

RADIO-223 NEL TRATTAMENTO
DEL CARCINOMA DELLA
PROSTATA METASTATICO
RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE
(MCRPC): RISULTATI DI UNA
VALUTAZIONE DI HEALTH
TECHNOLOGY ASSESSMENT

AUTHORS' AFFILIATIONS

Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Anna Maria Ferriero

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Dario Sacchini

Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Romano Danesi

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Farmacologia Clinica, Università degli studi di Pisa

Giuseppe De Vincentis

Dipartimento di Medicina Nucleare, Policlinico Umberto I°, Roma

Stefano Fanti

Dipartimento di Medicina Nucleare - Policlinico Sant'Orsola - Malpighi, Bologna

Giuseppe Procopio

Dipartimento di Oncologia Medica Genitourinaria, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Marcello Tucci

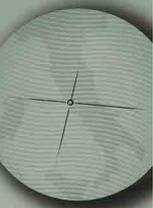
Dipartimento di Oncologia Medica, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

Umberto Ricardi

Dipartimento di Oncologia - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Davide Croce, Umberto Restelli

Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale,
Università Carlo Cattaneo - LIUC, Castellanza (VA)
School of Public Health, Faculty of Health Sciences,
University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa



RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano tutti gli external experts e i partecipanti agli advisory boards per il contributo fornito alla realizzazione del report.

Pietro Ghedini

Dipartimento di Medicina Nucleare, Policlinico Sant'Orsola - Malpighi, Bologna

Viviana Frantellizzi

Dipartimento di Medicina Nucleare, Policlinico Umberto I°, Roma

Stefano Carrino

Unità Operativa Complessa Farmacia Monaldi, Azienda Ospedaliera Dei Colli, Napoli

Cecilia Giron

Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova

Aldo Franco De Rose

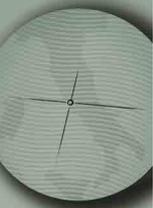
Clinica Urologica, Ospedale San Martino, Genova

Giovanni Camera

Europa Uomo Onlus, Milano

Indice

| | | |
|---|--|----|
| | INTRODUZIONE | |
| | LA VALUTAZIONE DI RADIO-223 DICLORURO NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA METASTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (mCRPC): REPORT DI HTA | |
| | <i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti</i> | 1 |
| 1 | CAPITOLO 1 | |
| | EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN ITALIA | |
| | <i>Anna Maria Ferriero, Flavia Kheiraoui, Marcello Tucci, Giuseppe Procopio, Carlo Favaretti</i> | 3 |
| 2 | CAPITOLO 2 | |
| | IL CARCINOMA DELLA PROSTATA METASTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (mCRPC): ASPETTI CLINICI E TERAPEUTICI | |
| | <i>Marcello Tucci, Giuseppe Procopio, Umberto Ricardi, Romano Danesi, Umberto Restelli, Davide Croce</i> | 9 |
| 3 | CAPITOLO 3 | |
| | RADIO-223 NEL TRATTAMENTO DEL mCRPC: PROFILO DI EFFICACIA E SICUREZZA | |
| | <i>Giuseppe Procopio, Umberto Ricardi, Marcello Tucci, Romano Danesi</i> | 29 |
| 4 | CAPITOLO 4 | |
| | IMPATTO ORGANIZZATIVO DI RADIO-223 NEL TRATTAMENTO DEL mCRPC | |
| | <i>Stefano Fanti, Giuseppe De Vincentis, Umberto Ricardi, Marcello Tucci, Giuseppe Procopio, Carlo Favaretti</i> | 40 |
| 5 | CAPITOLO 5 | |
| | IMPATTO ECONOMICO DI RADIO-223 NEL TRATTAMENTO DEL TUMORE DELLA PROSTATA METASTATICO RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE (mCRPC) | |
| | <i>Umberto Restelli, Marcello Tucci, Davide Croce</i> | 49 |
| 6 | CAPITOLO 6 | |
| | ANALISI ETICA NELLA VALUTAZIONE HTA DI RADIO-223 NEL TRATTAMENTO DEL mCRPC | |
| | <i>Dario Sacchini</i> | 62 |
| | APPENDICE | |
| | IL PUNTO DI VISTA DELL'ASSOCIAZIONE DEI PAZIENTI | 70 |
| 7 | CAPITOLO 7 | |
| | ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE | |
| | <i>Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui</i> | 71 |



QIIPH - 2016, VOLUME 5, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

La valutazione di radio-223 dicloruro nel trattamento del carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC): report di HTA

Flavia Kheiraoui¹, Carlo Favaretti¹

¹ Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'Health Technology Assessment (HTA) ha il compito ormai universalmente consolidato di definire, tramite un approccio multidisciplinare, l'impatto clinico, economico, organizzativo, etico e sociale dell'introduzione, dell'implementazione o della dismissione di una specifica tecnologia. La definizione del valore di una tecnologia sanitaria risulta sempre più un'attività cruciale che consente un migliore utilizzo delle risorse disponibili e una consapevole programmazione degli interventi necessari ad una corretta gestione della stessa.

L'HTA rappresenta, tenendo in considerazione tutte le proprie peculiarità metodologiche, un processo sistematico e riproducibile di valutazione, in grado di creare un "ponte" tra il mondo scientifico e quello politico-decisionale; i decisori politici richiedono infatti di conoscere le potenzialità, i vantaggi e gli svantaggi dell'utilizzo delle diverse tecnologie sanitarie al fine di poter valutare il beneficio derivante dal loro utilizzo e programmare l'offerta di salute nel rispetto del principio di efficacia ed efficienza, non dimenticando le aspettative del paziente [1,2].

L'oggetto della valutazione è Xofigo, Radio-223 dicloruro (Ra-223), il primo radiofarmaco ad azione specifica sul tessuto osseo in grado di aumentare la sopravvivenza globale dei pazienti con metastasi scheletriche da mCRPC, senza indurre evidenti danni a carico del midollo osseo. Il farmaco si lega al tessuto osseo in accrescimento, come quello neoplastico, emettendo nel tempo particelle radioattive, dette alfa, capaci di determinare una distruzione selettiva delle cellule tumorali. Si tratta quindi di una

novità assoluta nello scenario terapeutico del mCRPC, se consideriamo che, fino ad ora, le terapie disponibili ad azione specifica sull'osso erano farmaci con un ruolo prevalentemente palliativo, volti a controllare la sintomatologia dolorosa e privi di un'attività anti-tumorale vera e propria. Il farmaco è raccomandato dalle principali linee guida italiane e internazionali ed è inoltre l'unico farmaco per il trattamento del mCRPC ad avere ottenuto il punteggio massimo nella valutazione del beneficio clinico dei farmaci oncologici di ESMO (ESMO-MCBS) [3-6].

Il processo della valutazione di HTA oggetto di questo report si è sviluppato attraverso la creazione di un gruppo multidisciplinare che ha analizzato ed elaborato le informazioni disponibili sul nuovo farmaco considerando globalmente l'impatto clinico, economico, organizzativo ed etico correlato alla sua introduzione e al suo utilizzo. L'obiettivo è stato quello di creare una valutazione onnicomprensiva sulla tecnologia che ne consentisse una visione globale in tutte le sue dimensioni. Le caratteristiche legate dell'utilizzo di Radio-223 hanno infatti permesso di toccare diversi punti inerenti alle problematiche cliniche del paziente con mCRPC, al ruolo del farmaco in un scenario terapeutico che è notevolmente mutato nel corso degli ultimi anni, a tutti gli aspetti organizzativi, gestionali e normativi associati all'utilizzo di un radiofarmaco, fino a toccare tematiche legate alla sostenibilità economica e di accesso alle cure, di cruciale importanza nel momento in cui una nuova tecnologia si apre al mercato e viene messa a disposizione dei pazienti.



La valutazione realizzata ha inoltre previsto il coinvolgimento dell'Associazione Pazienti "Europa Uomo", per avere un riscontro immediato della nuova tecnologia da parte dei pazienti. In tal senso, al fine di prendere in considerazione un'ulteriore prospettiva e di provare a dare enfasi al coinvolgimento delle associazioni nei processi decisionali,

viene riportato in appendice il punto di vista dell'associazione in merito alla patologia e alla tecnologia oggetto di indagine.

E' stato redatto infine un capitolo contenente gli elementi chiave per i decisori, per fornire una sintesi dei risultati a supporto delle decisioni operative.

Bibliografia

- [1] Battista RN. Towards a paradigm for technology assessment. In: Peckham M, Smith R, Eds. The scientific basis of health services. London: BMJ Publishing Group, 1996
- [2] Battista RN, Hodge Mj. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. CMAJ 1999;160:1464-7
- [3] Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. Cancer Manag Res. 2013;5:1-14. doi: 10.2147/CMAR.S25537. Epub 2013 Jan 8.
- [4] Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1547-73. doi: 10.1093/annonc/mdv249. Epub 2015 May 30.
- [5] Linee Guida AIOM carcinoma della prostata, disponibile online da: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/ prostata/1,779,1>
- [6] Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77. doi: 10.1093/annonc/mdv222. Epub 2015 Jul 22.



