

**ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE
IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA**

**BASI PER LINEE GUIDA SUL “TRATTAMENTO DEL CARCINOMA
PROSTATICO IN PAZIENTI CON CANCRO DELLA PROSTATA
RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE E CON META OSSEE”**

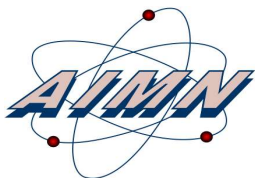
a cura di Marco Maccauro

Estensori (in ordine alfabetico):

Sergio Baldari, Michele Boero, Emilio Bombardieri, Giuseppe Boni, Laura Evangelista,
Lorenzo Stefano Maffioli, Ettore Seregini, Annibale Versari

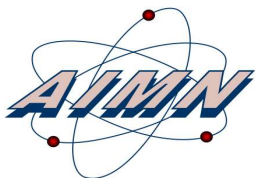
Versione n. 2

(1 aprile 2025)



INDICE

1. Introduzione
 - 1.1. Epidemiologia
 - 1.2. Le metastasi ossee
2. Razionale all'impiego di radiofarmaci nel trattamento delle metastasi ossee
 - 2.1. Caratteristiche del Ra-223
 - 2.2. Studi in vivo
 - 2.3. Studi clinici
 - 2.3.1. Studi di fase I
 - 2.3.2. Studi di fase II
 - 2.3.3. Studio di fase III
 - 2.3.3.1. End-points dello studio ALSYMPCA
 - 2.3.3.2. Analisi ad interim
 - 2.4. Profilo di sicurezza del Ra-223
 - 2.4.1. Dati di sicurezza e qualità di vita nello studio ALSYMPCA
 - 2.4.2. Sintesi risultati studio di fase III ALSYMPCA
 - 2.4.3. Dati dagli studi Expanded Access Program e dallo studio Retreatment
3. Uso clinico del Ra-223
 - 3.1. Indicazioni, posologia e somministrazione
 - 3.2. Indicazioni all'impiego secondo le linee guida Nazionali ed Internazionali
 - 3.3. Requisiti per l'esecuzione al trattamento con Ra-223
 - 3.4. Il profilo del paziente candidabile
 - 3.5. Istruzioni comportamentali per i pazienti trattati con Ra-223
 - 3.6. Valutazione multidisciplinare
 - 3.7. Gestione del paziente in corso e alla fine del trattamento
4. Bibliografia
5. Allegati



INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia

In Italia il carcinoma della prostata è attualmente la neoplasia più frequente (oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati nella popolazione maschile) a partire dai 50 anni di età¹. Nel 2015 erano attesi circa 35.000 nuovi casi. L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato negli ultimi decenni una costante tendenza all'aumento, particolarmente intorno agli anni 2000, in concomitanza con la maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per lo screening opportunistico. A partire dal 2003 il trend di incidenza si è moderatamente attenuato, specie tra i 50 e i 60 anni. Come per altre neoplasie, l'incidenza fa registrare un gradiente Nord-Sud: rispetto ai 99,8 casi x 100.000/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro fanno registrare un -20% (79,8/100.000) e quelle del Sud addirittura un -33% (66,80/100.000). Queste differenze oltre al diverso impiego del PSA come test di screening sono probabilmente spiegabili con la differente incidenza di possibili fattori di suscettibilità e soprattutto, col diverso stile di vita, in particolare la dieta e il minore introito di fattori di tipo protettivo come gli antiossidanti².

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata al 91% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita. Si stima che alla diagnosi di *Castration Resistant Prostate Cancer* (CRPC), più dell'80% di essi abbia già sviluppato metastasi ossee che dei pazienti non metastatici alla diagnosi di CRPC, circa un terzo sviluppi metastasi nei successivi 2 anni. Il carcinoma della prostata si comporta come una malattia tendenzialmente indolente. Tuttavia, l'aspettativa di vita diminuisce una volta che la malattia progredisce verso uno stadio più avanzato. Nei pazienti che diventano resistenti alla castrazione e che presentano metastasi, la sopravvivenza a 5 anni non supera il 30%. Quando la malattia è diffusa a organi distanti (stadio IV), la mediana di sopravvivenza è compresa tra i 21 e i 54 mesi¹.

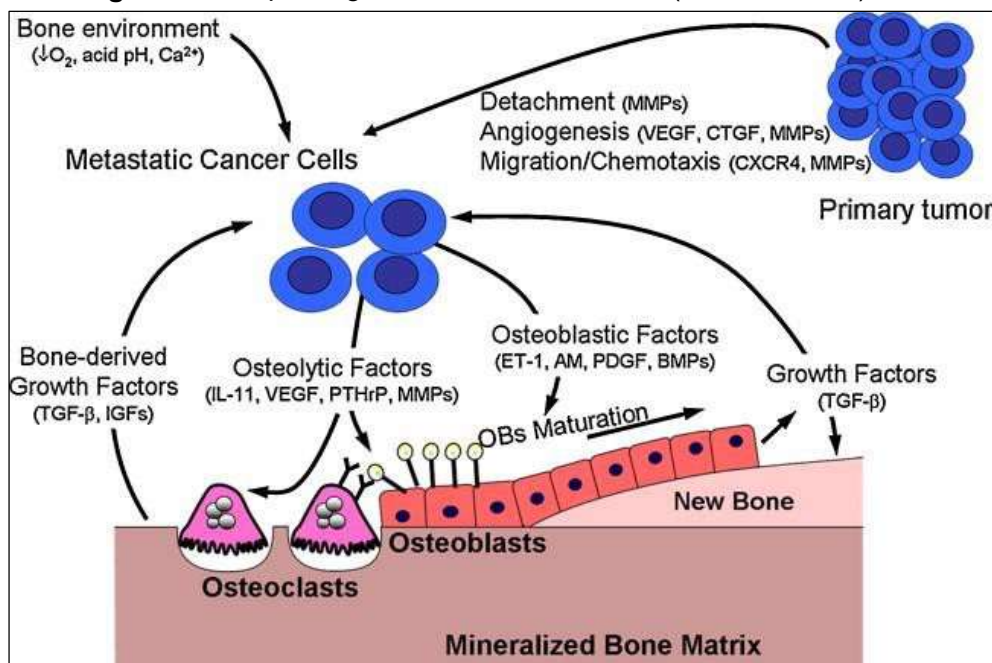
Anche se questi dati di prevalenza siano da considerare con cautela, è certo che il paziente affetto da CRPC ha generalmente una prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana attesa che fino a pochi anni fa era di circa 14 mesi^{3,4}.

Le opzioni di trattamento disponibili per questa fase di malattia sono aumentate considerevolmente nel giro di pochi anni e includono nuovi chemioterapici, oltre al docetaxel, nuove terapie ormonali, vaccini e radiofarmaci.

1.2 Le metastasi ossee

Lo sviluppo di metastasi ossee è caratterizzato dall'interazione tra le cellule tumorali e il microambiente osseo (*Figura 1*). Le cellule presenti nel microambiente (osteoclasti, osteoblasti, fibroblasti, cellule endoteliali, cellule staminali mesenchimali, cellule staminali ematopoietiche, linfociti, macrofagi, piastrine, neuroni e osteociti) possono promuovere la crescita e la sopravvivenza delle cellule metastatiche nell'osso. Le cellule tumorali secernono fattori in grado di stimolare la proliferazione e maturazione di osteoblasti e osteoclasti. A differenza di altri tumori, nel carcinoma della prostata l'attività osteoblastica è generalmente predominante. Dalle cellule tumorali prostatiche sono stati isolati fattori di crescita per gli osteoblasti quali il fattore di crescita trasformante beta (TGF-beta) e il fattore di crescita piastrinico⁵. Il rilascio di citochine e fattori di crescita ossei da parte dell'osso in rimodellamento può attrarre le cellule neoplastiche verso la superficie ossea, facilitandone la crescita e la proliferazione.

Figura 1. Fisiopatologia della metastasi ossea (modificato da⁶)



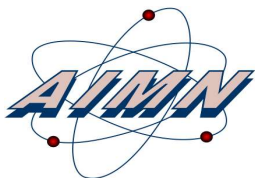
Le metastasi ossee modificano lentamente la struttura dell'osso determinando un aumento del rischio di eventi scheletrici, quali dolore osseo, fratture e compressione del midollo spinale⁵. Il loro sviluppo e gli eventi scheletrici associati riducono significativamente la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti.

Le localizzazioni più frequenti delle lesioni metastatiche sono a livello di pelvi, rachide, coste, femore e omero. Circa il 10% dei pazienti con carcinoma della prostata presenta metastasi già alla diagnosi⁷.

È stimato che oltre l'80% dei pazienti che muoiono per carcinoma della prostata, nel corso della malattia sviluppano metastasi ossee⁸.

2. RAZIONALE PER L'IMPIEGO DI RADIOFARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

Il razionale dell'impiego della terapia radiometabolica in oncologia si basa sulla sua maggiore selettività rispetto alla radioterapia esterna e sulla capacità di preservare maggiormente i tessuti sani. A livello osseo, la terapia radiometabolica sfrutta le proprietà osteotrope di particolari radiofarmaci beta- e gamma-emittenti (principalmente Stronzio-89 cloruro [Sr-89] e Samario-153-etilen-diamino-tetrametilen-fosfonato [samario-153-EDTMP]), che si concentrano selettivamente nelle lesioni metastatiche dello scheletro liberando localmente elevate dosi di radioattività. In seguito a questo tipo di irradiazione che interessa aree ad elevata attività osteoblastica, le esperienze derivate da un limitato numero di studi clinici permettono di concludere che è possibile ottenere un marcato decremento (fino all'80% dei casi) o la completa scomparsa della sintomatologia dolorosa (20-32% dei casi). Tuttavia poiché l'energia di emissione di questi radioisotopi ha un range che va oltre le dimensioni della lesione neoplastica, queste terapie si associano a un'elevata tossicità, soprattutto a carico del midollo osseo, per cui non è possibile impiegare attività elevata con azione tumoricida, ma un'efficacia limitata unicamente alla palliazione del dolore. L'eliminazione dall'organismo di questi due radiofarmaci è prevalentemente renale, e questo è anche motivo di un ridotto impiego in pazienti con tumori genito-urinari e insufficienza renale severa pre-esistente^{9,10}.



