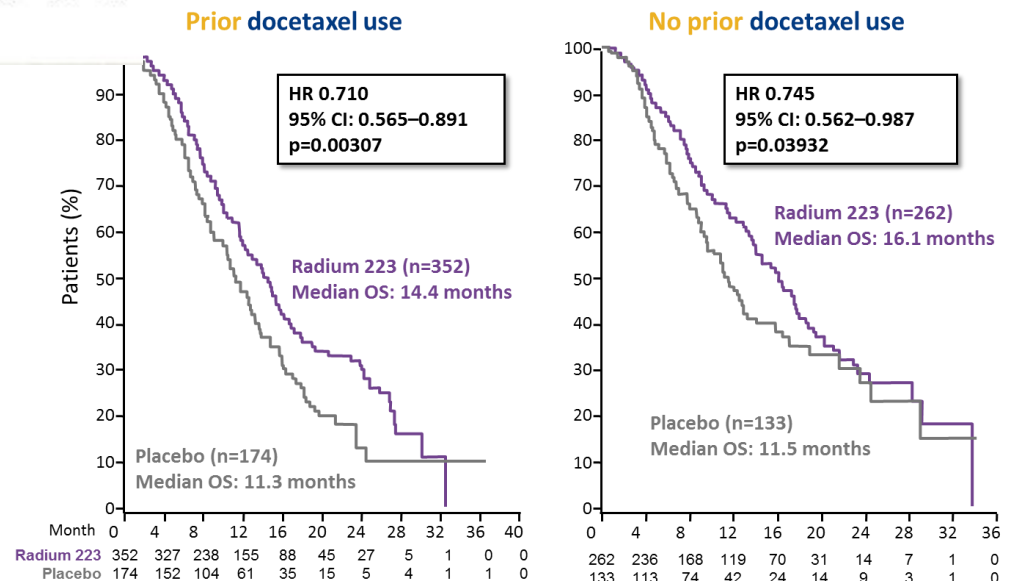
- **Main secondary endpoints**
 - Time to first SSE
 - Time to total ALP increase
 - Time to PSA rise
 - Total ALP response
 - ALP normalisation

Radio223 aumenta la sopravvivenza dei pazienti con mCRPC



Riduzione del 30% del rischio di morte

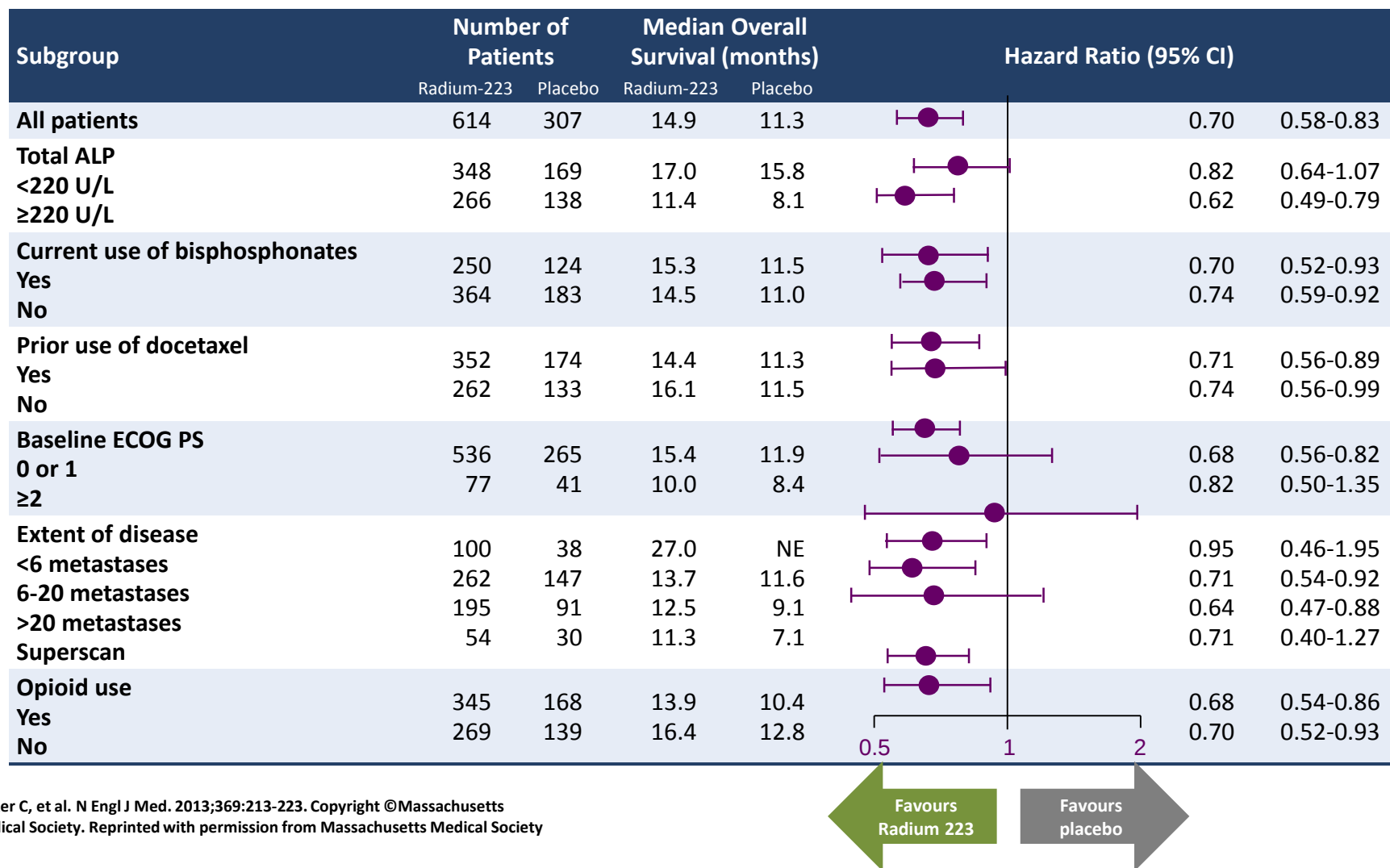
Efficacia sia in pre- che post-docetaxel