Epidemiologia del carcinoma della prostata in Italia

Anna Maria Ferriero ¹, Flavia Kheiraoui ¹, Marcello Tucci ², Giuseppe Procopio ³, Carlo Favaretti ¹

¹ Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

² Dipartimento di Oncologia Medica – AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

³ Dipartimento di Oncologia Medica Genitourinaria – Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

INTRODUZIONE

Nei Paesi occidentali il carcinoma della prostata è la neoplasia più frequente nella popolazione maschile [1-5]. L'epidemiologia di questo tumore, tuttavia, si è profondamente modificata nell'ultimo decennio in seguito alla diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA), utilizzato come screening opportunistico per la diagnosi precoce di malattia attraverso l'identificazione di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive. Questo ha reso difficile la valutazione di fattori un tempo ritenuti responsabili di aumento del rischio di malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio e alti livelli di androgeni nel sangue [1,2]. È ormai noto, tuttavia, che l'eziologia del carcinoma della prostata è multifattoriale e rappresenta il risultato di una complessa interazione di fattori genetici e ambientali. Fattori di rischio per questa neoplasia sono età, etnia (la razza nera è più a rischio per i più elevati livelli circolanti di androgeni, di DHT e di 5-alfa reduttasi), fattori ormonali (elevati livelli circolanti di testosterone e di IGF-1) e stili di vita (dieta ipercalorica e ricca di grassi). In aggiunta a questi, anche la familiarità aumenta la probabilità di insorgenza della malattia; si stima, infatti, che il rischio sia almeno raddoppiato nel caso di un familiare di primo grado affetto da questa neoplasia e sia da 5 a 11 volte superiore se risultano affetti due o più parenti di primo grado. Le forme prettamente ereditarie, tuttavia, rappresentano solo una piccola parte (9%) di tutti i casi e vengono solitamente diagnosticate più precocemente rispetto alle forme sporadiche; queste ultime

rappresentano infatti il 43% dei casi nella popolazione con età inferiore ai 55 anni. Da un punto di vista eziopatogenetico, inoltre, oggi si tende a dare maggiore importanza alla ridotta esposizione a possibili fattori protettivi come le vitamine C e D, gli oligoelementi e gli antiossidanti, sebbene le evidenze scientifiche attualmente disponibili non permettano di formulare raccomandazioni specifiche circa i cambiamenti nello stile di vita per ridurre il rischio di malattia [2].

INCIDENZA, PREVALENZA, MORTALITA' E SOPRAVVIVENZA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN ITALIA

Incidenza

In Italia, il carcinoma della prostata rappresenta il tumore diagnosticato più frequentemente nell'uomo e il terzo in tutta la popolazione (Tabella 1). La frequenza, inoltre, cambia in rapporto alle fasce d'età e, a partire dai 50 anni, esso rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati (Tabella 2) [1,2].

Negli ultimi decenni l'incidenza del carcinoma della prostata ha mostrato un costante trend in crescita, particolarmente intorno agli anni 2000, in concomitanza con la maggiore diffusione del test del PSA per la diagnosi precoce. A partire dal 2003 il trend di incidenza si è moderatamente attenuato (Figura 1) e nel 2015 si stima che i nuovi casi siano 35.000 [1,2].

Come per altre neoplasie, inoltre, esiste un gradiente Nord-Sud del tasso di incidenza; rispetto alle Regioni del Nord Italia, quelle del Centro e



TABELLA 1

| PRIMI CINQUE TUMORI PIÙ FREQUENTEMENTE DIAGNOSTICATI E PROPORZIONE SUL TOTALE DEI TUMORI PER GENERE. POOL AIRTUM 2007-2011 | | | |
|--|-------------------|-----------------------|----------------------|
| RANGO | MASCHI | FEMMINE | TUTTA LA POPOLAZIONE |
| 1° | Prostata (20%) | Mammella (29%) | Mammella (14%) |
| 2° | Polmone (15%) | Colon-retto (13%) | Colon-retto (13%) |
| 3° | Colon-retto (14%) | Polmone (6%) | Prostata (11%) |
| 4° | Vescica (11%) | Tiroide (5%) | Polmone (11%) |
| 5° | Stomaco (5%) | Corpo dell'utero (5%) | Vescica (7%) |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

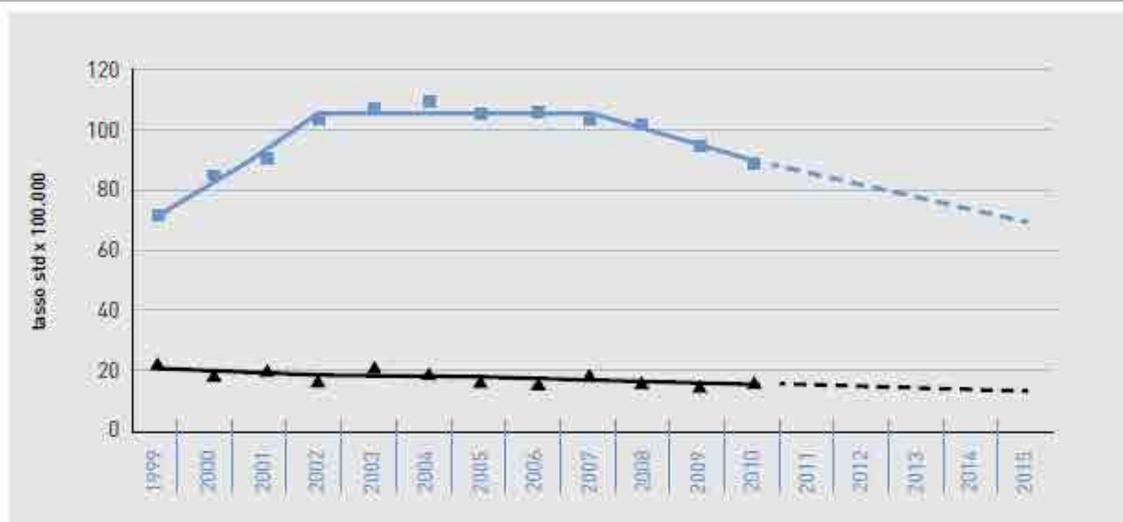
TABELLA 2

| PRIMI CINQUE TUMORI MASCHILI IN TERMINI DI FREQUENZA E PROPORZIONE SUL TOTALE DEI TUMORI INCIDENTI PER FASCIA DI ETÀ. POOL AIRTUM 2007-2011 | | | |
|---|--------------------------|----------------------------------|-------------------|
| RANGO | 0-49 ANNI | 50-69 ANNI | ≥ 70 ANNI |
| 1° | Testicolo (12%) | Prostata (22%) | Prostata (20%) |
| 2° | Cute (melanomi) (9%) | Polmone (15%) | Polmone (17%) |
| 3° | Linfoma non-Hodgkin (9%) | Colon-retto (14%) | Colon-retto (14%) |
| 4° | Colon-retto (8%) | Vescica (10%) | Vescica (12%) |
| 5° | Tiroide (7%) | Vie aerodigestive superiori (5%) | Stomaco (5%) |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

FIGURA 1

INCIDENZA (■) E MORTALITÀ (▲) DEL TUMORE DELLA PROSTATA. TREND 1999-2015



Tratta da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

quelle del Sud mostrano, rispettivamente, un meno 20% e un meno 33% (Tabella 3). Questa differenza è dovuta molto probabilmente alla diversa diffusione delle forme di screening opportunistico nelle diverse zone del Paese [1,2].

La maggior parte (92%) delle diagnosi di carcinoma della prostata, infine, viene effettuata in una fase di malattia localizzata o localmente avanzata. Il 4%, invece, delle nuove diagnosi avviene dopo che la malattia ha invaso

TABELLA 3

| TASSI DI INCIDENZA STANDARDIZZATI DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN ITALIA PER AREA GEOGRAFICA. AIRTUM 2007-2011 | | |
|---|-----------|------------------|
| AREA GEOGRAFICA | INCIDENZA | |
| | % | 100.000 ABITANTI |
| Nord | 0,10% | 99,8 |
| Centro | 0,08% | 79,8 |
| Sud/Isole | 0,07% | 66,8 |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

TABELLA 4

| PREVALENZA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN ITALIA PER AREA GEOGRAFIA | | |
|--|-----------|------------------|
| AREA GEOGRAFICA | INCIDENZA | |
| | % | 100.000 ABITANTI |
| Nord-Ovest | 1,43 | 1.428 |
| Nord-Est | 1,40 | 1.395 |
| Centro | 1,02 | 1.015 |
| Sud | 0,59 | 588 |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

organi o tessuti a distanza, con principale coinvolgimento del tessuto osseo, mentre del restante 4% non è nota la sede [3].

Prevalenza

Nel 2015, è stato stimato che in Italia gli uomini con pregressa diagnosi di carcinoma della prostata fossero 398.000, rappresentando il 26% di tutti i tumori maschili. Delle diagnosi, il 55% è stato formulato da meno di 5 anni, il 14% da più di 10. La prevalenza di malattia aumenta con l'età, ed è pari a 6,8% (6.811 casi ogni 100.000 abitanti) nella popolazione ultra-sessantacinquenne [1]. Esiste, inoltre, un gradiente Nord-Sud del Paese, con maggiore prevalenza al Nord rispetto al Centro e al Sud (Tabella 4); rappresentando la prevalenza un effetto combinato di incidenza e mortalità, questo gradiente geografico rispecchia quanto già osservato per il dato relativo all'incidenza [1,2].

Mortalità

Secondo i dati ISTAT, nel 2012 in Italia si sono osservati 7.282 decessi per tumore della prostata [1]. È necessario sottolineare, tuttavia, che date le comorbidità presenti

solitamente nelle persone anziane, è difficile distinguere i decessi per tumore della prostata da quelli avvenuti in pazienti con tumore della prostata [1,2]. In considerazione, inoltre, della diversa aggressività delle varie forme tumorali, il cancro della prostata, pur essendo il più frequente nella popolazione maschile, si trova al terzo posto per tasso di mortalità (Tabella 5), nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi di almeno 70 anni (Tabella 6). La mortalità per carcinoma della prostata, comunque, è in costante moderata diminuzione (-2,3% per anno) da oltre un ventennio (Figura 1) [1].