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA

Il razionale per l'impiego degli alfa-emettitori come terapie sistemiche in oncologia è per altro correlato alla più favorevole distribuzione di energia radiante emessa dalle particelle alfa rispetto alle gamma e alle beta. Infatti, le caratteristiche delle particelle alfa sono diverse in termini di dimensioni e di trasferimento lineare di energia (Linear Energy Transfer - LET). La particella alfa è costituita da un nucleo di elio composto da due protoni e due neutroni, ovvero con una massa 7000 volte superiore a quella delle particelle beta (costituita solamente da un elettrone). Inoltre la particella alfa porta una carica +2, diversamente dalla carica -1 delle particelle beta. La massa elevata e la bassa velocità fanno sì che il trasferimento di energia avvenga su distanze brevissime che sono dell'ordine del diametro cellulare delle cellule metastatiche. Le particelle alfa rappresentano un tipico esempio di radiazioni ad alto LET corrispondente a circa 10 keV/micron¹¹.

Il meccanismo d'azione della irradiazione α si traduce in un maggior numero di rotture nella doppia elica del DNA, che costituiscono un danno difficilmente riparabile dai meccanismi cellulari preposti che porta alla conseguente morte cellulare per apoptosi¹². In alcuni modelli sperimentali è stato stimato che la particella alfa è in grado di produrre un danno biologico 20 volte superiore rispetto a quello di un emettitore beta. Conseguentemente l'utilizzo di emettitori alfa determina una minore irradiazione dei tessuti adiacenti, poiché la lunghezza del percorso della particella alfa è molto più breve rispetto a quello della particella beta: solo 0,10 mm (corrispondente a 5-10 diametri cellulari) contro 0,6 mm di samario-153-EDTMP e 2.4 mm di Sr- 89; le radiazioni emesse restano localizzate, e i danni che si verificano al tessuto sano, in particolare al tessuto ematopoietico del midollo osseo, sono molto limitati.

2.1 Caratteristiche del Radio-223

Il Radio è un elemento chimico emettitore alfa appartenente al gruppo dei metalli alcalini della terra, scoperto nel 1898 da Marie e Pierre Curie¹².

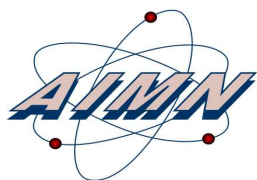
Questo elemento si comporta come un calcio mimetico: senza l'aiuto di alcun vettore, si sostituisce al calcio nei cristalli di idrossiapatite delle regioni a maggiore turnover osseo causato da una elevata attività osteoblastica.

Attualmente esistono due diversi isotopi del radio utilizzati nelle terapie mediche sistemiche: Radio-223 (Ra-223, ²²³Ra) e Radio-224 (Ra-224, ²²⁴Ra). L'isotopo Ra-224 è ampiamente utilizzato nel trattamento della spondilite anchilosante, una malattia infiammatoria cronica dello scheletro assiale caratterizzata dalla formazione di nuovo osso⁹. Al contrario, il Ra-223 è stato sviluppato come agente potenzialmente efficace per la terapia delle metastasi ossee grazie alle favorevoli caratteristiche biofisiche del farmaco. Infatti, a differenza di Ra-224, il decadimento di Ra-223 prevede il rilascio di quattro particelle alfa attraverso una catena di radionuclidi di breve durata (95,3% emesse come particelle alfa), fino a ridursi a piombo-207, con liberazione di 27.8 MeV di energia totale. Meno del 2% dell'energia viene eliminata attraverso fotoni, il 3.6% dell'energia è emessa come particelle beta e l'1,1% è emessa come particelle gamma.

Dopo che Ra-223 è stato veicolato nei cristalli di idrossiapatite delle aree a elevata attività osteoblastica, quali le metastasi ossee, le particelle alfa risultano altamente efficaci, grazie alle loro grandi dimensioni e alla alta energia, nell'indurre rotture del doppio filamento di DNA delle cellule tumorali contigue, limitando così i danni ai tessuti circostanti. Oltre a possedere proprietà fisiche favorevoli che lo rendono maneggevole, il Ra-223 ha un'emivita relativamente lunga (11,4 giorni), che facilita il suo trasporto tra il luogo di produzione ed i centri di trattamento dei pazienti, garantendo un tempo sufficiente affinché il radioisotopo venga incorporato nelle superfici ossee prima del decadimento⁹.

2.2 Studi in vivo

I primi studi in vivo su modelli animali sono stati condotti in topi BALB/c, che hanno evidenziato l'elevata affinità di Ra-223 per il tessuto osseo. Stime dosimetriche hanno indicato che Ra-223 può veicolare dosi di radiazioni terapeutiche nelle metastasi scheletriche con un livello accettabile di esposizione a carico del midollo osseo e con una rapida rimozione dal torrente circolatorio dopo somministrazione per via



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA

endovenosa. Sulla base di stime dosimetriche, l'uptake di Ra-223 a livello del midollo osseo è inferiore all'1% dopo 72 ore. Il 25% della radioattività somministrata viene escreta nelle feci entro 48 ore, mentre meno del 5% è eliminato per via renale. L'escrezione del farmaco è principalmente intestinale.

Studi di biodistribuzione del Ra-223 su modelli animali costituiti da cani (beagle) con tumore osseo hanno mostrato un'elevata affinità e stabilità della molecola all'interno del tessuto osseo. Il Ra-223 è stato identificato nel contenuto intestinale ed eliminato attraverso la "clearance", con un'attività nella parete intestinale paragonabile a quella riscontrata negli altri tessuti molli. Le analisi autoradiografiche hanno rivelato la massima concentrazione del farmaco a livello vertebrale e della matrice ossea. Dopo somministrazione ripetuta una volta ogni 4 settimane per 6 mesi della dose attiva clinicamente raccomandata di 50 kBq/kg, la massima riduzione di globuli bianchi è stata osservata dopo la seconda infusione, con recupero graduale nel restante periodo di studio.

2.3 Studi clinici

2.3.1 Studi di fase I

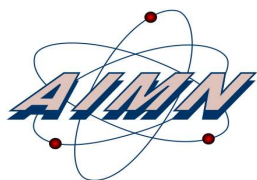
In *Tabella 1* sono schematicamente riportati gli studi di fase I

Tabella 1. Studi di fase I di Ra-223.

Clinical Trials of Ra-223 Dichloride in CRPC			
Trial name	Design	Population	Goals/endpoints
ATI-BC-1	Open-label, dose-escalating study	Prostate and breast cancer patients with bone metastases (n = 31)	Safety and tolerability, preliminary efficacy, and pharmacokinetics
BC1-05	Open-label study	Asymptomatic or symptomatic CRPC patients with bone metastases (n = 6)	Safety, pharmacokinetics, biodistribution, and dosimetry
BC1-08	Open-label, dose-response study	Patients with progressive CRPC (n = 10)	Safety and tolerability, pharmacokinetics, dosimetry, and biodistribution

Studio ATI-BC-1

Pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma mammario (n=10) e da carcinoma della prostata (n=15) sono stati arruolati in questo studio, i cui obiettivi erano determinare la sicurezza e la tollerabilità del Ra-223. Cinque pazienti per livello di dose hanno ricevuto una singola iniezione di Ra-223 alle dosi rispettivamente di 46, 93, 163, 213 o 250 kBq/kg, con un follow-up di 8 settimane. Non si sono verificate tossicità ematologiche dose-limitanti per qualsiasi livello di dose somministrata. In alcuni pazienti è stata osservata



mielosoppressione reversibile, con nadir dopo 2-4 settimane dalla somministrazione e un pieno recupero entro il periodo di follow-up stabilito di 8 settimane. È importante sottolineare che più della metà dei pazienti ha ottenuto una palliazione del dolore, definito come un cambiamento di oltre 10 punti rispetto al dolore basale. Tra i biomarcatori sierici valutati in questo studio, i livelli di fosfatasi alcalina ossea (ALP) sono diminuiti del $52,1\% \pm 14.8\%$ rispetto al basale nei pazienti con carcinoma della prostata, mentre la riduzione della ALP è stata del $29,5\% \pm 10.8\%$ nei casi di carcinoma mammario. Infine, un'analisi della distribuzione della radioattività, determinata attraverso una gamma-scintigrafia, ha confermato l'accumulo di Ra-223 nelle metastasi osteoblastiche¹³.

Studio BC1-05

Questo studio è stato condotto su sei pazienti con carcinoma della prostata, per valutare il profilo di sicurezza di iniezioni ripetute di Ra-223 a due livelli di dosi stabiliti, somministrati a un intervallo di 3 o 6 settimane. I pazienti hanno ricevuto una dose fino a 250 kBq/kg di Ra-223 in un regime frazionato. Due pazienti sono stati trattati con due dosi da 125 kBq/kg di Ra-223 con intervallo di 6 settimane tra le somministrazioni, gli altri quattro pazienti hanno ricevuto cinque dosi da 50 kBq/kg di Ra-223 somministrate a un intervallo di 3 settimane. Non sono stati osservati eventi avversi aggiuntivi rispetto allo studio precedente. La tossicità midollare presentava un nadir di 2-3 settimane¹¹.

Studio BC1-08

In questo studio sono stati arruolati 10 pazienti affetti da mCRPC che presentavano due o più metastasi ossee rilevate mediante scintigrafia ossea; erano previsti incrementi di dosi (50, 100 o 200 kBq/kg iv). La dose massima di 200 kBq/kg, costituiva l'ultima tappa della "dose escalation"; essa non ha raggiunto la *maximum tolerated dose* (MTD). Sono stati misurati i livelli di radioattività nel sangue, evidenziandone la diminuzione al 14% della concentrazione iniziale al termine dell'infusione, al 2% a 4 ore, e a meno dell'1 % dopo 24 ore. Nonostante la rapida "*clearance*" ematica e l'escrezione attraverso l'intestino tenue, seguito dal successivo transito attraverso l'intestino crasso, è stato rilevato un prolungato accumulo del farmaco a livello osseo¹⁴.