Parker C, et al. N Engl J Med. 2013;369:213-223

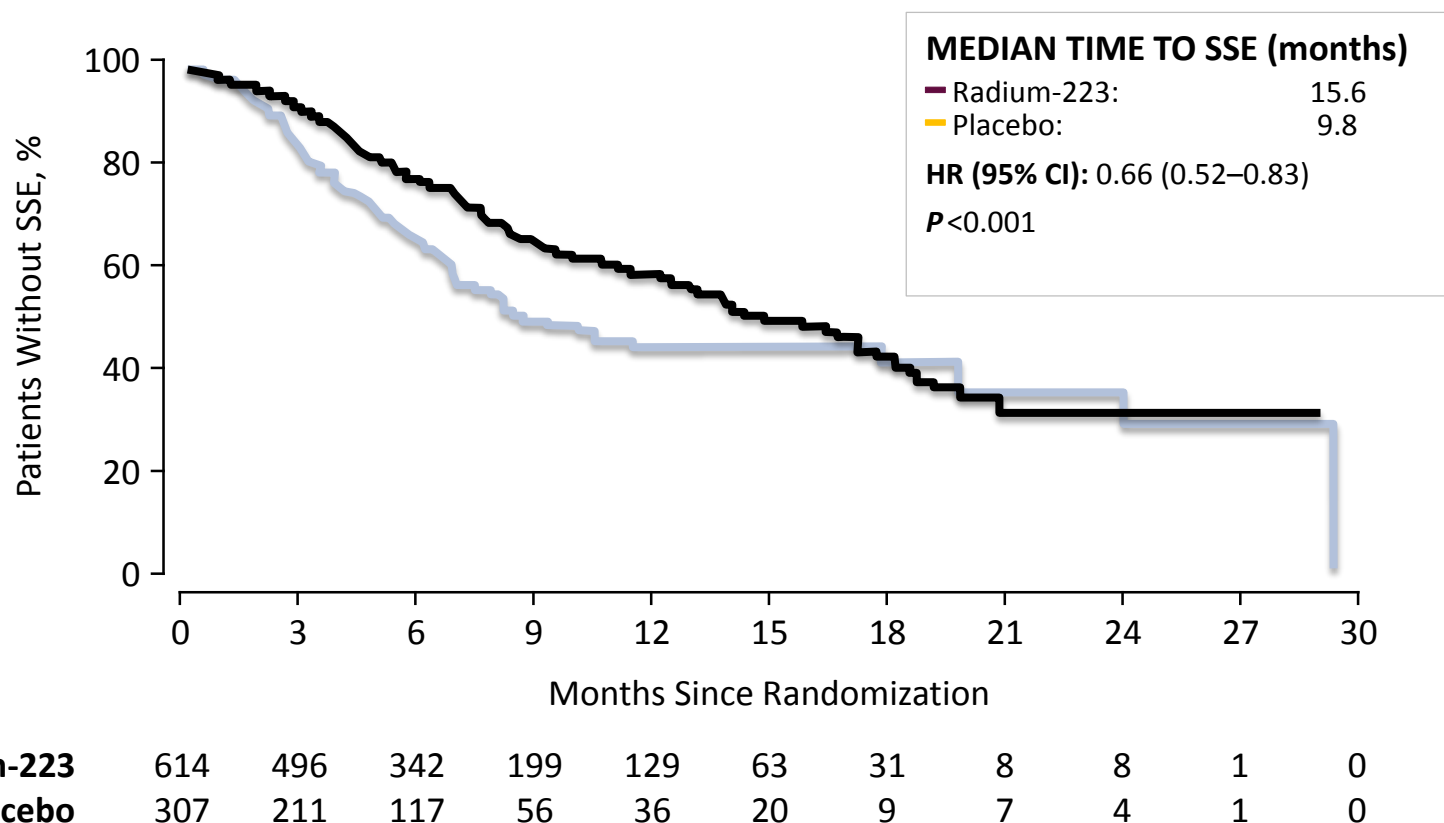
Vogelzang NJ, et al. J Clin Oncol. 31, 2013 (suppl; abstr 5068).

Efficacia in tutti i sottogruppi



Parker C, et al. N Engl J Med. 2013;369:213-223. Copyright ©Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society

Tempo al primo SSE



BSoC, Best standard of care; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SSE, symptomatic skeletal event.

Parker C, et al. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213–23.

Safety

	All Grades		Grades 3 or 4	
	Radium 223 (n=600)	Placebo (n=301)	Radium 223 (n=600)	Placebo (n=301)
Hematological				
Anaemia	187 (31)	92 (31)	77 (13)	40 (13)
Neutropenia	30 (5)	3 (1)	13 (2)	2 (1)
Thrombocytopenia	69 (12)	17 (6)	38 (6)	6 (2)
Non-haematological				
Bone pain	300 (50)	187 (62)	125 (21)	77 (26)
Diarrhoea	151 (25)	45 (15)	9 (2)	5 (2)
Nausea	213 (36)	104 (35)	10 (2)	5 (2)
Vomiting	111 (18)	41 (14)	10 (2)	7 (2)
Constipation	108 (18)	64 (21)	6 (1)	4 (1)