A differenza, infine, del dato relativo a incidenza e prevalenza, non si osservano sostanziali differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 17 decessi ogni 100.000 abitanti/anno. Ciò è, con ogni probabilità, legato alla quota di sovra-diagnosi che si osserva nel Nord Italia, dovuta a una maggiore diffusione del dosaggio del PSA come screening spontaneo (Tabella 7) [1].

Sopravvivenza

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma della prostata è pari al 91% a 5 anni ed è notevolmente aumentata negli ultimi

TABELLA 5

| PRIME CINQUE CAUSE DI MORTE PER TUMORE E PROPORZIONE SUL TOTALE DEI DECESSI ONCOLOGICI. POOL AIRTUM 2007-2011 | | | |
|---|-------------------|-------------------|----------------------|
| RANGO | MASCHI | FEMMINE | TUTTA LA POPOLAZIONE |
| 1° | Polmone (26%) | Mammella (17%) | Polmone (20%) |
| 2° | Colon-retto (10%) | Colon-retto (12%) | Colon-retto (11%) |
| 3° | Prostata (8%) | Polmone (11%) | Mammella (7%) |
| 4° | Fegato (7%) | Pancreas (7%) | Stomaco (6%) |
| 5° | Stomaco (6%) | Stomaco (6%) | Pancreas (6%) |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

TABELLA 6

| PRIME CINQUE CAUSE DI MORTE ONCOLOGICA NEI MASCHI E PROPORZIONE SUL TOTALE DEI DECESSI PER TUMORE PER FASCIA DI ETÀ. POOL AIRTUM 2007-2011 | | | |
|--|-------------------------------|-------------------|-------------------|
| RANGO | 0-49 ANNI | 50-69 ANNI | ≥ 70 ANNI |
| 1° | Polmone (15%) | Polmone (30%) | Polmone (27%) |
| 2° | Sistema Nervoso Centrale (9%) | Colon-retto (10%) | Colon-retto (10%) |
| 3° | Colon-retto (8%) | Fegato (8%) | Prostata (8%) |
| 4° | Leucemie (7%) | Pancreas (6%) | Fegato (7%) |
| 5° | Stomaco (6%) | Stomaco (6%) | Stomaco (6%) |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

TABELLA 7

| TASSI DI MORTALITÀ STANDARDIZZATI DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA IN ITALIA PER AREA GEOGRAFICA. AIRTUM 2007-2011 | | |
|--|-----------|------------------|
| AREA GEOGRAFICA | INCIDENZA | |
| | % | 100.000 ABITANTI |
| Nord | 0,016% | 16,6 |
| Centro | 0,016% | 16,6 |
| Sud/Isole | 0,017% | 17,6 |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

TABELLA 8

| SOPRAVVIVENZA (%) RELATIVA PER CARCINOMA DELLA PROSTATA 5 ANNI DOPO LA DIAGNOSI | |
|---|-------------------|
| PERIODO DI RIFERIMENTO | SOPRAVVIVENZA (%) |
| 1990-1992 | 62 |
| 1993-1995 | 70 |
| 1996-1998 | 79 |
| 1999-2001 | 85 |
| 2002-2004 | 89 |
| 2005-2007 | 91 |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

TABELLA 9

SOPRAVVIVENZA (%) RELATIVA STANDARDIZZATA PER ETÀ PER CARCINOMA DELLA PROSTATA 5 ANNI DOPO LA DIAGNOSI PER AREA GEOGRAFICA (PERIODO DI INCIDENZA 2000-2004, AIRTUM POOL)

| AREA GEOGRAFICA | SOPRAVVIVENZA (%) |
|-----------------|-------------------|
| Nord-Ovest | 91 |
| Nord-Est | 89 |
| Centro | 85 |
| Sud | 78 |

Modificata da: AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015 [1]

decenni (Tabella 8); l'aspettativa di vita, inoltre, si mantiene stabile per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni. Questo considerevole aumento dell'aspettativa di vita dei pazienti affetti da carcinoma della prostata è principalmente dovuto alla diffusione dello screening spontaneo che, permettendo di individuare la malattia in una fase precoce, offre maggiori opportunità di trattamento. Tuttavia, la disomogenea diffusione del dosaggio del PSA sul territorio nazionale, di cui si è già parlato, rende ragione del gradiente Nord-Sud osservato in riferimento alla la sopravvivenza per carcinoma della prostata nel nostro Paese (Tabella 9) [1,2].

IL CARCINOMA DELLA PROSTATA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE IN ITALIA

Il carcinoma della prostata resistente alla castrazione (CRPC) viene definito come "progressione di malattia, in presenza di valori di testosterone da castrazione, dopo che la terapia androgeno deprivativa con LH-RH analoghi sia stata convertita in blocco androgenico totale (BAT) con insuccesso, o dopo che il BAT sia stato convertito in mono terapia androgeno-deprivativa per sospensione degli antiandrogeni (withdrawal)" [1,2].

Questo stato di malattia racchiude un gruppo di pazienti molto eterogeneo, sia da un punto di vista clinico che biologico, e si stima che si sviluppi in una percentuale di soggetti che va dal 10% al 20% entro 5 anni dalla diagnosi. Al momento della diagnosi di CRPC, inoltre, più dell'80% dei pazienti mostra metastasi ossee;

dei pazienti non metastatici alla diagnosi, tuttavia, circa un terzo progredirà verso forme metastatiche nei due anni successivi. Secondo gli ultimi dati a disposizione, la sopravvivenza mediana attesa dei pazienti affetti da mCRPC è notevolmente aumentata nel corso degli ultimi anni, passando da circa 10 a oltre 30 mesi e ciò è sostanzialmente imputabile ai nuovi farmaci a disposizione [5]. I dati epidemiologici riferiti al CRPC, tuttavia, sono da considerarsi con cautela a causa della variabilità della definizione usata in passato per l'identificazione di questa condizione [2]. Lo studio di Carteni e Pappagallo del 2011, sulla base dei dati IMS Onco3, ha provato a quantificare il problema in Italia. In base alle stime effettuate, su un totale di 40.233 casi prevalenti stimati con malattia metastatica (mCP), i pazienti con CRPC metastatico (mCRPC) in corso di trattamento di prima linea con chemioterapia (assumendo che in questa fase di malattia venga comunemente preso in considerazione il trattamento chemioterapico) erano 4.902, di cui 4.167 in trattamento con docetaxel. E' stato stimato, inoltre, che i pazienti in trattamento chemioterapico di seconda linea, dopo fallimento della prima linea, fossero 2.417 (Tabella 10) [3].

I dati IMS Oncoview aggiornati al primo trimestre del 2016 (Q1-2016) mostrano una crescita della numerosità della popolazione metastatica e pertanto si possono oggi stimare circa 6.497 soggetti in trattamento di prima linea per la malattia avanzata, di cui 5.794 in trattamento con Docetaxel e Abiraterone.

TABELLA 10

 STIME (IN PROSPETTIVA 2012) DEI PAZIENTI TRATTATI CON CHEMIOTERAPIA (CT) DI 1^a LINEA E CANDIDABILI A UNA CT DI 2^a LINEA, PER REGIONE

| REGIONE ITALIANA | PAZIENTI CON MCP (STADIO M1) | PAZIENTI mCRPC TRATTATI CON CT IN 1 ^a LINEA | PAZIENTI TRATTATI CON DOCETAXEL IN 1 ^a LINEA | ELEGGIBILI A CT DI 2 ^a LINEA DOPO 1 ^a LINEA CON DOCETAXEL |
|-----------------------|------------------------------|--|---|---|
| Piemonte | 3.227 - 4.034 | 392 | 333 | 193 |
| Valle d'Aosta | 123 - 154 | 14 | 11 | 7 |
| Lombardia | 4.609 - 5.761 | 805 | 684 | 397 |
| Liguria | 1.173 - 1.466 | 156 | 132 | 77 |
| Trentino Alto Adige | 675 - 844 | 81 | 69 | 40 |
| Trento | 363 - 465 | 47 | 40 | 23 |
| Bolzano | 275 - 382 | 34 | 29 | 17 |
| Veneto | 2.363 - 2.954 | 399 | 339 | 197 |
| Friuli Venezia Giulia | 789 - 986 | 108 | 92 | 53 |
| Emilia Romagna | 2.638 - 3.298 | 372 | 316 | 183 |
| Toscana | 2.482 - 3.103 | 325 | 276 | 160 |
| Umbria | 626 - 783 | 74 | 63 | 37 |
| Marche | 990 - 1.237 | 128 | 109 | 63 |
| Lazio | 3.301 - 4.127 | 453 | 385 | 223 |
| Abruzzo | 855 - 1.069 | 108 | 92 | 53 |
| Basilicata | 349 - 436 | 47 | 40 | 23 |
| Sicilia | 3.001 - 3.751 | 379 | 322 | 187 |
| Molise | 196 - 246 | 34 | 29 | 17 |
| Sardegna | 920 - 1.150 | 142 | 121 | 70 |
| Campania | 2.745 - 3.432 | 412 | 351 | 203 |
| Puglia | 2.216 - 2.771 | 311 | 264 | 153 |
| Calabria | 1.106 - 1.382 | 162 | 138 | 80 |
| ITALIA | 34.387 - 42.984 | 4.902 | 4.167 | 2.417 |

Tratta da: Carteni G, Pappagallo G. Carcinoma della prostata resistente alla castrazione in italia: un unmet medical need in via di risoluzione? IJPH - Year 9, Volume 8, Number 3, Suppl. 4, 2011 [3]