2.3.2 Studi di fase II

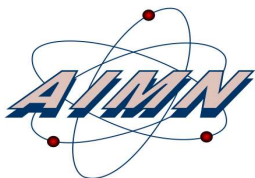
In *Tabella 2* sono schematicamente riportati gli studi di fase II

Tabella 2. Studi di fase II con Ra-223

Clinical Trials of Ra-223 Dichloride in CRPC			
Trial name	Design	Population	Goals/endpoints
BC1-02	Double-blind, randomized, placebo-controlled study	CRPC patients with bone metastases requiring EBRT (n = 64, 33 Ra-223 dichloride and 31 placebo)	Efficacy (ALP, SREs) and safety
BC1-03	Double-blind, randomized, dose-response study	CRPC patients with bone metastases (n = 100)	Efficacy (pain relief, ALP) and safety
BC1-04	Double-blind, randomized, dose-response study	Asymptomatic or symptomatic CRPC patients with bone metastases (n = 122)	Efficacy (PSA, ALP) and safety

Studio BC1-02

Questo è uno studio randomizzato di fase II condotto esclusivamente su pazienti affetti da mCRPC candidati a ricevere radioterapia esterna per la palliazione del dolore ¹⁵. I pazienti arruolati sono stati randomizzati a trattamento con Ra-223 alla dose di 50 kBq/kg ogni 28 giorni per 4 dosi, oppure con placebo, seguendo le stesse modalità di somministrazione. Tutti i pazienti dovevano aver concluso un trattamento radiante a fasci esterni tra il giorno -7 e il giorno 0, considerando giorno 0 l'avvio della terapia endovenosa. Gli obiettivi principali erano 1) la valutazione della riduzione dei livelli di ALP ossea e 2) la determinazione del prolungamento del tempo all'insorgenza di eventi scheletrici (*Skeletal Related Event*, SRE). Sono stati arruolati complessivamente 64 pazienti. La variazione mediana dal basale relativa ai livelli di ALP ossea, dopo 4 settimane dall'ultima iniezione, è stata -65,6% nel gruppo trattato con Ra-223 e +9,3% nel gruppo placebo ($p < 0,0001$). Questo studio includeva anche la valutazione dei livelli di altri marcatori tumorali sierici, quali la ALP totale, il procollagene-1N-propeptide (PINP), il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX-I) e il collagene di tipo I reticolato C-telopeptide (ICTP). I valori di tutti questi marcatori si sono ridotti in modo significativo nel gruppo Ra-223. La sopravvivenza globale mediana è risultata di 65,3 settimane per i pazienti in terapia con Ra-223 e di 46,4 settimane per i pazienti in terapia con placebo ($p = 0,066$), con un HR di 2,12 ($p = 0,02$). La tossicità midollare non differiva significativamente tra i due bracci; gli altri effetti collaterali, quali vomito, diarrea, astenia o mialgia sono risultati simili nei due gruppi. Solo la stipsi è risultata più frequente nel braccio Ra-223.



Studio BC1-03

Questo studio, randomizzato, in doppio cieco, aveva come obiettivi di valutare la relazione dose-risposta e l'effetto antidolorifico del Ra-223 in pazienti con metastasi ossee da CRPC. L'endpoint primario si proponeva di valutare l'indice di dolore mediante una scala visiva analogica (VAS) e il consumo di analgesici. Un totale di 100 pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola somministrazione di Ra-223 a differenti livelli di dose (5, 25, 50 o 100 kBq/kg). E' stata osservata una relazione dose-risposta statisticamente significativa a partire dalla seconda settimana ($p = 0,035$). All'ottava settimana, rispettivamente il 40%, 63%, 56%, e 71% dei gruppi di pazienti trattati alle dosi soprariportate risultavano *responders* al dolore (indice di dolore ≤ 4) con una riduzione media pari a 30, 31, 27 e 28 punti per i differenti gruppi di dose. Tra questi, rispettivamente il 30%, 42%, 44% e 52% ha raggiunto una risposta completa (indice di dolore 1) o una riduzione marcata (indice di dolore 2). Gli eventi ematologici sono risultati generalmente di grado non elevato. I più frequenti eventi avversi ematologici sono stati anemia (11%) e diminuzione dell'emoglobina (15%), mentre quelli non ematologici sono stati nausea, astenia, vomito, diarrea, stipsi, dolore osseo, infezioni delle vie urinarie ed edema periferico, senza alcuna differenza tra le diverse dosi¹⁶.

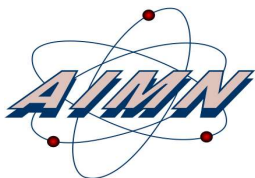
Studio BC1-04

Lo studio BC1-04 randomizzato e in doppio-cieco, ha arruolato pazienti affetti da CRPC e metastasi ossee. Complessivamente, 122 pazienti sono stati randomizzati a trattamento con Ra-223 alle dosi di 25 ($n= 41$), 50 ($n= 39$), o 80 kBq/kg ($n= 42$) ogni 6 settimane per tre somministrazioni. L'endpoint primario era la risposta del PSA, valutato come riduzione $\geq 50\%$ rispetto al basale. Sono stati anche analizzati tra gli obiettivi secondari le variazioni sieriche dei marcatori ossei, il tempo alla comparsa di SRE, gli eventi avversi e la sopravvivenza globale.

L'obiettivo primario di efficacia è stato raggiunto con tutti e tre i dosaggi impiegati. Anche l'analisi della riduzione dei livelli di ALP ossea ha mostrato un effetto significativo dose-dipendente tra il dosaggio più basso e le due dosi maggiori. Rispettivamente il 16%, 67% e 66% dei pazienti ha avuto una riduzione $\geq 50\%$ dei livelli basali di ALP. In questi pazienti, la normalizzazione della ALP è stata associata a una sopravvivenza significativamente maggiore rispetto a coloro che non avevano ottenuto normalizzazione dei livelli di ALP. Anche in questo studio non è stata osservata alcuna tossicità significativa a carico del midollo osseo. Non sono state osservate differenze significative di sopravvivenza globale e, a due anni di follow-up, non sono stati evidenziati casi di leucemie acute o di sindromi mielodisplastiche¹⁷.

2.3.3 Studio di fase III

Lo studio di fase III BC1-06 (ALSYMPCA: **AL**pharadin in **SYM**ptomatic **P**rostate **C**Ancer), randomizzato, in doppio cieco, si proponeva di valutare l'efficacia e la sicurezza del Ra-223 in combinazione a migliore terapia di supporto (= best standard of care, BSC) rispetto al placebo (soluzione fisiologica) associato a BSC in pazienti sintomatici affetti da mCRPC che presentavano almeno due metastasi ossee e in assenza di metastasi viscerali¹⁸. Lo studio è stato avviato nel giugno 2008 ed è stato chiuso all'arruolamento nel gennaio 2011. I 921 pazienti arruolati sono stati randomizzati a ricevere Ra-223 o placebo secondo un rapporto 2:1. Il trattamento prevedeva un'iniezione endovenosa (50 kBq/kg) una volta ogni 4 settimane per un massimo di 6 cicli. La terapia di associazione per ogni braccio, definita come BSC, poteva essere costituita da radioterapia esterna, corticosteroidi, anti-androgeni, estrogeni, estramustina o ketoconazolo. La definizione di paziente "sintomatico" per mCRPC includeva pazienti che facevano uso regolare di analgesici per la terapia del dolore oncologico (inclusi analgesici non oppioidi) o che erano stati sottoposti ad almeno una seduta di radioterapia esterna nelle 12 settimane precedenti la randomizzazione. Erano ammessi sia pazienti sottoposti a pregressa chemioterapia con docetaxel, che quelli non idonei a tale trattamento, o che lo avevano rifiutato. Criteri di esclusione erano il pretrattamento con radiofarmaci sistemici (St-89, Sm-153-



EDTMP) o con una radioterapia esterna emicorporea, il trattamento entro le 4 settimane precedenti con chemioterapia o la presenza di un evento avverso ad essa correlato e non risolto, l'impiego di eritropoietina o l'esecuzione di emotrasfusioni nelle 4 settimane precedenti l'arruolamento, la presenza di linfadenopatia superiore ai 3 cm di diametro, la presenza di co-patologie quali la retto-colite ulcerosa o il morbo di Crohn, la presenza di displasia midollare e il rischio imminente di compressione del midollo spinale. I pazienti erano stratificati in base ai livelli di ALP allo screening (<220 U/L vs ≥ 220 U/L), all'impiego precedente o concomitante di bisfosfonati e alla pregressa terapia con docetaxel¹⁸. I dati di tollerabilità e di efficacia sono stati validati da un comitato esterno indipendente (Data Monitoring Committee) mediante analisi ad interim pre-pianificate.

2.3.3.1 Endpoints dello studio ALSYMPCA

L'endpoint primario era la sopravvivenza globale, definita come l'intervallo di tempo che intercorre dalla randomizzazione alla morte per qualsiasi causa.

Gli endpoints secondari erano:

- 1- Tempo alla comparsa del primo evento scheletrico sintomatico (SSE) - definito come il tempo che intercorre dall'inizio dello studio a:
 - il primo utilizzo di radioterapia esterna per alleviare i sintomi scheletrici, oppure
 - l'insorgenza di nuove fratture ossee patologiche sintomatiche o compressioni del midollo spinale, oppure
 - la necessità di interventi di chirurgia ortopedica a causa delle metastasi ossee.Al fine di evitare la registrazione di eventi asintomatici, la valutazione di eventi scheletrici tramite imaging è stata eseguita solo quando clinicamente indicata.
- 2- Tempo alla progressione di ALP
- 3- Riduzione dei livelli di ALP rispetto al basale
- 4- Normalizzazione di ALP rispetto al basale
- 5- Tempo alla progressione del PSA
- 6- Sicurezza e qualità della vita (QoL)