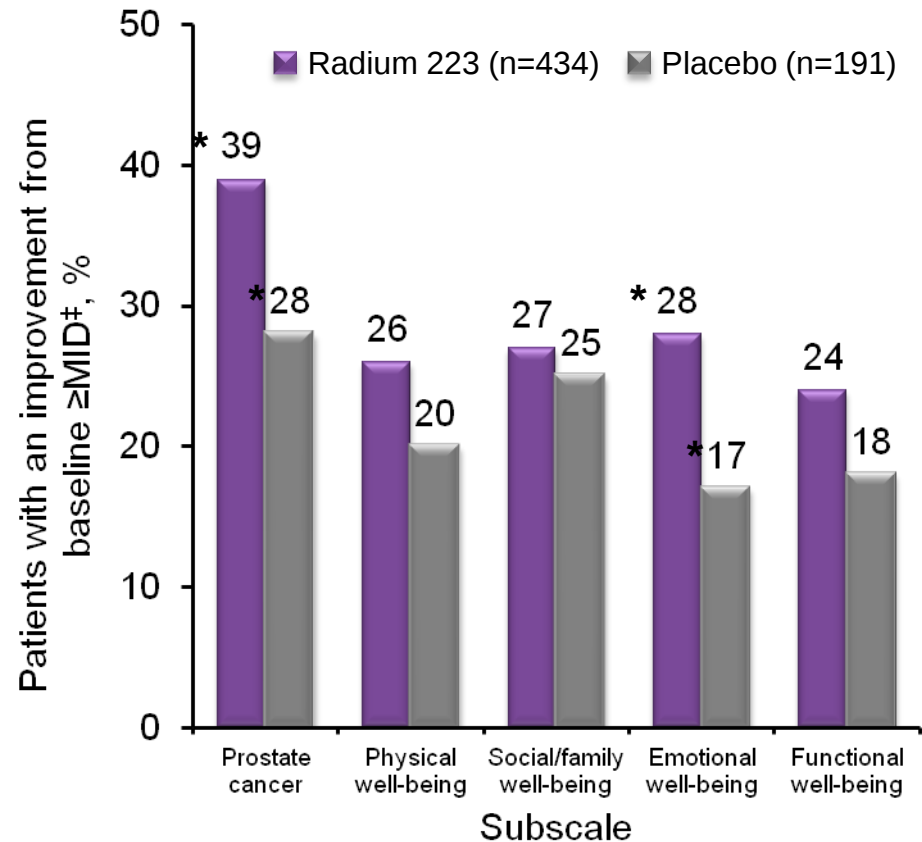
Data are n (%)

65% Ra223 versus 48% placebo received all 6 cycles

Parker C, et al. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223

Quality of Life

- Radium 223 significantly improved the QoL response rate versus placebo (27% vs 18%, respectively; $P<0.05$)
- Radium 223 preserved QoL significantly better than placebo, based on FACT-P total score ($P=0.006$)
- Radium 223 improved pain-related quality of life, and reduced the incidence of bone pain as an adverse event



* $p<0.05$; †FACT-P MID =10 points, Trial Outcome Index MID=9 points; ‡For each subscale, MID =3.

FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; MID, minimally important difference.

Parker C et al. ESMO 2012 Poster presentation 898PD.

FACT-P subscale scores

PAZIENTE CANDIDABILE

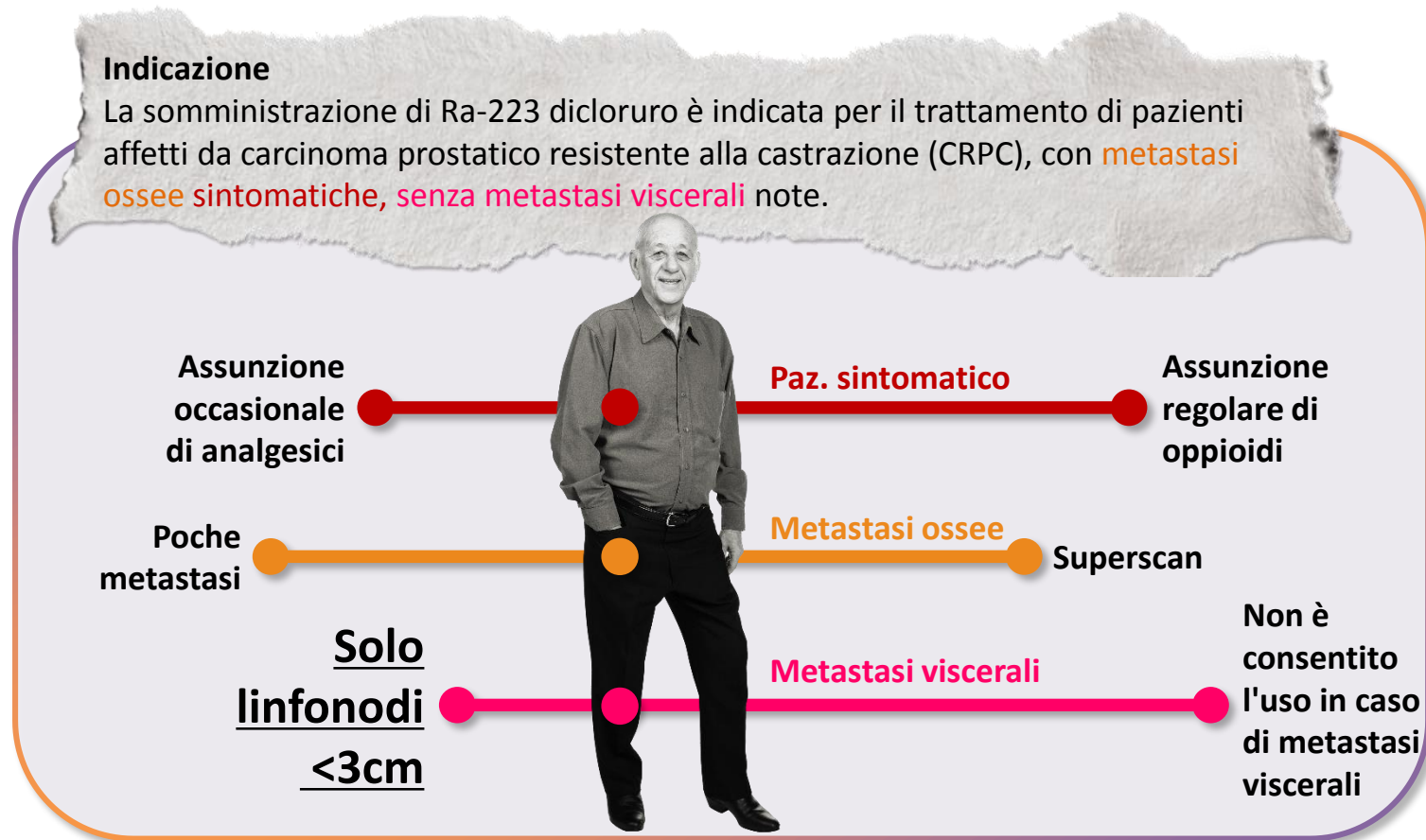
Ra-223: indicazione approvata

Posologia

Il regime posologico di Ra-223 dicloruro consiste in un'attività di 55 kBq per kg di peso corporeo, somministrata ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni

Indicazione

La somministrazione di Ra-223 dicloruro è indicata per il trattamento di pazienti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC), con **metastasi ossee sintomatiche**, senza metastasi viscerali note.