Bibliografia

- [1] AIOM. CCM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Disponibile online su: http://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf
- [2] AIOM. Linee Guida Carcinoma della Prostata. Edizione 2015. Disponibile online su: [http://www.aiom.it/Common/Download.asp?file=/Site\\$/files/doc/lg/2015_lg_aiom_prostata.pdf](http://www.aiom.it/Common/Download.asp?file=/Site$/files/doc/lg/2015_lg_aiom_prostata.pdf)
- [3] Carteni G, Pappagallo G. Carcinoma della prostata resistente alla castrazione in italia: un unmet medical need in via di risoluzione? IJPH - Year 9, Volume 8, Number 3, Suppl. 4, 2011
- [4] Broder MS, Gutierrez B, Cherepanov D, Linhares Y. Burden of skeletal-related events in prostate cancer: unmet need in pain improvement. Support Care Cancer (2015) 23:237-247.
- [5] Chaumard-Billotey N, Chabaud S, Jane Boyle H et al. Impact of new drugs in the median overall survival of patients with metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 31, 2013 (suppl; abstr e16096)

Il carcinoma della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC): aspetti clinici e terapeutici

Marcello Tucci¹, Giuseppe Procopio², Umberto Ricardi³, Romano Danesi⁴,
Umberto Restelli⁵, Davide Croce⁶

¹ Dipartimento di Oncologia Medica – AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

² Dipartimento di Oncologia Medica Genitourinaria – Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

³ Dipartimento di Oncologia - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Farmacologia Clinica, Università degli studi di Pisa

⁵ Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale (CREMS), LIUC - Università Cattaneo, Castellanza (VA), Italy

⁶ School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

IL CARCINOMA DELLA PROSTATA RESISTENTE ALLA CASTRAZIONE

Aspetti clinici del CRPC

Come già accennato nel capitolo precedente, il carcinoma della prostata resistente alla castrazione (CRPC) costituisce una patologia piuttosto eterogenea, dal punto di vista clinico e biologico, che può essere caratterizzata dalla presenza di malattia localmente avanzata e/o metastatica, asintomatica o sintomatica, che progredisce al trattamento con terapia di deprivazione androgenica [1].

Circa il 10-20% dei pazienti con tumore della prostata sviluppa questa condizione entro 5 anni dalla diagnosi; circa l'80% dei pazienti con CRPC presenta metastasi ossee [1]. Il CRPC rappresenta uno stadio della malattia in cui il PSA tende progressivamente ad aumentare, a prescindere dall'evidenza radiologica di localizzazioni secondarie di malattia. Il mCRPC è caratterizzato da metastasi clinicamente evidenti, non è guaribile ed è associato a una ridotta sopravvivenza [2].

I criteri che identificano la presenza di CRPC sono:

- Livelli di testosterone sierici di castrazione (testosterone < 50ng/dL

o < 1,7 nmol/L).

- Due aumenti consecutivi dei livelli di PSA in test eseguiti a tre o più settimane di distanza, con incrementi del 50 % rispetto al nadir in due determinazioni consecutive, con un PSA > 2ng/ml [3].
- Progressione del PSA nonostante terapia di deprivazione androgenica e seconda manipolazione [4].

Il pathway del recettore androgenico (AR) resta un attore fondamentale della progressione di malattia dalla fase ormonosensibile alla fase di CRPC. Oggi sappiamo che le cellule di tumore della prostata sono in grado di adattarsi ad un microambiente caratterizzato dai bassi livelli di androgeni indotti dalla terapia di deprivazione androgenica diventando esse stesse capaci di produrre androgeni o mutando la conformazione del recettore (amplificazione, ipersensibilizzazione al ligando, overespressione, varianti splicing dell'AR) in modo che esso abbia necessità di una minor quantità di androgeni o che non ne abbiano affatto [5,6]. La progressione a CRPC può avvenire anche per via AR-indipendente mediante pathways di sopravvivenza cellulare come per esempio la mutazione di geni come PTEN e p53, che svincolano la cellula neoplastica dal controllo androgenico.



LE METASTASI OSSEE NEL CRPC

Meccanismi di sviluppo delle metastasi ossee

L'osso sano è un tessuto soggetto a continuo rinnovamento attraverso il processo di rimodellamento osseo responsabile della sostituzione del tessuto scheletrico vecchio con osso nuovo maggiormente elastico e competente. Il processo di rimodellamento fisiologico è il risultato dell'equilibrio continuo tra riassorbimento osseo, mediato dagli osteoclasti, e formazione ossea, mediata dagli osteoblasti. Lo sviluppo di metastasi ossee è un evento complesso caratterizzato dall'interazione tra le cellule tumorali e il microambiente osseo. Tale interazione è in grado di interferire pesantemente con il processo di rimodellamento osseo fisiologico, con conseguente formazione di aree di riassorbimento osseo o di più o meno marcata neoapposizione.

Da una parte ci sono le cellule tumorali che, in seguito all'attecchimento a livello scheletrico, possono produrre o favorire la produzione di fattori di crescita e citochine in grado di interferire con l'attività di osteoclasti ed osteoblasti; dall'altra parte ci sono le cellule dell'osso che inducono la liberazione dalla matrice ossea di fattori di crescita in grado di stimolare le cellule neoplastiche.

Lo sviluppo di metastasi ossee è un processo multi-step non del tutto definito; il trattamento antiandrogenico induce un alto turnover osseo, condizione predisponente per la disseminazione delle cellule tumorali [7]. In modelli animali, vi è evidenza di homing delle cellule di tumore della prostata in nicchie ricche in osteoblasti [8]. Sebbene le metastasi ossee da tumore prostatico siano nella maggior parte dei casi caratterizzate da un'abnorme reazione osteoblastica, recentemente è stata dimostrata una ampia eterogeneità delle lesioni, con presenza sincrona di aree di osteolisi ed aree di neoapposizione ossea [9]. 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 piastrinico [10]. 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 [10]. L'estensione della malattia ossea nel tumore della prostata è spesso caratterizzata dal dolore, che rappresenta a sua volta un fattore prognostico.

L'impatto del dolore è stato valutato su 599 pazienti in tre studi prospettici del Cancer and Leukemia Group B (CALGB); tutti questi pazienti presentavano un CRPC in progressione, un performance status (PS) secondo ECOG tra 0 e 2 e un'adeguata funzionalità epatica e renale. Per tutti è stato valutato il dolore attraverso un apposito questionario: il Brief Pain Inventory – BPI.

I risultati hanno mostrato come il valore medio del dolore espresso dai pazienti sia stato 17; il 38% di essi utilizzava degli oppioidi al basale. La sopravvivenza mediana era di 17,6 e di 10,2 mesi rispettivamente nei pazienti con basso (<17) e alto (≥17) pain score. Anche la progression-free survival (PFS) era influenzata in modo significativo dal dolore. Quando il dolore veniva posto a confronto con altri fattori prognostici come il Gleason score, l'uso di oppioidi, l'anemia, il valore della fosfatasi alcalina e del PSA, manteneva il suo ruolo di fattore prognostico indipendente, così come l'uso di oppioidi al basale. Questo studio conferma quindi che la popolazione sintomatica costituisce un gruppo a prognosi sfavorevole [11].

Inoltre, pazienti con mCRPC e un elevato numero di sedi ossee (>5) presentano PFS e OS inferiori rispetto a pazienti con un numero di sedi ossee inferiori a 5 (HR 2,0; 95% CI: 1,7–2,4) [12].

Diagnosi delle metastasi ossee

La diagnosi precoce di metastasi ossee e la definizione della loro estensione può migliorare la prognosi del paziente e aiutare il medico a prevenire le complicanze associate alla rarefazione ossea [2]. Storicamente, la radiologia convenzionale è la prima modalità utilizzata per studiare l'osso e individuare la presenza

di metastasi, sebbene sia caratterizzata da una scarsa sensibilità. La Tomografia computerizzata (TC) ha consentito di ottenere immagini di qualità superiore, acquisendo maggiori dettagli sull'architettura ossea. La tecnica più sensibile fin dai primi stadi di sviluppo della metastasi è però la risonanza magnetica nucleare (RMN), sia nelle sequenze morfologiche convenzionali che attraverso studi funzionali quali l'imaging diffusion-weighted (DWI), capace di valutare la diffusione dell'acqua, che viene ostacolata quando il tessuto sano viene sostituito da tessuto neoplastico ipercellulato [13].

Lo strumento standard per la diagnosi delle metastasi ossee in pazienti con mCRPC è la scintigrafia ossea "total body" con tecnezio (Bone scan), [2] che risulta particolarmente utile al momento della diagnosi per la stadiazione nei pazienti con PSA > 20 ng/ml o Gleason score \geq 8. E' relativamente poco costosa e abbastanza sensibile. Uno studio che ha analizzato 633 pazienti retrospettivamente e 186 prospettivamente ha dimostrato che livelli di PSA < 20 e Gleason < 8 avevano un valore predittivo negativo del 100% nell'individuazione delle metastasi ossee attraverso la scintigrafia [14].

E' tuttavia una metodica poco specifica, poichè non è in grado di rilevare aree in cui non vi sia deposito di calcio, e viceversa individua numerosi falsi positivi quali i traumi o le lesioni benigne ipercalcifiche.