2.3.3.2 Analisi ad interim

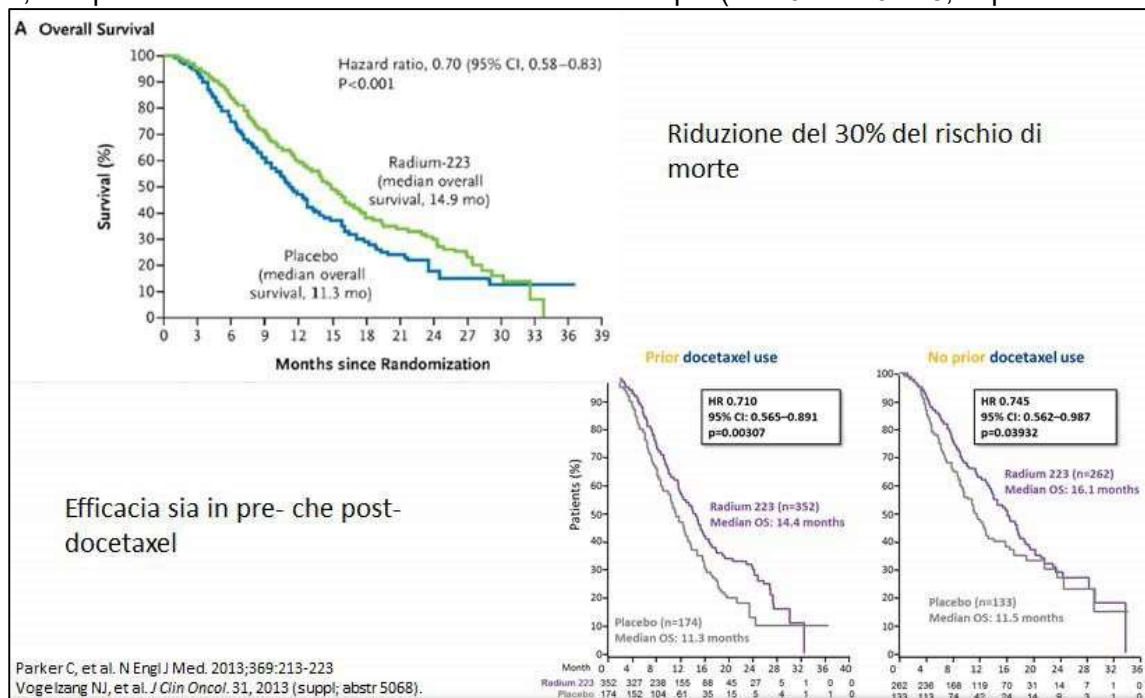
L'analisi "ad interim", pianificata al verificarsi di 314 eventi, ha indotto il Data Monitoring Committee a sospendere lo studio, poiché vi era evidenza di un beneficio significativo in termini di sopravvivenza globale a favore del Ra-223¹⁸. Di conseguenza, ai pazienti del braccio placebo è stata offerta la possibilità di entrare nel braccio di trattamento attivo.

I risultati aggiornati di questo studio, presentati all'Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2012¹⁷ e successivamente pubblicati, nel luglio 2013, sul New England Journal of Medicine, si riferivano a tutto il campione di pazienti arruolati (921 pazienti) con un follow-up superiore a 9 mesi. Di questi 921 pazienti, 532 (58%) avevano ricevuto tutte le sei iniezioni di farmaco previste dal protocollo, corrispondenti a 387 pazienti del gruppo Ra-223 (63%) e 145 del gruppo placebo (47%). La mediana è risultata pari a 6 iniezioni nel gruppo di pazienti trattati con Ra-223 e 5 iniezioni nel gruppo di pazienti trattati con placebo¹⁸. I risultati hanno rafforzato i dati della analisi "ad interim": a un valore di HR rimasto sostanzialmente invariato, ha fatto riscontro un incremento della mediana di sopravvivenza globale pari a 14,9 mesi per Ra-223 vs 11,3 mesi nel braccio placebo (HR 0,695; $p < 0,001$), con una riduzione del 30% del rischio di morte.

L'analisi pre-pianificata della sopravvivenza nei sottogruppi di pazienti pretrattati o meno con docetaxel (58% vs 42%) ha mostrato risultati simili di sopravvivenza, con un lieve *trend* a favore del gruppo che non aveva ricevuto precedente terapia con docetaxel (16,1 vs 11,5 mesi; HR 0.745 nel sottogruppo di pazienti non chemiotrattati; 14,4 vs 11,3 mesi; HR 0.71 nel sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con

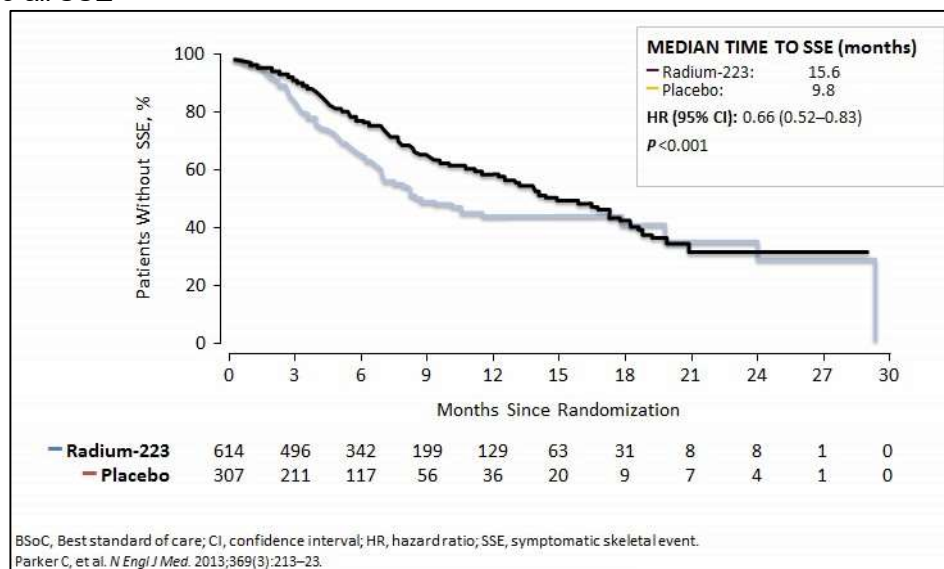
docetaxel) (Figura 2). Un vantaggio significativo di sopravvivenza è stato dimostrato in tutti i sottogruppi di stratificazione.

Figura 2. (A) il Ra-223 riduce il rischio di morte del 30% rispetto al placebo (HR: 0.70; $p < 0.001$). (B) La riduzione della mortalità, in seguito alla somministrazione del Ra-223, si verifica sia nei pazienti pretrattati con docetaxel, che per coloro che non hanno ricevuto alcuna terapia (HR: 0.71 e 0.745, rispettivamente).



Rispetto al placebo, il Ra-223 ha prolungato significativamente il tempo alla comparsa del primo SSE in tutti i gruppi di stratificazione (mediana: 15,6 mesi vs 9,8 mesi; HR=0.66; IC 95%: 0,52 - 0,83; $p = 0,001$; Figura 3); il vantaggio è statisticamente significativo per il tempo alla EBRT (HR 0.67, $p = 0.00117$) e alla compressione midollare (HR 0.52, $p = 0.03$). Inoltre, il vantaggio sul tempo al SSE, pur rimanendo statisticamente significativo anche in assenza di terapia concomitante con acido zoledronico (HR 0.77, $p = 0.07$), sembra beneficiare dell'effetto sinergico della terapia con acido zoledronico (HR 0.49, $p = 0.00048$).

Figura 3. Tempo all'SSE



Inoltre il trattamento con Ra-223 ha portato ad un incremento significativo del tempo all'aumento del livello di ALP (HR= 0,17; IC 95%: 0,13 - 0,22; $p < 0,001$) e del tempo all'aumento del valore di PSA (HR= 0,64; IC 95%: 0,54 - 0,77; $p < 0,001$). Come stabilito nel protocollo, gli aumenti di ALP e di PSA sono stati valutati dopo 12 settimane. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo Ra-223 (43%) ha avuto una riduzione del livello totale di fosfatasi alcalina ($\geq 30\%$ di riduzione; $p < 0,001$) e la normalizzazione della stessa ($p < 0,001$). Una riduzione del 30% o superiore dei livelli ematici di PSA alla 12^a settimana è stata raggiunta nel 16% dei pazienti nel gruppo dei trattati con Ra-223 e nel 6% dei pazienti nel gruppo placebo ($p < 0,001$). Questa riduzione è stata mantenuta a 4 settimane dall'ultima iniezione nel 14% dei pazienti nel gruppo Ra-223 e nel 4% dei pazienti nel gruppo placebo ($p < 0,001$).

I pazienti che hanno presentato una riduzione di ALP confermata alla settimana 12, hanno presentato una sopravvivenza superiore ai pazienti con risposta ALP non confermata (17.8 vs 10.4 mesi, HR 0.45)¹⁹.

Un totale di 528 pazienti nella popolazione *intention-to-treat* è deceduto, di cui 333 pazienti trattati con Ra-223 dei 614 arruolati (54%) e 195 del gruppo placebo rispetto ai 307 arruolati (64%)¹⁸. L'effetto di Ra-223 sulla sopravvivenza globale è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti.

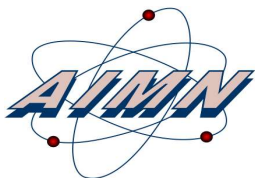
2.4 Profilo di Sicurezza del Ra-223

2.4.1 Dati di sicurezza e Qualità della vita nello studio ALSYMPCA

Il numero di pazienti che hanno presentato eventi avversi è risultato costantemente inferiore nel gruppo Ra-223 rispetto al gruppo placebo, come sotto riportato:

- Tutti gli eventi avversi: 558/600 pazienti (93%) con Ra-223 vs 290/301 (96%) con placebo
- Eventi avversi di grado 3 o 4: 339 pazienti (56%) vs 188 (62%)
- Eventi avversi seri: 281 pazienti (47%) vs 181 (60%)
- Interruzione precoce del trattamento per eventi avversi: (99 pazienti (16%) vs 62 (21%))

Complessivamente, non sono state osservate differenze clinicamente significative nella frequenza di eventi avversi di grado 3 o 4 tra i due gruppi di studio. La neutropenia febbrile di grado 3 è stata riportata in un paziente (<1%) nel gruppo Ra-223 e in un paziente (<1%) nel gruppo placebo. Solo un evento ematologico di grado 5, che ha causato un decesso per polmonite con ipossiemia in un paziente che presentava trombocitopenia, ma senza evidenza di sanguinamento, è stato considerato correlabile al farmaco in studio.



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA

Eventi avversi seri si sono verificati in almeno il 5% dei pazienti in entrambi i bracci con le seguenti frequenze: progressione della malattia (11% vs 12%), dolore osseo (10% vs 16%), anemia (8% vs 9%), compressione del midollo spinale (4% vs 5%).

Per quanto riguarda gli eventi avversi ematologici, da sottoanalisi successive, è stato evidenziato che la trombocitopenia di grado 3 e 4 era significativamente più frequente nei pazienti che avevano ricevuto un precedente trattamento con docetaxel, rispetto ai pazienti chemio-naïve, indipendentemente dal braccio di trattamento (7% vs 2%, rispettivamente; $P=0.001$); considerando invece il braccio Ra-223, i pazienti precedentemente chemiotrattati avevano un rischio rispettivamente di 9% vs 3%; ($p=0.01$)²⁰; un rischio aumentato di trombocitopenia è stato osservato anche nei pazienti con livelli basali di emoglobina e piastine²⁰. Per quanto riguarda invece l'anemia di grado 2-4, il rischio aumentava per valori di ALP ≥ 220 U/L all'arruolamento, di livelli basali elevati di PSA o in presenza di malattia ossea più o meno estesa (≥ 6 metastasi/superscan)²⁰.