Key clinical characteristics: bone metastases

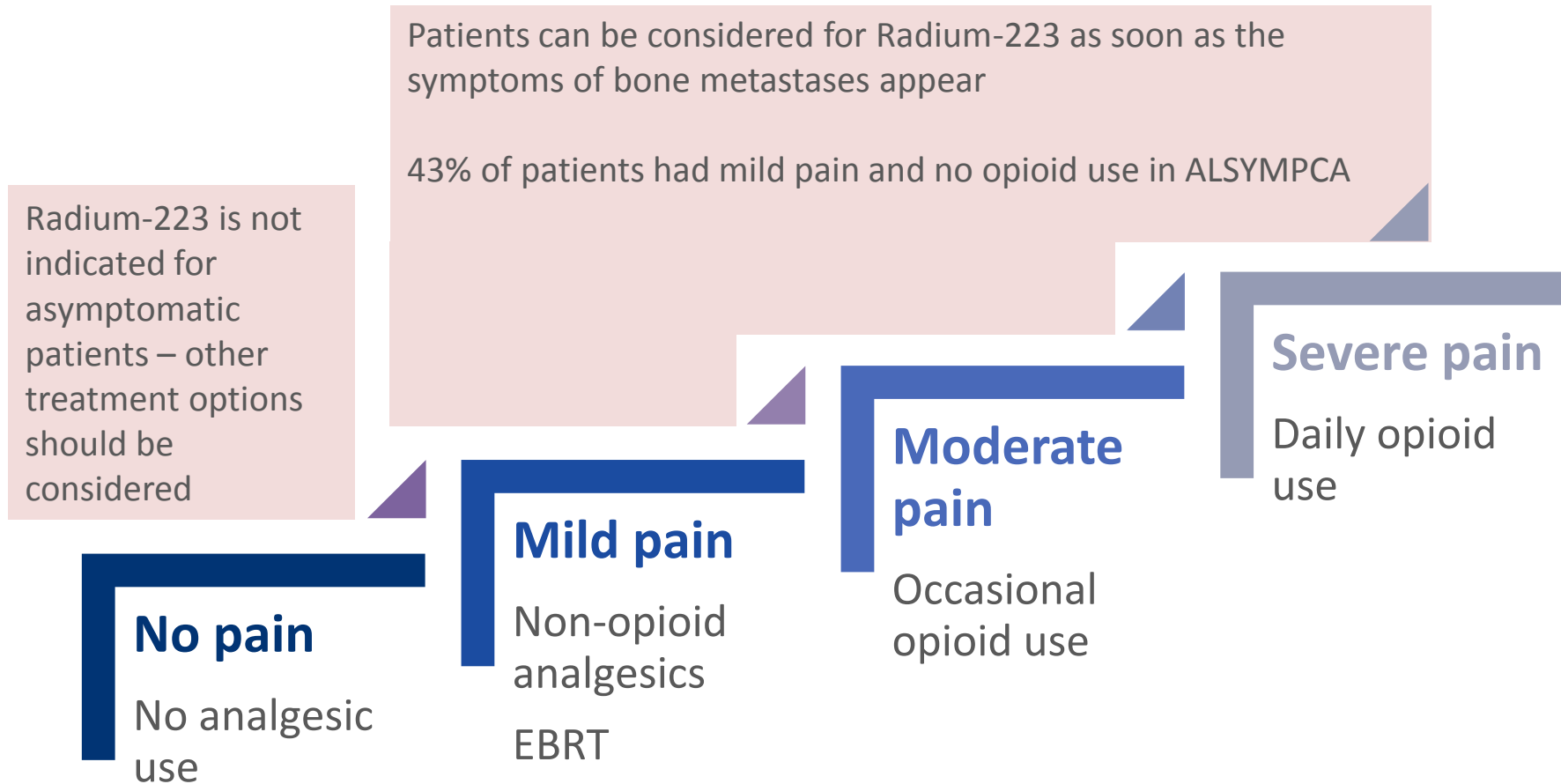


Radium-223 is indicated for patients with mCRPC and symptomatic bone metastases without visceral metastases

Suitable patients have ≥ 2 bone metastases detectable by ^{99m}Tc -phosphonate bone scan or ^{18}F -NaF PET/CT scan

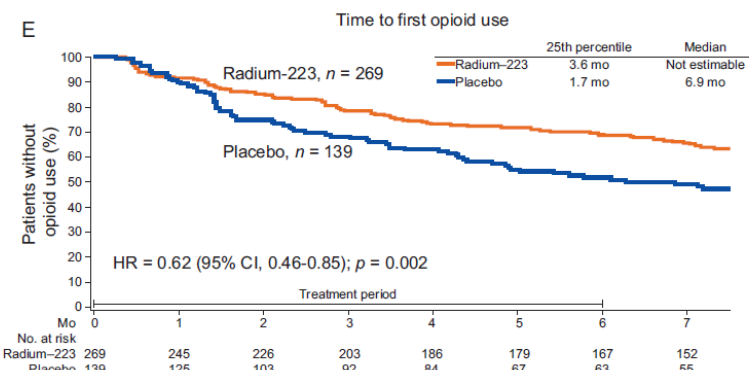
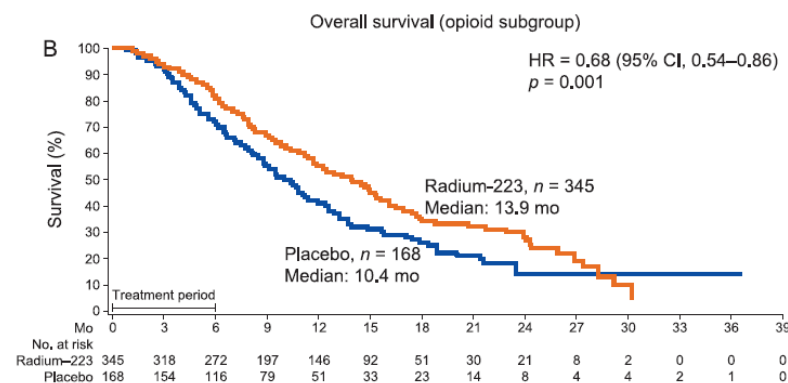
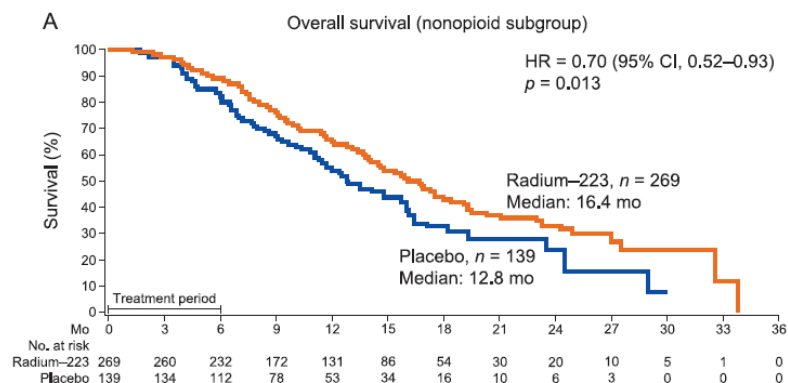
- Images provided by B Tombal and F Lecouvet, Cliniques universitaires Saint-Luc, Belgium