Nonostante i costi superiori, la PET costituisce una metodica efficace per esaminare l'intero organismo e correlare il dato funzionale al dato morfologico, combinandola con l'indagine TC. Attualmente, sono disponibili diversi radiofarmaci per l'imaging PET: il 18F-Fluoride, come il tecnezio, viene rapidamente captato dall'osso ed ha una maggior sensibilità rispetto alla scintigrafia ossea con tecnezio. Il 18F/11C-colina è substrato del metabolismo fosfolipidico (che risulta accelerato nel tumore della prostata), e ha fornito risultati incoraggianti nell'individuare recidive precoci della malattia (per valori di PSA 1 ng/ml) e infiltrazioni del midollo osseo; è meno sensibile del 18F-Fluoride nell'individuare malattia ossea, ma possiede una maggior specificità [15]. La PET con 18F-FDG (fluorodesossiglucosio) è capace di evidenziare le lesioni osteolitiche; la sensibilità non è elevata, e l'utilizzo di questa indagine trova spazio nei casi di malattia ad istologia aggressiva o poco differenziata [16]. Lo sviluppo di nuovi traccianti, quali il

68Ga-PSMA, potrebbe portare a nuovi vantaggi nella diagnosi di malattia metastatica nel tumore della prostata: questa metodica è caratterizzata da una maggior sensibilità, anche a livelli bassi di PSA, in presenza di localizzazioni linfonodali di piccole dimensioni e metastasi epatiche. Inoltre, la capacità di rilevare malattia ossea con il 68Ga-PSMA è del 37% [17,18] rispetto al 32,1% per la PET/CT con colina [19]. Nonostante le interessanti possibilità, le nuove metodiche diagnostiche non sono ancora parte integrante della comune pratica clinica e pertanto le linee guida internazionali indicano ancora la scintigrafia ossea come l'esame di scelta in questi pazienti [3].

Dal punto di vista biochimico, i marcatori del turnover osseo sono significativamente più elevati in pazienti che presentano lesioni ossee [2]. Per esempio, una concentrazione elevata del marcatore fosfatasi alcalina (ALP) può indicare la presenza di metastasi ossee nel 70% dei casi [2]; altri biomarkers, quali il CTX (telopeptide C terminale del collagene), NTX e l'osteocalcina, possono essere correlati all'attività osteoclastica o osteoblastica, ma sono necessari ulteriori studi per determinare la possibilità di utilizzare questi parametri a fini diagnostici e/o nel monitoraggio della risposta clinica ai diversi trattamenti disponibili.

OUTCOMES PRINCIPALI ASSOCIATI ALLE METASTASI OSSEE

Lo sviluppo di metastasi ossee ha un ruolo centrale nell'evoluzione della malattia, con un impatto significativo in termini di prognosi, di sopravvivenza, di qualità della vita e di costi sanitari. Se pensiamo inoltre che circa 8 uomini su 10 con carcinoma della prostata in fase avanzata possono sviluppare metastasi ossee si intuisce facilmente come questo evento sia associato ad un significativo burden di malattia [10,20,21].

Morbilità associata alle metastasi ossee e dolore

Le metastasi ossee così come l'esposizione prolungata alle terapie ormonali possono intervenire sul riassorbimento osseo, riducendo la capacità di carico e comportando la conseguente perdita dell'integrità scheletrica. Tutto ciò può determinare dolore e rischio di fratture patologiche, compressione del

FIGURA 1

PRINCIPALI OUTCOMES ASSOCIATI ALLE METASTASI OSSEE NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Bone Metastases are Associated with Adverse Patient Outcomes



1. Weinfurt KP et al. *Ann Oncol.* 2002;13 (suppl 5):180. Abstract 662P. 2. Weinfurt KP et al. *Med Care.* 2004;42:164-175. 3. Saad F et al. *Eur Urol.* 2004;46:731-740. 4. Groot MT et al. *Eur Urol.* 2003;43:226-232. 5. Oefelein MG et al. *J Urol.* 2002;168:1005-1007. 6. Riggs BL, Melton LJ III. *Bone.* 1995;17:505S-511S.

midollo spinale o delle radici nel caso di lesioni vertebrali, con sintomi neurologici molto importanti e infiltrazione del midollo osseo con sostituzione progressiva del tessuto emopoietico ed impatto sulla crasi ematica [10,22]. Le metastasi ossee sono la causa di dolore più comunemente osservata in tutti i tipi di neoplasie [23] in particolare, nel mCRPC. Questo evento ha un impatto notevole sull'assistenza sanitaria, sia per quanto riguarda le cure primarie che le cure ospedaliere. Studi che hanno valutato la prevalenza del dolore osseo nei pazienti con mCRPC hanno evidenziato tassi compresi tra il 45 e l'88% [24-26] al momento della diagnosi, il dolore può essere localizzato a livello dell' articolazione coxo-femorale, femore, bacino, coste, arti superiori, articolazione scapolo-omerale, piede e regione occipitale [24]. Le localizzazioni più frequenti delle lesioni metastatiche sono infatti a livello dello scheletro assile, per quanto anche le localizzazioni alle ossa lunghe non siano così rare. Spesso, se il dolore è particolarmente intenso in un numero limitato di sedi scheletriche e mal controllato con la sola terapia farmacologica, i pazienti vengono sottoposti a radioterapia a fasci esterni come trattamento palliativo [27] del sintomo dolore, utilizzando schemi di ipofrazionamento diversi

(30 Gy/10 frazioni; 20 Gy/5 frazioni; 8 Gy in seduta singola) in relazione allo specifico scenario clinico. Il trattamento radioterapico palliativo antalgico è caratterizzato da buone percentuali di successo sulle sedi responsabili della sintomatologia dolorosa, ma ovviamente non può essere eseguito su un numero eccessivo di foci metastatici.

L'interessamento osseo è responsabile di una serie di complicanze che vanno sotto il nome di eventi scheletrici o skeletal related events (SRE), la cui incidenza cumulativa a 1 e 5 anni nei pazienti con metastasi ossee è rispettivamente del 46% e del 54%. I più frequenti sono la frattura patologica (incidenza 25%), la compressione midollare (8%) o la necessità di terapie aggiuntive come la chirurgia ortopedica (4%) o la radioterapia a fasci esterni (33%). La presenza di fratture e altre complicanze ossee rappresenta un aspetto molto rilevante nei pazienti con mCRPC. In uno studio osservazionale prospettico condotto su 200 pazienti con mCRPC, il 43% dei pazienti aveva sviluppato un evento scheletrico, quale crollo vertebrale (20,5%), fratture (12,5%) e compressione del midollo spinale (10%) [27]. Tutti i pazienti con eventi ossei avevano ricevuto radioterapia, corredata da

buoni risultati palliativi, con la necessità di ricorrere in 13 pazienti ad un intervento di osteo-chirurgia [27]. Un altro studio retrospettivo su 151 pazienti con malattia ossea ha rivelato che, durante il follow-up, nel 29% dei pazienti si era verificato un deficit neurologico agli arti inferiori, quale paraplegia (41%) e paraparesi (59%) [24]. Le fratture vertebrali comportano complicanze cliniche quali dolori al rachide, compressione del midollo spinale, cambiamenti posturali, compromissione funzionale, disabilità e decadimento della qualità della vita [28]. In una casistica retrospettiva di 129 pazienti, con 160 fratture patologiche e sottoposte a trattamento chirurgico, è stato osservato un buon recupero funzionale nell'86,9% dei casi [29].

Pertanto la gestione di questa sede di malattia e delle sue complicanze rappresenta un elemento centrale nel management del paziente con tumore della prostata, soprattutto nella fase di resistenza alla castrazione, fase in cui l'interessamento osseo può essere più esteso e spesso maggiormente sintomatico [1,30,31]. Tuttavia vale la pena anche ricordare che circa il 10 % dei pazienti con carcinoma della prostata presenta metastasi già alla diagnosi [23,24].

Sopravvivenza e mortalità nel mCRPC

Sebbene 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 metastatici che diventano resistenti alla castrazione, la sopravvivenza a 5 anni non supera il 30% [32] con una mediana di sopravvivenza è compresa tra i 21 e i 54 mesi [2]. La mediana di sopravvivenza dei pazienti con mCRPC fino a poco tempo fa era di circa 14 mesi. In particolare, la sopravvivenza mediana si attestava sui 9-13 mesi in presenza di metastasi già evidenti e sui 9-30 mesi nella casistica globale, sia con metastasi note che senza metastasi radiologicamente rilevabili [1]. Precedenti studi hanno identificato alcune variabili prognostiche correlate alla malattia stessa, come il valore di PSA, il PSA-DT, il nadir di PSA, il Gleason score, la presenza di metastasi viscerali, il performance status, il dolore o l'uso di analgesici, i livelli di

emoglobina e di latticodeidrogenasi (LDH) [11,33-37]. Uno studio su 151 pazienti con CRPC ha valutato la sopravvivenza stratificando i pazienti alla diagnosi in base alla scala Extent of Disease (EOD) [24]. La sopravvivenza globale è risultata significativamente più bassa nei pazienti con $EOD \geq 2$ (6 o più metastasi) rispetto ai pazienti con $EOD \leq 1$ (meno di 6 metastasi) (18 mesi vs 31; $p = 0,0001$) [24]. Questi risultati sono stati confermati da un ampio studio di coorte di lunga durata, che ha confrontato 23.087 pazienti con diagnosi di carcinoma della prostata tra il 1999 e il 2007, di cui 569 presentavano metastasi ossee al basale e 2578 avevano sviluppato metastasi ossee durante lo studio [38]. Pertanto, la presenza di metastasi ossee influisce notevolmente sulla sopravvivenza. Anche gli eventi scheletrici correlati alle metastasi ossee hanno impatto sulla sopravvivenza: tra 643 pazienti con CRPC arruolati al trial randomizzato di impiego di acido zoledronico versus placebo, quelli che presentavano uno o più eventi scheletrici, mostravano una sopravvivenza a 360 giorni significativamente inferiore rispetto a quei soggetti che non avevano manifestato eventi ossei (28% vs 50%; $p < 0,02$) [39].