Infine, dall'osservazione dei pazienti trattati nello studio ALSYMPCA ad un follow-up mediano di 36 mesi, non si sono osservati casi di mielodisplasia, leucemie mieloidi acute o tumori primitivi delle ossa; nel braccio di trattamento con Ra-223 è stato osservato un solo caso di anemia aplastica^{21,22}.

I dati osservazionali relativi al follow-up ematologico dei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia dopo trattamento con Ra-223 o placebo sono stati recentemente pubblicati; l'analisi comprende 202 pazienti (142 pretrattati con Ra-223 e 64 con placebo; 87 dei pazienti Ra-223 e 37 dei pazienti placebo avevano già ricevuto docetaxel prima dell'ALSYMPCA; il 79% dei pazienti Ra-223 avevano ricevuto tutte e 6 le somministrazioni di Ra-223). Non si sono osservate differenze significative in eventi avversi ematologici nei due bracci, e pertanto il pregresso trattamento con Ra-223 non sembra compromettere l'uso successivo di chemioterapia, indipendentemente dal pregresso utilizzo di docetaxel²³.

Per quanto riguarda la qualità della vita, nello studio ALSYMPCA una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con Ra-223, rispetto a placebo, ha avuto un miglioramento significativo. Una percentuale significativamente più alta di pazienti trattati con Ra-223 ha mostrato un miglioramento dello score EQ5D rispetto al placebo (29.2% vs 18.5%, rispettivamente; $P=0.004$). Allo stesso modo, una percentuale significativamente più alta di pazienti del braccio Ra-223 ha presentato un significativo miglioramento dello score totale FACT-P durante il trattamento (24.6% vs 16.1%, rispettivamente; $P=0.020$), guidato da un miglior punteggio nelle tre scale emotiva, funzionale e di PCS.

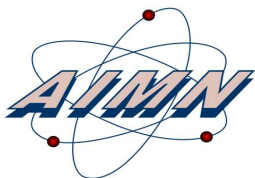
Una percentuale più bassa di pazienti trattati con Ra-223 hanno presentato un peggioramento significativo della scala EQ-5D rispetto al placebo (36.0% vs 54.0%; $P<0.001$). Per quanto riguarda il FACT-P totale, la percentuale di pazienti che ha presentato un deterioramento è stata 44.3% Ra-223 vs 51.6% placebo; $P=0.095$.

Per quello che riguarda le analisi per sottogruppi di stratificazione, non sono stati evidenziate differenze tra i sottogruppi nel peggioramento della QoL²⁴.

Il 30% dei pazienti trattati con Ra-223 e il 34% dei pazienti trattati con placebo hanno ricevuto EBRT durante lo studio, a scopo antalgico; il profilo di tossicità ematologica osservato è risultato sovrapponibile in entrambi i bracci di trattamento (anemia 34% vs 30%, trombocitopenia 12% vs 11%; neutropenia 6% vs 4%; leucopenia 3% vs 5%)²⁵.

Per quanto riguarda la sintomatologia dolorosa al basale:

- il 44% dei pazienti arruolati non assumeva oppioidi al basale per assenza di dolore (WHO = 0) o dolore lieve (WHO=1);
- nel sottogruppo che non faceva uso di oppioidi al basale, il 4% nel braccio Ra-223 e l'1% nel braccio placebo non presentava dolore;
- i pazienti che non assumevano oppioidi presentavano una malattia meno avanzata: ALP e LDH inferiori, miglior performance status (PS), malattia ossea meno estesa, minore percentuale di trattamenti pregressi con docetaxel o EBRT;



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA

- la sopravvivenza globale e il tempo all'SSE erano superiori nei pazienti asintomatici/poco sintomatici a prescindere dal braccio di trattamento, a sottolineare la miglior prognosi nella una malattia meno estesa/meno avanzata;
- l'uso di Ra-223 ha aumentato sia OS che tempo al SSE rispetto al placebo, sia nei pazienti che non facevano uso di oppioidi che in chi utilizzava oppioidi al basale, senza differenze sostanziali per quello che riguarda la sicurezza. Gli AE erano in generale più frequenti nei pazienti che facevano uso di oppioidi, indipendentemente dal braccio di trattamento (anche in questo caso, imputabile allo stato di malattia più avanzato);
- durante il trattamento, il 36% dei pazienti Ra-223 versus il 50% dei pazienti placebo ha iniziato ad assumere oppioidi: il Ra-223 ha ritardato significativamente il tempo all'assunzione di oppioidi rispetto a placebo (HR 0.62);
- durante il trattamento, i pazienti che hanno ricevuto EBRT insieme al Ra-223 a scopo antalgico non hanno mostrato una maggior incidenza di mielosoppressione rispetto al braccio placebo.

In sintesi, la sottoanalisi ha documentato l'efficacia del Ra-223 sia in pazienti che fanno uso di oppioidi che in quelli che non ne fanno uso, e suggerisce quindi che la scelta del timing di trattamento con Ra-223 non deve essere basata sulla severità del dolore. Inoltre, lo studio non era disegnato per valutare il dolore, pertanto la mancanza di risposta sul dolore non deve costituire un motivo per interrompere il trattamento. In questi casi, la EBRT può essere usata per controllare il dolore poiché il trattamento concomitante è sicuro²⁶.

2.4.2 Sintesi risultati studio di fase III ALSYMPCA

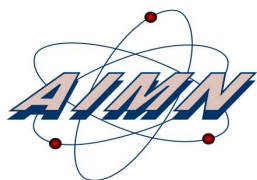
Riassumendo, il trattamento con Ra-223 ha dimostrato:

- un beneficio sulla sopravvivenza sia nei pazienti che non avevano ricevuto precedente trattamento con docetaxel che in quelli precedentemente trattati con docetaxel;
- una efficacia anche nei pazienti che presentavano una malattia estesa (il 40% della popolazione inclusa nello studio registrativo di fase III presentava al basale più di 20 metastasi);
- di aumentare il tempo alla progressione biochimica di PSA e ALP;
- di ridurre il numero di eventi ossei sintomatici, prolungato il tempo alla loro comparsa e migliorato significativamente la qualità della vita dei pazienti attraverso una riduzione del dolore osseo;
- una riduzione degli eventi rispetto al placebo;
- di indurre eventi avversi di grado 3-4 in misura limitata;
- di preservare il midollo osseo limitando la mielosoppressione;
- di non limitare la possibilità di ulteriori trattamenti con successive linee terapeutiche (studi di associazione, sia con agenti ormonali che con agenti chemioterapici, sono attualmente in corso).

2.4.3 Dati dagli studi Expanded Access Program e dallo studio Retreatment

Lo studio americano Expanded Access Program (EAP) ha arruolato pazienti con caratteristiche basali di malattia che ricalcavano i criteri di inclusione dello studio ALSYMPCA. I pazienti che hanno ricevuto almeno 1 ciclo di trattamento sono stati 184. Questo studio ha documentato una sicurezza sovrapponibile a quella dello studio registrativo, ed indipendente da pregressi trattamenti con abiraterone e enzalutamide. La sopravvivenza mediana è stata di 17 mesi, il tempo mediano alla progressione di malattia di 10 mesi. I pazienti che precedentemente avevano ricevuto meno linee di trattamento, avevano maggiori probabilità di ricevere 5-6 infusioni di farmaco, e presentavano una sopravvivenza maggiore. Pazienti che al basale presentavano ECOG PS ≥ 2 , emoglobina al di sotto del limite inferiore e ≥ 3 linee precedenti avevano invece più probabilità di ricevere un trattamento incompleto (da 1 a 4 somministrazioni)²⁰.

Lo studio EAP internazionale ²⁷ha documentato, su 696 pazienti ricevuti almeno un ciclo di trattamento, una sopravvivenza mediana di 16 mesi, che risultava essere maggiore nei pazienti con ECOG PS 0-1, negli



asintomatici e in chi presentava livelli di ALP <220 U/L. Si è inoltre evidenziato un vantaggio di sopravvivenza nei pazienti che ricevevano trattamento concomitante con denosumab o con abiraterone. La sicurezza era sovrapponibile a quanto già noto da ALSYMPCA, sia per la monoterapia che nei pazienti che hanno ricevuto la terapia concomitante. Il tempo mediano al primo evento scheletrico è risultato di 18 mesi. Lo studio internazionale prospettico di Retreatment (NCT 01934790), recentemente presentato all'ASCO Genito-Urinary 2016²³ prevedeva, in pazienti che avessero già ricevuto un ciclo completo di 6 somministrazioni di Ra-223 e non avessero presentato progressione di malattia né tossicità maggiori, un nuovo ciclo completo di ulteriori 6 somministrazioni del radiofarmaco. Sono stati arruolati 44 pazienti, di cui il 66% ha completato le 6 iniezioni. Tutti i pazienti avevano ricevuto almeno due linee ormonali precedenti per mCRPC, e il 73% erano progrediti a abiraterone/enzalutamide. Il 45% dei pazienti aveva ricevuto ≥1 linea chemioterapica precedente.

La sicurezza osservata (endpoint primario dello studio) è stata sovrapponibile e addirittura migliore di quanto noto dallo studio ALSYMPCA. La sopravvivenza libera da re-progressione è stata di 9 mesi.

3. USO CLINICO DEL RA-223

3.1 Indicazioni, posologia e somministrazione

Il Ra-223 (nome commerciale Xofigo®) è indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma della prostata resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

Il regime posologico è di 55 kBq per kg di peso corporeo (in accordo con NIST 2015), somministrato a intervalli di 4 settimane (ogni 28 gg) per un totale di 6 somministrazioni.

È un farmaco solubile iniettabile per uso endovenoso. Viene somministrato mediante iniezione lenta, fino a 1 minuto. L'accesso endovenoso o la cannula impiegata per la somministrazione devono essere lavate con soluzione isotonica di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) prima e dopo l'infusione del farmaco. Questa procedura consente di testare la linea di infusione, evitando stravasamento del radiofarmaco.