Key clinical characteristics: symptoms



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

Christopher Parker^{a,*}, Steven E. Finkelstein^b, Jeff M. Michalski^c, Joe M. O'Sullivan^d, Øyvind Bruland^e, Nicholas J. Vogelzang^f, Robert E. Coleman^g, Sten Nilsson^h, Oliver Sartorⁱ, Rui Li^j, Monica A. Seger^j, David Bottomley^k



- 44% al basale non assumeva oppioidi (Dolore Who=0-1) e presentava malattia meno avanzata (ALP e LHD inferiori, PS migliore, minor estensione malattia ossea e meno terapie precedenti)
- Vantaggio in OS e SSE da terapia con Ra223 in oppioidi si/no
- Ra223 ritarda in maniera significativa il tempo all'uso di oppioidi (HR= 0,62)
- Efficacia indipendente dal dolore → la scelta del timing terapeutico non si deve basare su severità del dolore
- La mancata risposta del dolore non deve costituire un criterio per interrompere la terapia

EMOCROMO AL BASALE

- Prima della prima somministrazione, la conta assoluta dei neutrofili (*absolute neutrophil count*, ANC) deve essere $\geq 1,5 \times 10^9/L$, la conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/L$ e l'emoglobina $\geq 10,0$ g/dL. Prima delle somministrazioni successive, l'ANC deve essere $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e la conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L$. Se questi valori non si normalizzano entro 6 settimane dall'ultima somministrazione di Xofigo™, nonostante non ricevano la terapia standard, il trattamento con Xofigo™ deve continuare solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio.
-
- I pazienti con evidenza di riserve midollari ridotte, ad esempio dopo una precedente chemioterapia citotossica e/o radioterapia ([External Beam Radiation Therapy - EBRT](#)), o pazienti con carcinoma prostatico con avanzate e diffuse infiltrazioni ossee (EOD4; "superscan") devono essere trattati con cautela. Un'aumentata incidenza di reazioni avverse

Non si evidenziano rischi cardiocircolatori né complicanze cerebrali nei pazienti anziani trattati con Ra223; bisogna prestare attenzione ai valori emocromocitometrici basali

Chemotherapy Following Radium-223 Dichloride Treatment in ALSYMPCA

Oliver Sartor,^{1,2*} Peter Hoskin,³ Robert E. Coleman,⁴ Sten Nilsson,⁵ Nicholas J. Vogelzang,⁴ Oana Petrenciuc,⁷ Karin Staudacher,⁸ Marcus Thuresson,⁹ and Christopher Parker¹⁰

- 142 pz Ra223 and 64 pz placebo dopo Alsympca hanno ricevuto chemioterapia
- 87 pts Ra223 e 37 pts placebo già pretrattati con docetaxel
- Tempo mediano tra la randomizzazione e la chemioterapia successiva 9.1 mesi nel braccio Ra223 e 7.5 nel braccio placebo
- Il pregresso trattamento con Ra223 non sembra compromettere l'uso successivo di chemioterapia, indipendentemente dal pregresso utilizzo di docetaxel