Impatto sulla qualità della vita (HRQOL) delle metastasi ossee

La valutazione dell'impatto della malattia e dei trattamenti ad essa correlati su attività fisica, sfera psicologica e relazioni sociali del paziente consente di misurarne la qualità della vita (HRQOL) [40]. Nel mCRPC, alcuni parametri per la valutazione della HRQOL vengono generalmente valutati insieme a fattori quali la sopravvivenza e la progressione della malattia. Quest'ultima comporta inevitabilmente un peggioramento dei sintomi (ad esempio, il dolore correlato all'insorgenza di metastasi ossee), con un impatto negativo sullo svolgimento delle attività quotidiane.

La HRQOL nel mCRPC può essere valutata utilizzando sia strumenti generici di valutazione dello stato funzionale, che strumenti specifici per questo tipo di tumore (Tabella 1) [40].

Costi sanitari legati allo sviluppo di metastasi ossee

L'istaurarsi di eventi scheletrici correlati (SRE) al tumore della prostata è associato ad un

TABELLA 1

| STRUMENTI DI MISURA COMUNEMENTE UTILIZZATI PER VALUTARE LA HRQOL NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA | |
|---|--|
| VALUTAZIONE | DESCRIZIONE |
| FACT-P FACT-G: Functional Assessment on Cancer Therapy 2010 | Versione specifica di FACT-G per il carcinoma della prostata <ul style="list-style-type: none"> questionario generico per i tumori FACT-G (fisico/emozionale/funzionale/socio-familiare) questionario specifico per il carcinoma della prostata (i.e. peso corporeo, dolore, disturbi della minzione, disturbi erettili) |
| EQ-5D EuroQol. What is EQ-5D? 2013 | Questionario generico CVRS EuroQol EQ-5D <ul style="list-style-type: none"> Profilo descrittivo; punteggio solo per lo stato di salute Valuta la mobilità, la cura della persona, le attività abituali, il dolore/disagio e l'ansia/depressione Include anche una scala visiva analogica (VAS), in cui gli intervistati valutano il loro stato di salute con punteggio da 100 (miglior stato di salute immaginabile) a 0 (peggiore stato di salute immaginabile). |
| EORTC-QLQ-30 NK Aaronson et al. J Natl Cancer Inst 1993 | Il QLQ-C30 è stato sviluppato dalla EORTC <ul style="list-style-type: none"> Cinque scale funzionali (fisica, di ruolo, cognitiva, emotiva e sociale) Tre scale relative ai sintomi (fatica, dolore, nausea e vomito) Valutazione globale della HRQOL |

TABELLA 2

| COSTO MEDIO DEGLI EVENTI SCHELETRICI CORRELATI SRE (HECHMATI G ET AL. 2013) | | | | |
|---|-------------------------|--------|--------|--------|
| SRE | COSTO MEDIO PER SRE (€) | | | |
| | GERMANIA | ITALIA | SPAGNA | UK |
| Frattura non-vertebrale | 1.720 | 2.087 | 3.209 | 2.254 |
| Frattura vertebrale | 2.124 | 2.142 | 6.968 | 1.015 |
| Radioterapia sull'osso | 1.694 | 2.461 | 2.378 | 704 |
| Compressione midollare | 5.847 | 4.884 | 7.903 | 12.082 |
| Chirurgia ossea | 9.407 | 3.348 | 4.263 | 7.447 |

elevato burden economico in quanto tali eventi richiedono frequentemente ospedalizzazioni e interventi volti a preservare lo stato di salute del paziente. Diversi studi Europei hanno investigato i costi associati allo sviluppo di specifici SRE.

Uno studio pubblicato da Hechmati et al. nel 2013 ha stimato i costi associati a specifici SRE (fratture non-vertebrali e vertebrali, radiazioni sull'osso, compressione midollare, chirurgia ossea) in pazienti con metastasi ossee e tumori solidi nei principali paesi europei (Italia, Germania, Spagna e UK) [41]. Il costo medio per singolo evento è stato stimato su un totale di 961 eventi scheletrici considerati nella popolazione osservata (Tabella 2).

Indipendentemente dalla variabilità tra i paesi considerati nell'analisi, le principali voci di costo erano rappresentate da ospedalizzazioni, procedure e visite ambulatoriali. Nello specifico,

più del 83% dei costi erano legati ad eventi di ospedalizzazione per compressione midollare e chirurgia ossea. Guardando specificamente la realtà italiana, nel caso di fratture ossee non-vertebrali, il 79% dei costi era dovuto ad ospedalizzazioni; tale percentuale raggiunge il 94% nel caso in cui vengano considerate le fratture vertebrali. Per quanto riguarda invece la radioterapia sull'osso, il costo è generato principalmente dalle procedure (78%) e solo una minima parte dalle ospedalizzazioni (17%).

Diversi studi precedenti avevano inoltre già dimostrato la rilevanza economica che riveste la gestione degli eventi scheletrici associati alle metastasi ossee.

Nel 2011 uno studio condotto da Félix et al. in Portogallo ha valutato i costi associati a SRE su 152 pazienti prevalentemente con tumore alla mammella e prostata [42]. Per

quanto riguarda i pazienti con tumore della prostata, le tre principali voci di spesa erano riferibili alle ospedalizzazioni (38,7%), farmaci (31,0%) e radioterapia (24,5%). Il costo medio per la gestione degli SRE si assestava intorno ai € 5.711 (95 CI: € 3.467; € 6.052) e i costi più elevati riguardavano la compressione midollare, seguiti da fratture patologiche e radioterapia.

Un altro studio pubblicato nel 2009 da Pockett et al. aveva come obiettivo quello di stimare i costi degli SRE associati a metastasi ossee in pazienti con tumore della prostata, tumore della mammella e tumore del polmone [43]. Lo studio, realizzato in Spagna su 221 pazienti, ha stimato che nei pazienti con tumore della prostata, i costi per paziente legati alla prima ospedalizzazione per la gestione degli SRE fossero di circa € 3.180 (deviazione standard: \pm € 2.081,9).

L'ultimo studio disponibile relativo ai costi degli eventi scheletrici riguarda un'analisi retrospettiva condotta in Olanda su un campione di 28 pazienti con tumore della prostata in presenza di metastasi ossee e aveva l'obiettivo di valutare i costi sanitari diretti complessivi in questo setting di pazienti [44]. Il costo per paziente stimato è stato pari a € 13.051, di cui € 6.983 erano imputabili agli eventi scheletrici (SRE), mostrando quindi come la gestione di questi ultimi avesse un peso rilevante sui costi complessivi nel management del paziente con tumore della prostata metastatico.

Gli studi riportati forniscono una indicazione molto importante in merito ai costi sanitari legati alla gestione di una o più complicanze scheletriche dimostrando come uno dei problemi centrali, nella gestione del paziente con tumore alla prostata metastatico sia rappresentato dall'impatto sulla spesa sanitaria che questo determina.

SCENARIO TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO DEL mCRPC

Trattamento del paziente affetto da mCRPC

Nel setting del mCRPC negli ultimi anni è stata sviluppata un'ampia gamma di trattamenti, quali terapie ormonali di seconda linea, chemioterapia, radiofarmaci e immunoterapia; altre terapie sono attualmente in fase di sviluppo clinico iniziale o avanzato. Gli obiettivi del trattamento nel mCRPC sono il prolungamento della sopravvivenza, il

controllo dei sintomi, in particolare il dolore osseo, e il miglioramento della HRQOL. Non avendo ancora a disposizione dati da studi comparativi e fattori predittivi di risposta convalidati, non è possibile posizionare chiaramente le nuove opzioni che popolano lo scenario terapeutico sulla base di robuste evidenze scientifiche. L'elemento centrale della scelta è certamente il paziente: la sua storia clinica, l'età e le condizioni generali, le caratteristiche della sua malattia, in particolare se asintomatica o sintomatica, i possibili effetti collaterali (molto diversi tra i vari trattamenti disponibili) e le sue specifiche esigenze.

Attualmente, la presenza o assenza di sintomi è l'elemento cruciale nella scelta del trattamento e del momento in cui pianificarlo.

Nella fase di malattia resistente alla castrazione, il recettore per gli androgeni presente sulle cellule del CRPC può rimanere più o meno attivo: pertanto, viene comunemente proseguita la terapia con analogo dell'ormone luteinizzante (LHRHa) [2,45,46].

La chemioterapia con o senza corticosteroidi (es. prednisone) era, fino a poco tempo fa, l'unica opzione disponibile con documentato vantaggio in sopravvivenza in questa fase della malattia; la chemioterapia costituisce attualmente un possibile trattamento nei pazienti con malattia sintomatica, malattia viscerale, con rapido aumento del PSA e limitata risposta alla ADT nella fase ormonosensibile [2]. Tali farmaci, appartenenti alla classe dei taxani, hanno un meccanismo di azione dipendente dalla loro capacità di depilimerizzare la tubulina inducendo la morte cellulare per apoptosi.