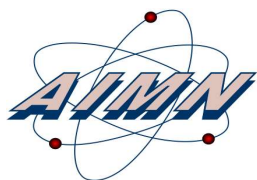
Il volume da somministrare a un determinato paziente deve essere calcolato sulla base di:

- peso corporeo del paziente (kg);
- posologia (55kBq/kg peso corporeo);
- concentrazione della radioattività (1100kBq/mL) alla data di riferimento (la data di riferimento è riportata sul flaconcino e sull'etichetta del contenitore in piombo);
- fattore di correzione per il decadimento (*decaycorrection*, DK) per la correzione sulla base del decadimento fisico del Ra-223 (una tabella dei fattori DK è allegata a ogni flaconcino).

Le emissioni gamma di Ra-223 e dei suoi prodotti di decadimento consentono la misura dell'attività di Ra-223 con un comune calibratore di attività. Ai fini della determinazione del coefficiente di calibrazione di tale strumento, può essere utilizzata una sorgente di calibrazione di Ra-223 con attività certificata, come quella che viene normalmente fornita dalla ditta produttrice del radiofarmaco²⁸.

Il volume totale da somministrare a un paziente viene calcolato in base alla seguente formula:

$$\text{Volume da somministrare (mL)} = \frac{\text{Peso corporeo (kg)} * \text{attività (55 kBq/Kg peso corporeo)}}{\text{fattore DK} * 1100 \text{ kBq/mL}}$$



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA

Il Ra-223 viene fornito sottoforma di soluzione pronta all'uso e non deve essere diluito o miscelato con altre soluzioni. Poiché non sono stati eseguiti studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri farmaci.

La parete del flacone di vetro con cui viene fornito il radiofarmaco assorbe completamente le particelle alfa emesse. Il rateo di kerma in aria dovuto alla radiazione di frenamento delle particelle beta e ai raggi X e gamma emessi dal Ra-223 e dai suoi prodotti di decadimento è inferiore a $0,05 \mu\text{Sv}/(\text{h} \times \text{MBq})$ a 1 m dalla sorgente.

Il periodo di validità del farmaco è di 28 giorni.

Non è richiesta alcuna temperatura particolare di conservazione. La conservazione del Ra-223 deve essere conforme alle normative nazionali sui materiali radioattivi. La normativa italiana (D.Lgs. 230/95 e s.m.i.) stabilisce che al fine dell'impiego di sostanze radioattive a scopo medico debba essere richiesto un Nulla Osta che, a seconda della tipologia e della quantità di radioattività impiegata, deve essere rilasciato in sede locale (Nulla Osta di categoria B) o in sede ministeriale (Nulla Osta di categoria A). Ai fini autorizzativi è necessario pertanto effettuare una stima della massima attività detenuta istantaneamente e dell'attività totale pervenuta in ragione d'anno solare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

3.2 Indicazione all'impiego secondo Linee guida nazionali ed internazionali

In *Tabella 3* sono riportate le indicazioni al trattamento con Ra-223 ed i livelli di raccomandazione, in base alle più comuni linee guida nazionali ed internazionali

Tabella 3. Indicazioni al Ra-223 in base alle principali linee guida Nazionali ed Internazionali

Linea guida	Versione	Indicazione clinica	Evidenza di raccomandazione
NCCN	3.2016	Il Ra-223 è indicato sia in pazienti chemo-naïve che in coloro che hanno già ricevuto docetaxel	Categoria 1 (indicazione forte)
AIOM	2016	Il Ra-223 è indicato in tutti i pazienti con malattia ossea sintomatica e senza malattia viscerale, indipendentemente dal pregresso trattamento.	Positiva debole (livello B)
ESMO	2015	Il Ra-223 ha indicazione terapeutica sia in prima linea che dopo docetaxel	Livello IA
EAU	2016	In pazienti con cancro metastatico e progressione dopo chemioterapia con docetaxel, il Ra-223 può essere offerto come opzione di trattamento	Livello IA

La *Magnitude of Clinical Benefit Scale* dell'European Society of Medical Oncology (ESMO) (Cherny et al, *Annals of Oncology* 2015) ha valutato i farmaci attivi in oncologia suddividendoli tra intento curativo (setting

adiuvante e neoadiuvante) e intento non curativo (setting metastatico); riferendosi alla seconda categoria di farmaci, i parametri presi in considerazione per la classificazione dei singoli trattamenti sono stati efficacia, intesa come sopravvivenza globale (OS) e durata della stessa o parametri surrogati della OS, qualità della vita (QoL) e safety (Tabella 4).

Tabella 4. Estratto da Cherny NI et al, AnnOncol 2015; 26 (8)

Medication	Trial	Castration refractory	Primary outcome	OS gain (months)	OS HR	QoL	ESMO-MCBS
Best standard non chemo- or radiotherapy +/- RADIUM-223	ALSYMPCA	Yes + bone pain	OS	3.6	0.70	Improved	5
Prednisone +/- Abiraterone	COU-AA-301	Yes, after docetaxel	OS	3.9	0.65		4
Enzalutamide vs placebo	AFFIRM	Yes, after docetaxel	OS	4.8	0.63	Improved	4
Enzalutamide vs placebo	PREVAIL	Yes, Pre-docetaxel	PFS and OS	2.2	0.71	Improved	3
Docetaxel (Q7 or Q21)+P vs Mitoxantrone+P	TAX 327	Yes	OS	2.4 (Q21) 0.9 (Q 7)	0.76 0.83	Improved Improved	3
Cabazitaxel+P vs Mitoxantrone+P	TROPIC	Yes, after docetaxel	OS	2.4	0.70		2

Tra i trattamenti disponibili per il mCRPC, il Ra-223 è stato il solo farmaco ad ottenere il punteggio massimo.

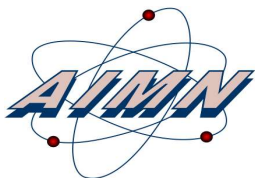
3.3 Requisiti per l'esecuzione al trattamento con Ra-223

I Centri prescrittori e somministratori devono possedere alcuni requisiti strutturali (presenza di Medicina Nucleare e Fisica Medica oltre che di Oncologia, Radioterapia e Urologia), specifiche competenze, autorizzazioni all'impiego di radioattività e modalità di lavoro multidisciplinari. Per maggiori informazioni inerenti le autorizzazioni, i requisiti strutturali e l'impiego della radioattività si rimanda al documento condiviso tra AIFM-AIMN²⁸.

3.4 Il profilo del paziente candidabile

In base al label approvato e ai criteri dello studio registrativo, il paziente ideale, candidabile al trattamento con Ra-223 mostra le seguenti caratteristiche:

- è affetto da CRPC con malattia ossea (almeno due sedi scheletriche di malattia alla scintigrafia ossea^(a) con ^{99m}Tc-fosfonati eseguita prima di intraprendere la terapia);
- presenta sintomatologia dolorosa^(b), identificata come l'assunzione di farmaci a scopo antalgico, siano essi FANS o oppioidi (scala WHO ≥1; il 42% dei pazienti ALSYMPCA presentavano un livello di dolore pari a 1) e/o punteggio del dolore alla domanda numero 3 della BPI-SF ≥2 (il punteggio 2-3 corrisponde al dolore lieve, mentre per un valore ≥ 4 si intende un dolore importante);
- ha una adeguata funzionalità midollare (prima della prima somministrazione di Ra-223 la conta assoluta dei neutrofili (ANC) deve essere ≥ 1,5 x 10⁹/L, la conta piastrinica ≥ 100 x 10⁹/L e



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA

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, bisogna valutare attentamente se sospendere il trattamento)

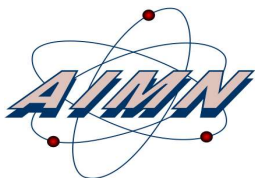
- non presenta metastasi viscerali^(c) (fegato, polmone, SNC), che sono una controindicazione assoluta al trattamento;
- presenta localizzazioni linfonodali^(c) di malattia con diametro di asse corto massimo di 3 cm.

^(a) La captazione ossea alla scintigrafia con ^{99m}Tc -fosfonati, è simile a quella alla base del meccanismo di azione del Ra-223, e mima l'uptake osseo del calcio. In alcuni lavori, in alternativa viene indicato l'esame con ^{18}F -NaF PET/CT, (anche il ^{18}F NaF è un radio farmaco calcio-mimetico), che ha superiore sensibilità diagnostica. Tuttavia questa metodica diagnostica non è comunemente usata nel nostro Paese.

^(b) Un Paziente è considerato sintomatico se è in terapia antalgica (scala del dolore WHO ≥ 1). Il criterio per valutare il livello di dolore è la domanda 3 del BPI-SF: il Paziente con punteggio ≥ 2 riferito al dolore massimo delle 24 ore precedenti la visita è arruolabile al trattamento.

^(c) Per escludere la presenza di malattia viscerale o valutare un eventuale malattia linfonodale si raccomanda una valutazione con tomografia computerizzata addome e torace con mezzo di contrasto o PET/CT con colina radiomarcata, in base alla strumentazione disponibile presso il Centro o agli esami già in possesso dal paziente; l'esame deve essere effettuato entro 3 mesi prima dell'inizio del trattamento con Ra-223. Se un paziente è sottoposto ad esame con colina PET/CT per la valutazione della malattia viscerale, questo non esclude la esecuzione della scintigrafia ossea.

- Prima di iniziare il trattamento con Ra-223, vanno dosati anche i livelli di PSA e di ALP basali; inoltre deve essere dosato il testosterone, per confermare che il paziente sia *castration-resistant*.
- Nei pazienti anziani non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose poiché non sono state osservate differenze in termini di sicurezza o efficacia tra pazienti anziani (età ≥ 65 anni) e pazienti più giovani (età < 65 anni) nello studio di fase III.
- Il farmaco non viene metabolizzato dal fegato né eliminato con la bile, pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza epatica.
- L'escrezione urinaria di Ra-223 è minima e l'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, quindi non si ritiene che l'insufficienza renale abbia effetti sulla farmacocinetica del Ra-223 e non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.
- Nei pazienti con malattia cronica intestinale (esempio Morbo di Chron o rettocolite ulcerose), valutato attentamente il potenziale rapporto beneficio/rischio del trattamento, in considerazione della via di eliminazione intestinale del farmaco.
- I pazienti considerati "superscan" possono comunque essere candidati al trattamento con Ra-223, previa attenta valutazione del PS del paziente e della riserva midollare.
- I pazienti con rischio di compressione midollare o di frattura devono essere stabilizzati prima di procedere al trattamento
- Attualmente non è prevista la possibilità di effettuare il trattamento con Ra-223 in associazione con chemioterapia o antiandrogeni di seconda generazione (abiraterone o enzalutamide). La terapia concomitante con denosumab e acido zoledronico è consentita sulla base dei dati di letteratura disponibili.
- Non ci sono limitazioni per quello che riguarda le pregresse terapie ricevute per CRPC, poiché le linee guida lo raccomandano in tutte le linee di trattamento, e perché lo studio registrativo ha



dimostrato l'efficacia del farmaco sia nel setting pre-chemioterapia, sia nel setting post- chemioterapia.