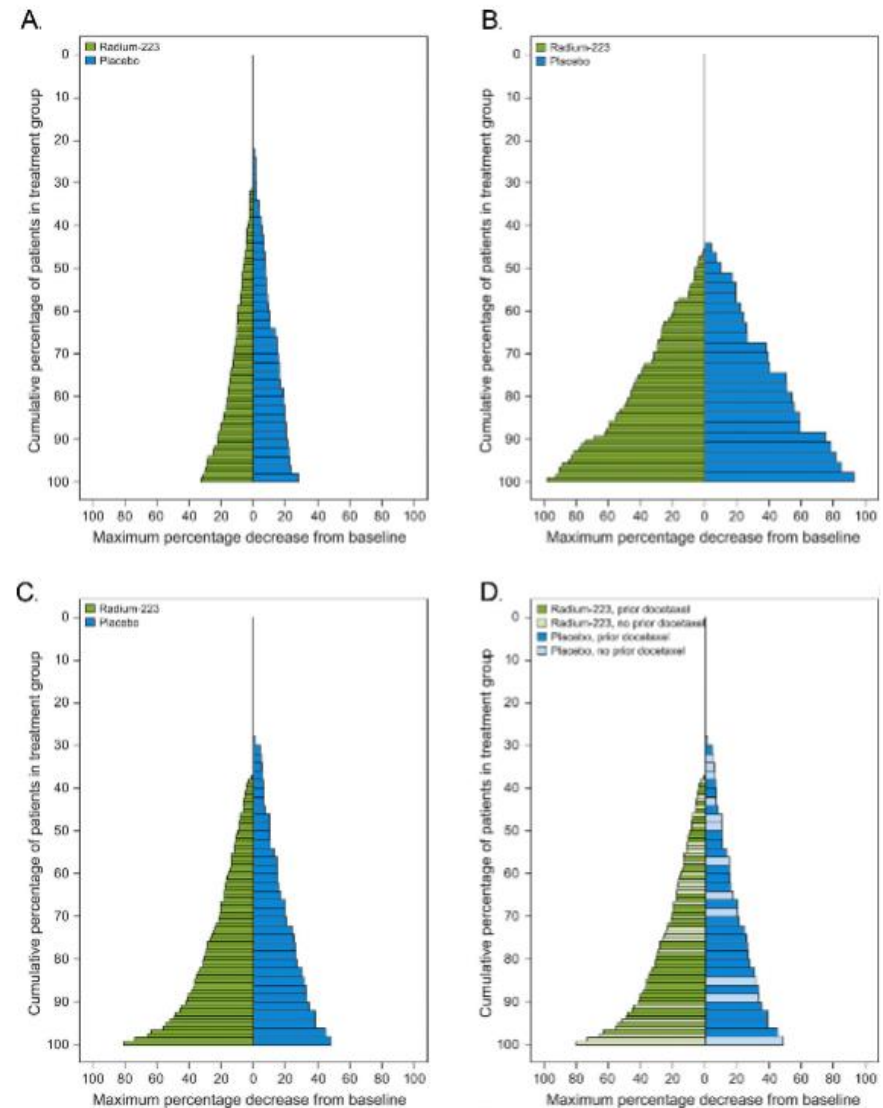


Fig. 2. Maximum percentage decrease from baseline values for hemoglobin (A), neutrophils (B), platelets (C), and platelets by prior docetaxel treatment (D).

Current prescribing information recommends that hemoglobin be ≥ 10 g/dL prior to first radium-223 administration. Ongoing protocols allow hemoglobin ≥ 8 g/dL (with transfusions).

No differences between radium-223 and placebo groups exists in frequency of blood transfusions or time to first blood transfusion, a finding that is noteworthy in this mCRPC population.