Nel 2004 sono stati pubblicati i risultati di due studi randomizzati che hanno valutato il ruolo di docetaxel: lo studio TAX-327 prevedeva la randomizzazione tra mitoxantrone + prednisone versus docetaxel + prednisone (scheda settimanale o scheda trisettimanale). Lo studio SWOG 99-16 prevedeva invece la randomizzazione tra mitoxantrone + prednisone versus docetaxel + estramustina [47]. In entrambi gli studi è stato dimostrato un vantaggio in OS dalla combinazione contenente Docetaxel (TAX-327 scheda trisettimanale: 18,9 mesi vs 16,5 mesi nel braccio mitoxantrone, HR 0,76; SWOG 99-16: 17,5 vs 15,6 mesi, HR 0,80). In entrambi gli studi è stato raggiunto l'obiettivo della palliazione dei sintomi, a fronte di una neutropenia di grado 3-4 del 32% e di una



neutropenia febbrile del 3% nel TAX-327. Il numero medio di cicli somministrati è stato pari a 9,5 (TAX 327).

Recentemente, è stata dimostrata l'efficacia della chemioterapia anche nel setting ormonosensibile di malattia in associazione con l'ADT: nello studio CHARTED, i pazienti con esteso carico di malattia che hanno ricevuto 6 cicli docetaxel nella fase ormonosensibile della malattia hanno presentato un prolungamento di OS di 17 mesi (49 mesi vs 32 nel braccio sola ADT, HR 0,60) [48]. Nello studio STAMPEDE, il docetaxel ha portato ad un vantaggio mediano di OS di 7 mesi rispetto alla sola ADT (HR 0,73) [49]. Questi risultati suggeriscono che docetaxel potrà avere un ruolo importante in una fase più precoce della malattia, con un consenso tra i principali opinion leaders che il farmaco possa essere somministrato per 6 cicli nei pazienti ancora sensibili al blocco androgenico e che presentino una malattia estesa: questi pazienti rappresentano circa il 5-10% della casistica complessiva [49].

Cabazitaxel è un nuovo farmaco della famiglia dei taxani, che si somministra per via endovenosa in associazione a prednisone con schedula trisettimanale, e che ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti che avevano già ricevuto una terapia con docetaxel; è stato pertanto approvato in questo setting di pazienti. Lo studio registrativo, TROPIC, ha documentato un vantaggio in OS (15,1 vs 12,7, HR 0,70) e in PFS (2,8 vs 1,4, HR 0,74) nel braccio cabazitaxel rispetto al mitoxantrone [50]. Inoltre, ha consentito di ottenere un vantaggio in termini di risposte RECIST, di risposte del PSA e un beneficio sul dolore. L'uso di cabazitaxel può essere gravato da tossicità non trascurabile principalmente di tipo ematologico, con un'incidenza di neutropenia pari all'82% e di neutropenia febbrile dell'8% [50]. Tuttavia, nella pratica clinica, grazie all'attento monitoraggio clinico dei pazienti in trattamento, è possibile ridurre in maniera significativa l'incidenza di queste tossicità; questo è quanto emerso dallo studio EAP di cabazitaxel, che ha documentato come l'impiego appropriato di G-CSF abbia ridotto la neutropenia di grado 3-4 del 30% [51]. Negli ultimi anni, nuovi agenti ormonali hanno consentito di ottenere un vantaggio in termini di sopravvivenza statisticamente significativo negli studi clinici effettuati.

Abiraterone è un potente inibitore orale selettivo del citocromo P450C17 (CYP17),

enzima necessario per la biosintesi del testosterone a livello di testicolo, surrene e tessuto tumorale. L'uso combinato di abiraterone e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti con mCRPC chemo-naive, con malattia metastatica asintomatica o paucisintomatica e assenza di metastasi viscerali e per il trattamento di pazienti già precedentemente trattati con docetaxel [52,53].

Nei pazienti chemo-naive, il farmaco ha documentato rispetto al placebo un significativo incremento di PFS radiologica (16,5 vs 8,3 mesi, HR 0,53) e di OS (34,7 mesi vs 30,3, HR 0,81); mentre nel post-docetaxel, sempre rispetto a placebo, si è osservato un incremento di OS (14,8 vs 10,9 mesi, HR 0,64), con un vantaggio statisticamente significativo sulla risposta del PSA, sulla risposta del dolore e sul tempo alla progressione radiologica (COUGAR-301 trial, FIZAZI k., lancet Oncol. 2012). Il farmaco si assume a digiuno in un'unica somministrazione giornaliera, in associazione a basse dosi di prednisone (5 mg bid). I principali effetti collaterali del farmaco, riconducibili al meccanismo d'azione ormonale, sono ritenzione di liquidi ed edema, ipokaliemia e ipertensione, ma vengono mitigati dalla assunzione concomitante di steroide. Tuttavia, il farmaco è controindicato in caso di grave insufficienza epatica e la sua somministrazione richiede stretto monitoraggio dei livelli sierici di transaminasi e potassio, della pressione arteriosa e particolare cautela nei pazienti con anamnesi positiva per cardiopatia congestizia o patologie cardiovascolari pre-esistenti [53].

Enzalutamide è un farmaco orale con molteplice meccanismo di azione: inibisce il legame degli androgeni con il loro recettore con una potenza di circa 8 volte maggiore rispetto alla bicalutamide, blocca la traslocazione nucleare del complesso recettore-androgeni, inibisce il legame del recettore attivato al DNA e il reclutamento dei coattivatori [54]. Nello studio AFFIRM, condotto su 1199 pazienti con mCRPC, già pretrattati con docetaxel, ha dimostrato un aumento significativo della sopravvivenza globale (OS) rispetto a placebo (18,4 vs 13,6 mesi, HR 0,63), oltre a vantaggi significativi in termini di rPFS e di risposta biochimica [54]. Nello studio PREVAIL, su 1680 pazienti chemo-naive, ha dimostrato, sempre rispetto a placebo, una riduzione del rischio di progressione radiologica dell'81% e del rischio di morte del 29%, ritardando in modo significativo anche il tempo all'aumento

del PSA, il tempo al primo evento scheletrico e il tempo alla successiva terapia antineoplastica [55,56]. La popolazione arruolata nello studio PREVAIL comprendeva anche una piccola quota di pazienti affetti da malattia viscerale.

Enzalutamide viene somministrato con una dose singola giornaliera senza la combinazione con steroidi. Il farmaco è controindicato in caso di insufficienza epatica grave e richiede cautela in caso di grave insufficienza renale. Gli eventi avversi molto comuni sono cefalea e vampate di calore, quelli comuni sono ipertensione, neutropenia, aumento del rischio di fratture (non correlate alla patologia), disturbi della memoria, allucinazioni visive e ansia. Da segnalare un effetto collaterale poco comune ma osservato nello studio AFFIRM: la presenza di convulsioni nel braccio di trattamento (0,6% vs 0% del placebo) in pazienti che presentavano condizioni cliniche predisponenti a tale evento (ad esempio, storia di vasculopatia cerebrale o anamnesi positiva per epilessia) [57].

In accordo con le più recenti linee guida AIOM, e in attesa di ulteriori evidenze circa le possibili sequenze di trattamento, i criteri di scelta tra l'uno o l'altro farmaco rimangono il diverso profilo farmacologico e la differente incidenza di eventi avversi, da correlare alla storia clinica e alle condizioni generali del paziente [58]. Nella scelta terapeutica bisogna ricordare che una percentuale non trascurabile di pazienti affetti da CRPC è resistente ab initio alla terapia con abiraterone ed enzalutamide e che durante trattamento con tali agenti ormonali di nuova generazione può verificarsi la comparsa di fenomeni di resistenza, i cui dettagli verranno descritti nella sezione dedicata di questo capitolo. Ad ogni modo, uno studio prospettico condotto su 62 pazienti trattati con abiraterone e enzalutamide ha valutato la presenza, nelle cellule tumorali circolanti, della variante splicing 7 del recettore androgenico (AR-V7) [59]. AR-V7 è una forma tronca del recettore per gli androgeni, che manca del sito di legame con il ligando attivante (androgeni) o con il farmaco antagonista (= abiraterone e enzalutamide), ma che è in grado comunque di svolgere la sua funzione rimanendo costitutivamente attivo come fattore trascrizionale.

Oltre alla presenza dello stato mutato pre-trattamento, presente nell'11,6% dei pazienti, la presenza di AR-V7 dopo trattamento antiandrogenico di seconda generazione sale

al 25% post enzalutamide e al 51,2% post-abiraterone, arrivando fino al 66,7% dopo entrambi i trattamenti, con conseguente perdita di risposta biochimica e di beneficio clinico al trattamento. La stessa analisi condotta su 37 pazienti con CRPC che hanno ricevuto docetaxel, ha documentato che anche in presenza dello stato mutazionale recettoriale (AR-V7 mutato), il trattamento con taxani è ugualmente efficace. Sebbene questi dati vadano convalidati su casistiche più ampie, AR-V7 e le altre possibili varianti recettoriali vanno tenute in considerazione nella scelta delle sequenze terapeutiche.

Terapie ad azione specifica sull'osso

Come abbiamo visto, il tessuto osseo è la prima e più frequente sede di metastatizzazione nel tumore della prostata. Le metastasi ossee da carcinoma della prostata, apparentemente osteoblastiche, sono in realtà lesioni miste, in cui coesistono attività osteoblastica ed attività osteoclastica. Questo determina un aumento della fragilità del tessuto osseo e del rischio di fratture e cedimenti vertebrali, analogamente alle lesioni principalmente litiche. I meccanismi che stimolano una diffusa attività osteoclastica sono l'iperparatiroidismo secondario, indotto dalla anomala ed abnorme fissazione di calcio nell'osso, dovuta all'attivazione degli osteoblasti, che causa perdita di massa ossea generalizzata e l'aumentato riassorbimento osseo dato dalla prolungata terapia di deprivazione androgenica.