- Per quanto riguarda le comorbidità, Ra-223 non presenta controindicazioni né rispetto a eventuali assunzioni concomitanti di farmaci, né rispetto a quadri di insufficienza d'organo, né di età²⁹.
- Sappiamo infine dallo studio registrativo, dagli studi EAP^{20,27} e dalle prime casistiche retrospettive disponibili^{30,31}, che i pazienti che ricevono Ra-223 in una linea precoce di trattamento e che presentano migliori condizioni generali (livelli adeguati Hb, assenza dolore, PS 0-1, ALP basali <220U/L), hanno maggiori probabilità di completare i 6 cicli previsti, con conseguente outcome migliore sia in termini di OS che di progressione libera di malattia.

3.5 Istruzioni comportamentali per pazienti trattati con Ra-223

Prima della somministrazione, i pazienti devono essere informati che la maggior parte della radioattività iniettata verrà eliminata con le feci e con le urine. Nonostante ciò, una quota di radioattività rimane temporaneamente all'interno dell'organismo, per cui saranno necessarie alcune precauzioni per le persone con cui i pazienti entreranno in contatto per proteggere familiari, amici e colleghi.

Per una settimana dalla somministrazione, andando in bagno i pazienti dovranno evitare ogni perdita d'urina al di fuori del vaso. Gli uomini dovranno quindi urinare seduti, pulirsi con carta igienica e azionare lo sciacquone per due/tre volte. È importante lavarsi subito le mani. Inoltre sarà necessario pulire bene eventuali spargimenti di urina, sangue, vomito, ecc. ed eliminarli nel WC, ridurre al minimo i contatti con le donne in stato di gravidanza rimanendo sempre ad almeno 1 metro di distanza, evitare i rapporti sessuali per una settimana dopo la somministrazione (i rapporti sessuali nella prima settimana dalla somministrazione sono consentiti in caso di utilizzo del preservativo). A scopo precauzionale, andranno evitati i contatti a distanza ravvicinata con eventuali figli e nipoti di età inferiore a dieci anni e quelli di età inferiore ai due anni dovranno essere assistiti da un'altra persona (per ulteriori approfondimenti fare riferimento alle *Linee Guida AIFM- AIMN per l'utilizzo terapeutico di Ra223*).

3.6 Valutazione multidisciplinare

Il paziente candidato al trattamento, con i requisiti descritti, è ovviamente un paziente in progressione che è diventato *castration-resistant*. Il team multidisciplinare conferma l'adeguatezza della prescrizione e acquisisce gli elementi per la valutazione della risposta.

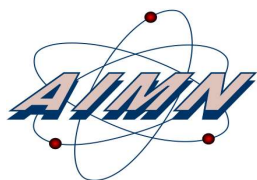
Nel team multidisciplinare ciascun specialista (Urologo, Oncologo, Medico nucleare, Radioterapista, Fisico medico) interviene per la sua competenza diagnostica, clinica, di strategia terapeutica, di monitoraggio della terapia, di eventuale sospensione e/o di indirizzi alternativi. Il team multidisciplinare non dovrebbe coinvolgere solo gli specialisti del Centro Hub, ma anche gli specialisti dei centri Spoke che inviano il paziente. È importante ricordare che l'obiettivo della terapia è quello di completare i 6 cicli di trattamento per ottenere il miglior beneficio per il paziente; è pertanto importante selezionare soprattutto i casi che presentano malattia non troppo estesa, per avere maggiori possibilità di completare i cicli previsti.

3.7 Gestione del paziente in corso e alla fine del trattamento

Non esiste uno standard procedurale per quanto riguarda la valutazione intermedia del Paziente dopo 3 cicli di trattamento con Ra-223. Secondo lo studio registrativo ALSYMPCA, il valore dell'ALP è indicativo di risposta o non risposta al trattamento in metà dei pazienti trattati con Ra-223, mentre quello del PSA potrebbe essere fuorviante, sebbene rappresenta una spia utile di potenziale progressione viscerale.

In generale, ad ogni ciclo dovrebbero essere ripetuti:

- emocromo (per verificare che il paziente continui a rientrare nei criteri di inclusione al trattamento);
- dosaggio sierico della ALP;



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA

Il dosaggio sierico del PSA (solo su giudizio del medico nucleare per monitorare l'eventuale progressione viscerale).

Durante l'intero trattamento è necessario che il Medico Nucleare collezioni tutte le informazioni inerenti:

- 1- il beneficio clinico sul sintomo dolore
- 2- il guadagno funzionale
- 3- la qualità di vita

Per questo scopo potrebbero essere impiegati appositi criteri (*Tabella 5*).

Tabella 5. Criteri di valutazione del dolore, della funzionalità e della qualità di vita per i pazienti in trattamento con Ra-223.

Metodo	Scala	Significato
ECOG	0	Asintomatico (attivo, capace di eseguire le proprie attività senza restrizioni)
	1	Sintomatico (restrizione minima in alcune attività fisiche; capace di eseguire lavori di natura leggera o sedentaria)
	2	Sintomatico: <50% nel letto durante il giorno; capace di deambulare di prendersi cura di se stesso; incapace di eseguire qualsiasi tipo di attività lavorativa
	3	Sintomatico: >50% nel letto durante il giorno; capace di poche azioni per se stesso; più del 50% della giornata spesa a letto o su una sedia.
	4	Allettato
	5	Morto
WHO	0	No dolore; non richiesta alcuna analgesia
	1	Dolore lieve, no richiesto uso di oppioidi
	2	Dolore moderato con occasionale utilizzo di oppioidi
	3	Dolore severo con giornaliero utilizzo di oppioidi
EQ-5D	1	Mobilità
	2	Cura di se'
	3	Attività usuali
	4	Dolore/disagio
	5	Ansia/depressione

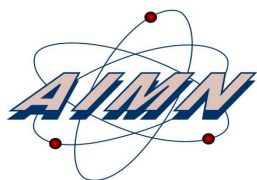
Inoltre, i questionari FACT-P e BPI-SF, impiegati negli studi sperimentali e di registrazione del Ra-223, sono utilizzati per indagare su benessere fisico, familiare/sociale, emozionale, funzionale ed il tipo di dolore avvertito dal paziente, rispettivamente.

In caso di sospetta progressione viscerale (es. paziente con malattia molto aggressiva o con valutazione clinica indicativa), è utile che il Medico Nucleare pianifichi una rivalutazione strumentale dopo 3 cicli, utilizzando la stessa metodica impiegata al basale (TC o PET/CT con colina radiomarcata).

Alla fine del trattamento è consigliato di effettuare una scintigrafia ossea, entro 2-3 mesi, prescritta dal Medico Nucleare alla visita di fine trattamento.

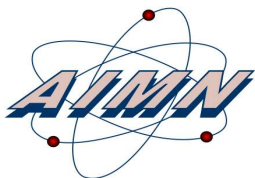
4. BIBLIOGRAFIA

1. AIOM-AIRTUM: I numeri del cancro in Italia 2016. Edizione 2016, 2016
2. AIOM: Linee guida carcinoma della prostata. Edizione 2016, 2016



ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE IMAGING MOLECOLARE E TERAPIA

3. Antonarakis ES LC, Wang H, et al.: AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. . The New England Journal of Medicine. 371:1028-38, 2014
4. Halabi S SE, Kantoff PW, et al.: Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 21:1232-7, 2003
5. RE. C: Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 12:6243s-9s, 2006
6. Casimiro S GT, Chirgwin J: The critical role of bone microenvironment in cancer metastases. Mol Cell Endocrinol 310:71-81, 2009
7. Ibrahim T FE, Mercatali L, et al.: Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. Cancer 116:1046-18, 2010
8. Keller ET ZJ, Cooper CR, et al. : Prostate carcinoma skeletal metastases: cross-talk between tumor and bone. Cancer Metastasis Rev 20:333-49, 2001
9. Finlay IG MM, Shelley M.: Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. Lancet Oncol. 6:392-400, 2005
10. Joung JJ. HY, Kim IY.: Radium Ra 223 dichloride in castration-resistant prostate cancer. Drugs of Today 49:483-90, 2013
11. Bruland OS NS, Fisher DR, et al. : High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter 223Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? Clin Cancer Res. 12:6250s-7s, 2006
12. Hafeez C. PC: Radium-223 for the treatment of prostate cancer. Expert Opin. Investig. Drugs 22:379-87, 2013
13. Nilsson S L, Foss SD, et al. : First clinical experience with a-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. Clin Cancer Res. 11:4451-9, 2005
14. Carrasquillo JA DJ, Pandit-Taskar N, et al. : Phase I pharmacokinetic (PK) and biodistribution study of radium-223 chloride in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) metastatic to bone. . 46th annu Meet am Soc Clin oncol (aSCO) (June 4-8, Chicago) 2010, abst 4680, 2010
15. Nilsson S FL, Parker C, et al.: Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. . Lancet Oncol. 8:587-94, 2007
16. Nilsson S SP, Aksnes A, et al. : A randomized, dose-response, multicentre phase II study of radium-223 chloride for the palliation of painful bone metastases in patients with castration-resistant prostate cancer. Eur J Cancer. 48:678-86, 2012
17. Parker C PS, Chodacki A et al. : A randomized. Double-blind, dose-finding, multicenter phase 2 trial of Radium Chloride (Ra 223) in Patients with bone metastases and Castration-resistant prostate cancer. . EAU, 2012
18. Parker CC PS, Chodacki A, et al. : A randomized, double-blind, dose-finding, multicentre, phase 2 study of radium dichloride (Ra223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 63:189-197, 2013
19. Sartor O AR, Wihelm S, et al.: Correlation between baseline variables and survival in the radium-223 dichloride (Ra-223) phase III ALSYMPCA trial with attention to total ALP changes. ASCO Annual Meeting 2013 31 Suppl:abstract 5080, 2013
20. Vogelzang NJ CR, Michalski JM, et al.: Hematologic Safety of Radium-223 Dichloride: Baseline Prognostic Factors Associated With Myelosuppression in the ALSYMPCA Trial. Clin Genitourin Cancer. , 2016
21. Nilsson S VN, Sartor O, et al: 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra-223) in patients with castrate-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from phase 3 ALSYMPCA study. J Clin Oncol 32 Suppl:abstract 9, 2014