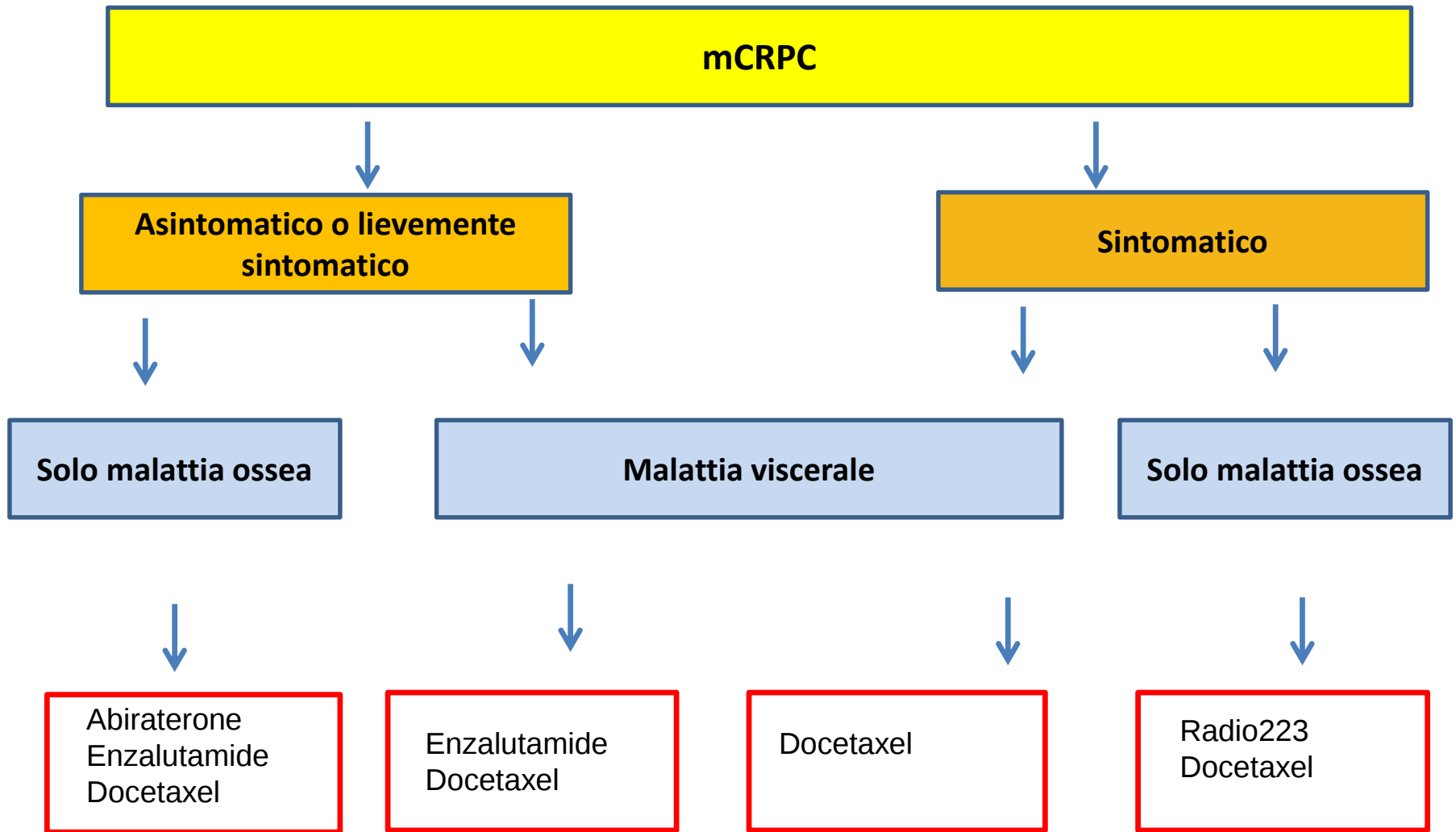


Correlazione anemia con carico di malattia, ALPe PSA

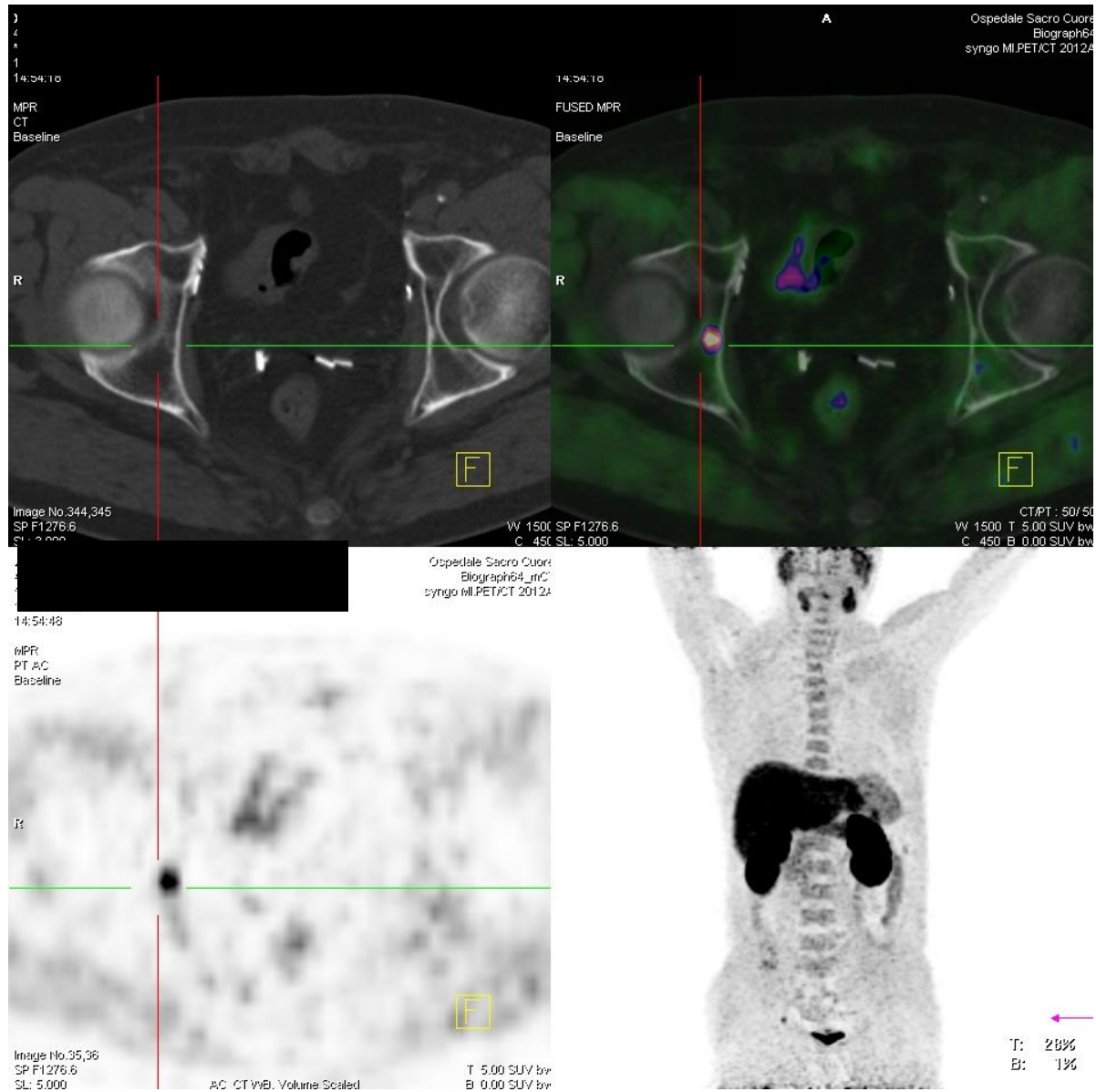


Correlazione piastrinopenia con livelli basali inferiori di HB e PLT e pregresso docetaxel

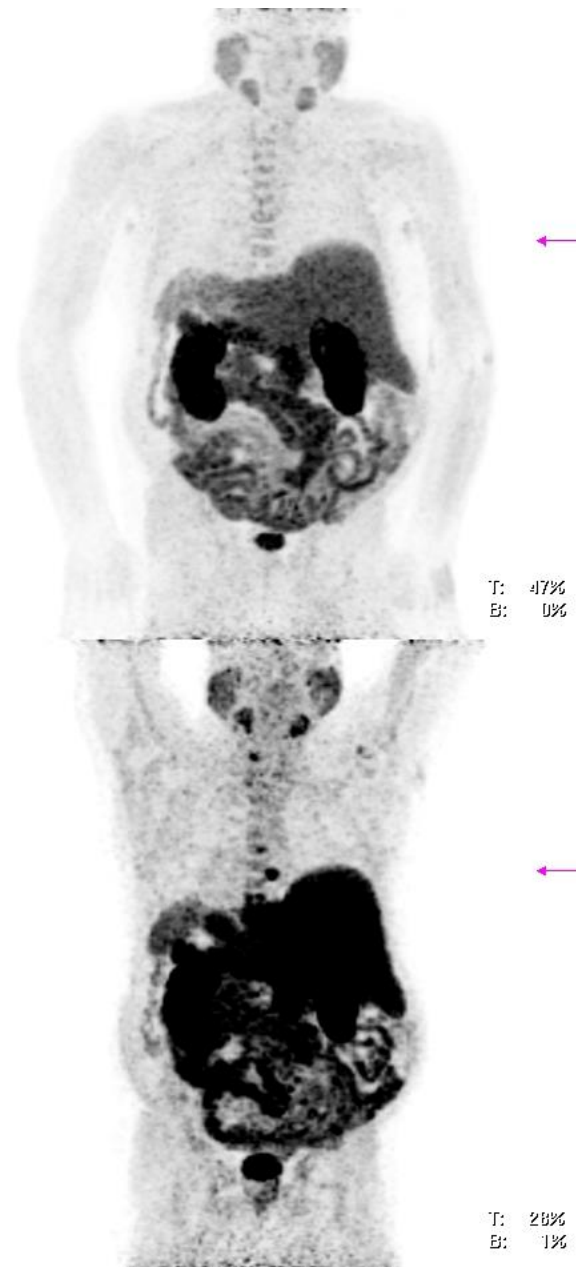
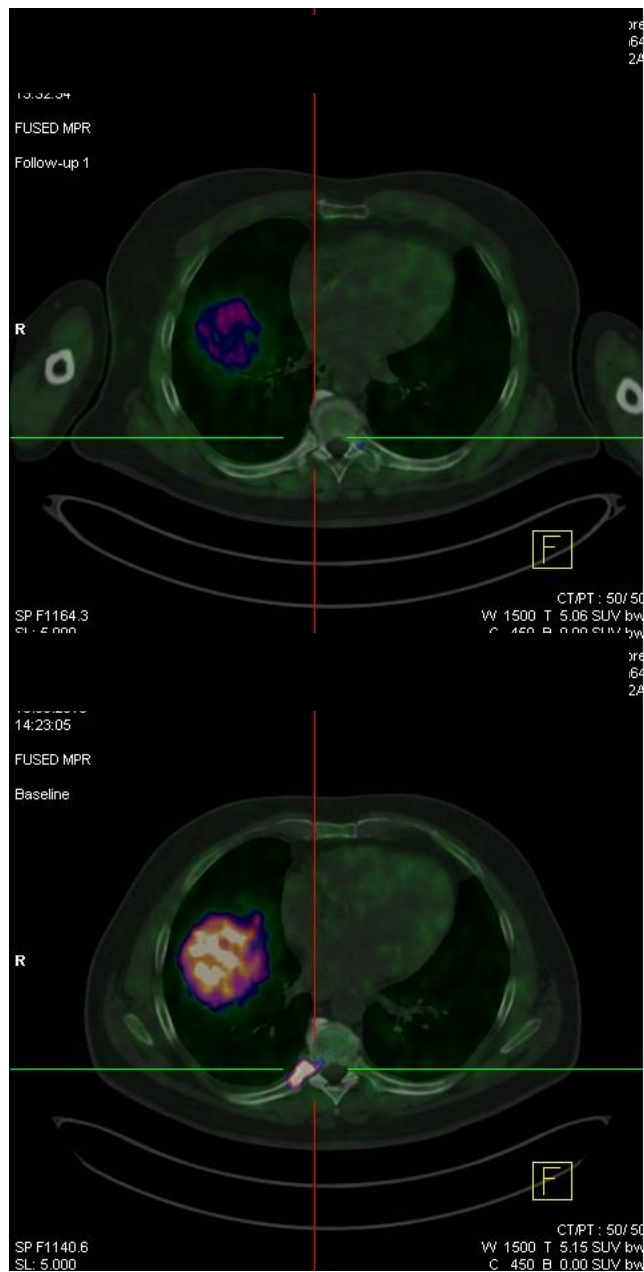
Scenario Terapeutico 2015 - mCRPC