22. Parker NE SO, Coleman R, et al.: 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.* 15:738-46, 2014
23. Sartor AO HD, Mariados N, et al.: Radium-223 (Ra-223) re-treatment (Re-tx): First experience from an international, multicenter, prospective study in patients (Pts) with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (mCRPC). . *Genitourinary Cancers Symposium 2016*, 2016
24. Nilsson S CP, Sartor O, et al: Patient-reported quality of life analysis of radium-223 dichloride from the phase III AKSYMPCA study. *Annals of Oncol* 27:868-74, 2016
25. Finkelstein SE MJ, O'Sullivan JM, et al: External beam radio therapy (EBRT) use and safety with radium-223 dichloride (Ra-223) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and symptomatic bone metastases (mets) from the ALSYMPCA trial. *J Clin Oncol* 33 Suppl:abstract 182, 2015
26. Parker C FS, Michalski JM, et al: 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* 70:875-83, 2016
27. Saad F CJ, Gillessen S, et al.: 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.* 17:1306-16, 2016
28. AIFM-AIMN: Linee guida AIFM-AIMN per l'utilizzo terapeutico del 223-Ra. 2014
29. Graff JN BT: Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging* 31:873-82, 2014
30. Etcheberry EC MD, Araujo JC, et al: Factors affecting (223)Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 43:8-20, 2016
31. Challapalli A HS, Cowley S, et al.: Radium-223 in metastatic castration resistant prostate cancer. progression free survival and pain scores - Real-world single institution experience. *J Clin Oncol* 25 Suppl:abstract 250, 2016

5. ALLEGATI

Allegato 1. Scheda di valutazione del paziente candidabile a 223Ra

Allegato 2. Scheda AIFA per 223Ra

Ospedale xy U.O. Medicina Nucleare	Scheda valutazione	MRAD 01 Rev. 0 Pag. 1/1
	Paziente Candidato a Radio223-dicloruro Da inviare all'U.O. di Medicina Nucleare (Fax)	

NB.: Richieste non complete in tutte le parti verranno cestinate automaticamente.

Nome e Cognome del paziente	
	Indirizzo residenza:

Data di nascita		Peso (kg)		Altezza (cm)	
Telefono del paziente					
Ospedale di		Reparto		Tel:	

Paziente affetto da patologia infiammatoria intestinale?	☐ si (se si, valutare attentamente il rischio/beneficio del trattamento) ☐ no
Paziente affetto da osteonecrosi mandibolare?	☐ si (se si, valutare attentamente il rischio/beneficio del trattamento) ☐ no
EMOCROMO (tutti i criteri devono essere soddisfatti)	☐ Neutrofili, ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ☐ PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ ☐ HB $\geq 10,0 \text{ g/dL}$

Paziente affetto da tumore della prostata (tutti i criteri devono essere soddisfatti)	☐ Diagnosi di malattia resistente alla castrazione ☐ Assenza di metastasi viscerali ☐ Linfonodi patologici entro i 3 cm di diametro (asse corto) ☐ Presenza di metastasi ossee ☐ Condizioni generali buone/discrete (PS ECOG 0-2) ☐ Presenza di sintomi correlati alla malattia ossea												
Sunto Anamnestico	Precedenti trattamenti ricevuti per malattia resistente alla castrazione: <table> <tr> <td>Docetaxel</td> <td>SI</td> <td>NO</td> </tr> <tr> <td>Abiraterone</td> <td>SI</td> <td>NO</td> </tr> <tr> <td>Enzalutamide</td> <td>SI</td> <td>NO</td> </tr> <tr> <td>Cabazitaxel</td> <td>SI</td> <td>NO</td> </tr> </table>	Docetaxel	SI	NO	Abiraterone	SI	NO	Enzalutamide	SI	NO	Cabazitaxel	SI	NO
Docetaxel	SI	NO											
Abiraterone	SI	NO											
Enzalutamide	SI	NO											
Cabazitaxel	SI	NO											

NB: In presenza di fratture ossee patologiche o di compressione midollare (imminente o accertata), la stabilizzazione deve essere effettuata prima di avviare il trattamento con Radio223-dicloruro.

RISULTATI degli ESAMI RADIOLOGICI e/o MEDICO-NUCLEARI GIÀ ESEGUITI

NB: allegare fotocopie dei referti. Il paziente deve portare con sé le lastre originali nel giorno della visita

TAC	data:	
RMN	data:	
PET (____)	data:	
Scan osseo	data:	

Data richiesta _____

Il Medico Specialista

Tel. e fax del Medico richiedente _____

Cognome Nome: _____

Peso= kg: _____ Attività= kgx55 kBq

Neutrofili= _____ (>1500) HB= _____ (>10 g/dl) PLT= _____ (>100'000/mmc)

Diagnosi	Adenocarcinoma della prostata resistente alla castrazione
Data della prima diagnosi di carcinoma della prostata	Mese/anno
Score di Gleason alla diagnosi	Ignoto – 2-10:
Attuale livello di testosterone sierico: <50 ng/dl	☐ SI ☐ NO
Se risposto SI alla domanda precedente	
Trattamento per l'ottenimento della castrazione	☐ Buserelin (Suprefact) ☐ Goserelin (Zoladex) ☐ Leuprolide (____) ☐ Triptorelina (Decapeptyl) ☐ Degarelix (Firmagon) ☐ Orchiectomia bilaterale ☐ Altro:
Tipo di recidiva	MO (solo recidiva biochimica) M1
Attuale valore di PSA (ng/dl)	
Sedi di malattia	☐ Osso ☐ Polmone ☐ Fegato ☐ Linfonodi > 3 cm ☐ Encefalo ☐ Loggia prostatica ☐ Altro:
Presenza di sintomi clinici	☐ SI ☐ NO

Precedenti trattamenti per malattia resistente alla castrazione	
Precedente trattamento per malattia resistente alla castrazione	☐ SI ☐ NO
Se risposto Si, indicare i farmaci e l'approccio impiegato:	
Linee di terapia sistemiche già ricevute per malattia resistente alla castrazione	☐ 1 ☐ 2 ☐ N

Per ciascuna linea di trattamento precedente indicare i farmaci ed il regime impiegato. Questa finestra e la successiva devono essere ripetute tante volte quante sono le N linee di terapia ricevute, indicando la N linea a cui ci si riferisce (1^, 2^, ecc.)

Approcci terapeutici impiegati (possibili selezioni multiple)	☐ Bicalutamide (Casodex) ad alte dosi ☐ Switch da bicalutamide a flutamide () ☐ Switch da flutamide a bicalutamide ☐ Sospensione di anti-androgeni ☐ DES o altro estrogeno ☐ Estramustina (Estracyt) ☐ Corticosteroidi ☐ Docetaxel (Taxotere) ☐ Cabazitaxel (Jevtana) ☐ Mitoxantrone (Novantrone) ☐ Abiraterone (Zytiga) ☐ Enzalutamide (Xtandi) ☐ Sipuleucel-T ☐ Radio-223 dicloruro ☐ Altro: specificare
Data d'inizio N^ linea (prima dispensazione)	.././....
Data fine N^ linea (ultima dispensazione)	.././....
Migliore risposta ottenuta a trattamento N^ linea	☐ Risposta completa ☐ Risposta parziale ☐ Stabilità ☐ Progressione ☐ Non valutato
Causa fine trattamento N^ linea (possibili selezioni multiple)	☐ Progressione biochimica ☐ Progressione radiologica ☐ Progressione sintomatica o clinica ☐ Tossicità ☐ Causa non dipendente dal farmaco ☐ Fine regolare del trattamento

Caratteristiche del paziente e aspetti rilevanti all'eleggibilità	
Estensione di malattia ossea (numero di lesioni scheletriche)	☐ <6 metastasi ☐ 6-20metastasi ☐ >20 metastasi ☐ Superscan
Sintomatologia (*) (misurato con la domanda 3 del Brief Pain Inventory - Short Form: punteggio variabile da 0 a 10 per la descrizione dell'episodio di dolore più intenso delle ultime 24 ore)	☐ Asintomatico (0-1) ☐ Lievemente sintomatico (2-3) ☐ Francamente sintomatico (≥4)
Paziente senza metastasi viscerali e per il quale la chemioterapia non è clinicamente indicata	☐ SI ☐ NO
Si conferma che durante il trattamento con Xofigo il paziente non riceverà un trattamento concomitante con Chemioterapia antitumorale, abiraterone o enzalutamide	☐ SI ☐ NO
Il paziente sta ricevendo terapia con difosfonati (ac.zoledronico) o inibitori di RANKL (denosumab)	☐ SI (difosfonati) ☐ SI (inibitori di RANKL) ☐ NO
Performance status secondo la scala ECOG	☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
Funzionalità epatica (si raccomanda di prendere visione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto)	☐ Normale ☐ Compromessa
Anamnesi positiva per malattie cardiovascolari (es. ipertensione arteriosa)	☐ SI ☐ NO
Solo se l'anamnesi per malattie cardiovascolari è positiva, indicare:	
Indicare la patologia cardiovascolare (possibili selezioni multiple) (si raccomanda di prendere visione del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto)	☐ Ipertensione arteriosa ☐ Cardiopatia ischemica ☐ Scompenso cardiaco ☐ Sindrome del QT lungo ☐ QTcF > 470 msec ☐ Altri disturbi del ritmo ☐ Eventi tromboembolici ☐ Altro (indicare):
Il paziente è affetto da malattia infiammatoria cronica (Malattia di Crohn o colite ulcerosa)	☐ SI ☐ NO
Paziente già in trattamento con radio-223 dicloruro per questa indicazione e in accordo	☐ SI ☐ NO

con i criteri AIFA (DM 8/5/2003)	
Se risposto SI alla domanda precedente	
Data della prima somministrazione di radio-223 dicloruro	
Numero di confezioni già ricevute dal paziente	