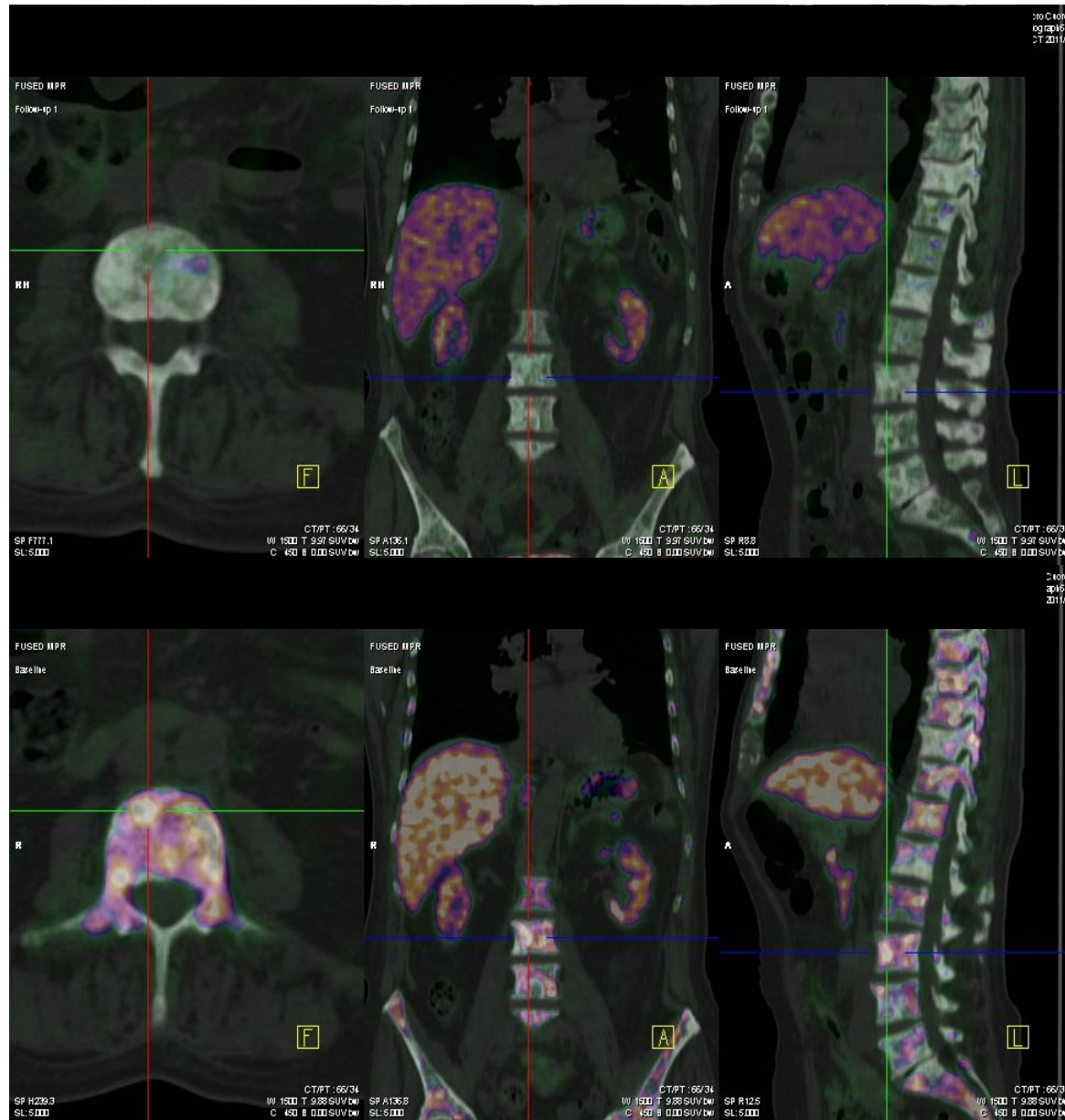
Valutazione della malattia ossea (invisibile)



Valutazione della malattia ossea (risposta)



Valutazione della malattia ossea (risposta?)



Valutazione della malattia ossea (superscan)