Il trattamento delle metastasi ossee, per controllare il dolore e per prevenire o ritardare le complicanze scheletriche, ha pertanto un ruolo fondamentale.

A tale scopo, sono disponibili numerose terapie che, con meccanismo d'azione differente, hanno una azione specifica sull'osso. La maggior parte di queste terapie sono palliative e prive di attività anti-tumorale.

Spesso i pazienti con mCRPC vengono sottoposti a trattamento con bifosfonati al fine di prevenire le complicanze da metastasi ossee; tuttavia queste terapie non hanno dimostrato un vantaggio nel ritardare il tempo alla progressione metastatica [60]. L'acido zoledronico previene la perdita ossea bloccando l'attività degli osteoclasti, responsabili del riassorbimento osseo. Nello studio di fase III con acido zoledronico, i pazienti trattati con 4



mg q28 di acido zoledronico hanno manifestato un minor numero di eventi scheletrici (33% vs 44%; $p = 0,021$) e una riduzione delle fratture patologiche (13,1% vs 22,1%; $p = 0,015$) rispetto al gruppo placebo. Inoltre, il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con acido zoledronico [25]. Tra gli eventi avversi di questa classe di farmaci, va ricordata la riduzione della funzionalità renale, che si osserva nel 2-5% dei casi.

Denosumab è un anticorpo monoclonale somministrato per via sottocutanea, potente inibitore del riassorbimento osseo in quanto in grado di interferire con il pathway RANK-L/RANK, pathway centrale per la maturazione degli osteoclasti. Denosumab è approvato per il trattamento della perdita di massa ossea in pazienti sottoposti a terapia di deprivazione androgenica per carcinoma della prostata [61] per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con tumori solidi e metastasi ossee. Ha dimostrato di diminuire il rischio di comparsa di eventi scheletrici del 22% [62]. Non presenta nefrotossicità specifica, ma determina con maggior frequenza ipocalcemia rispetto all'acido zoledronico (13% versus 6%) [63]. L'impiego dei bisfosfonati può causare osteonecrosi della mandibola, che si presenta con un'incidenza generalmente bassa, ma che tuttavia aumenta con la durata dell'esposizione ai farmaci. In uno studio che ha confrontato acido zoledronico e denosumab, l'incidenza di osteonecrosi della mandibola (tutti i gradi) è risultata rispettivamente di 1,3% e 2,3% [63]. Dal momento che il rischio di osteonecrosi della mandibola aumenta in presenza di traumi ed infezioni, viene raccomandata un'accurata visita odontoiatrica ed eventualmente una bonifica dentaria prima dell'inizio della terapia con bisfosfonati e, nel caso in cui i pazienti fossero già in trattamento, viene raccomandato di evitare manovre odontoiatriche invasive e di mantenere un'accurata igiene orale [64]. Un altro elemento che aumenta il rischio di osteonecrosi mandibolare è un pregresso trattamento radiante a livello del distretto cervico-cefalico [65].

Terapia radiante e terapia radiometabolica

La radioterapia a fasci esterni è un trattamento importante nella palliazione dei sintomi correlati alle metastasi ossee. Possono

essere utilizzati con sicurezza diversi schemi di trattamento ipofrazionati (30 Gy/10 frazioni; 20 Gy/5 frazioni; 8 Gy in seduta singola); una recente review di 11 studi clinici che hanno confrontato l'ipofrazionamento a frazione singola vs schemi meno ipofrazionati (30 Gy/10 frazioni), ha documentato la stessa efficacia antalgica, pur in presenza di un più elevato numero di ritrattamenti nell'ipofrazionamento (26% vs 7,4%) e di un più elevato numero di eventi scheletrici (3% vs 1,6%). Il limite principale della radioterapia a fasci esterni nella gestione del CRPC è rappresentato dalla presenza di numerosi foci di malattia metastatica a livello osseo responsabili di sintomatologia dolorosa; al riguardo si ritiene utile specificare come da tempo non siano più utilizzati nella routine clinica programmi di radioterapia a campi estesi in tali situazioni (half body irradiation), perché non ottimali in termini di risultati clinici.

Il razionale dell'impiego della terapia radiometabolica si basa sulla sua maggiore selettività rispetto alla radioterapia esterna, con conseguente maggiore capacità di limitare l'irradiazione inutile di tessuti sani, e soprattutto sulla natura sistemica e non locoregionale di tale trattamento. 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-etilendiamino-tetrametilen-fosfonato [samario-153-EDTMP]), le cui dosi terapeutiche di radioattività si concentrano selettivamente sull'osso interessato da lesioni metastatiche. In seguito all'irradiazione delle aree ad elevata attività osteoblastica, si ottiene un marcato decremento (fino all'80% dei casi) o la completa scomparsa della sintomatologia dolorosa (20-32% dei casi) [66]. Come riportato in letteratura, queste terapie sono associate a un'elevata tossicità, soprattutto a carico del midollo osseo (tossicità ematologica severa), e a un'efficacia clinica dimostrata unicamente in termini di palliazione del dolore. L'eliminazione di questi due radiofarmaci è prevalentemente renale, e ciò ha talvolta determinato un limite di impiego in pazienti con tumori genito-urinari e insufficienza renale severa pre-esistente [67].

Lo stronzio-89 (Sr-89) è un radioisotopo emettitore beta puro, simile al calcio, con un'emivita di 50,5 giorni, che si localizza in modo selettivo nella matrice minerale ossea [67]. E' approvato per la palliazione della sintomatologia dolorosa nel CRPC con

metastasi ossee. La tossicità di Sr-89 è per lo più midollare, che si manifesta, in particolare, con leucopenia e trombocitopenia [66].

Il samario-153 (EDTMP) è stato approvato per alleviare il dolore nei pazienti con metastasi ossee; è un radioisotopo emettitore beta, con emissioni gamma pari a 10keV ed emivita di 1,9 giorni [67]. La sua efficacia e il profilo di sicurezza sono simili a quelli di Sr-89. Nei pazienti con metastasi ossee da mCRPC, samario-153 consente di ottenere una riduzione del dolore e del consumo di analgesici [45].

Dal 2013 è disponibile un nuovo radiofarmaco per il trattamento del mCRPC con metastasi ossee sintomatiche e in assenza di metastasi viscerali note: si tratta di radio-223 dicloruro, il primo alfa-emittente ad aver dimostrato un'efficacia sulla sopravvivenza dei pazienti (oltre che sugli eventi scheletrici e sul dolore) a fronte di una tossicità del tutto maneggevole e di entità contenuta [68]. Per approfondimenti sul radio-223 si rimanda al capitolo 3.

Linee guida italiane e internazionali

Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM): le linee guida AIOM 2015

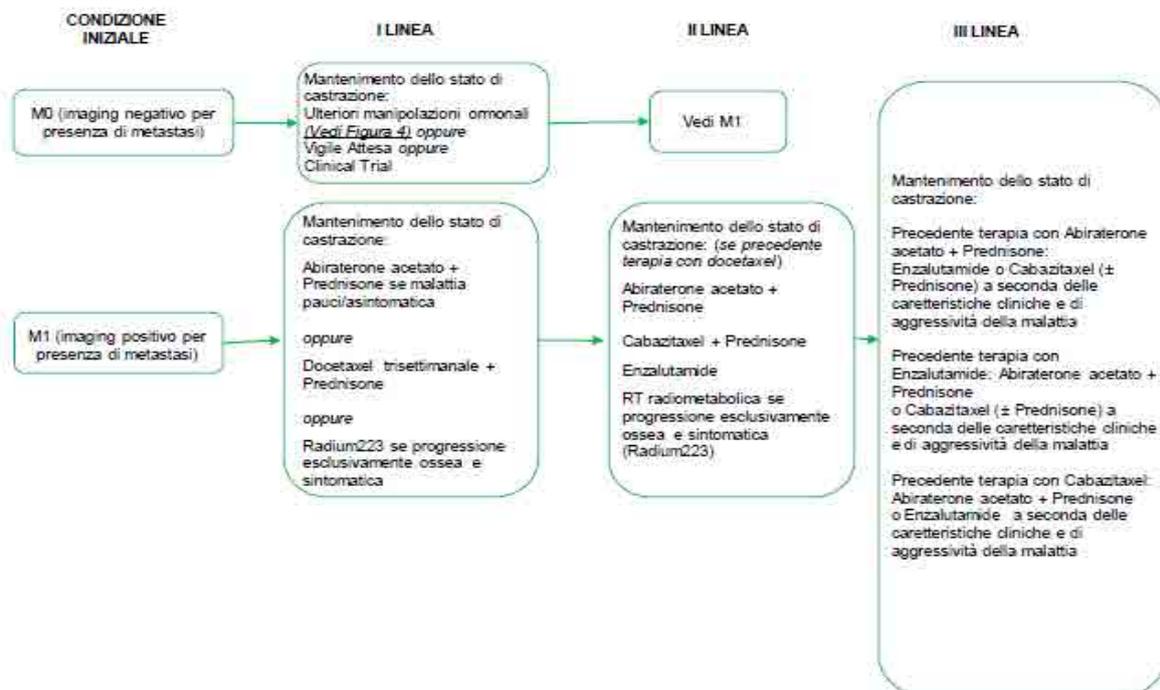
[58] nella malattia resistente alla castrazione, indicano in prima linea la chemioterapia con docetaxel nei pazienti sintomatici, con una forza della raccomandazione positiva forte e un'evidenza SIGN=A. Il trattamento con abiraterone e enzalutamide è invece considerato in prima linea per i pazienti asintomatici o paucisintomatici, con raccomandazione positiva debole, SIGN=B.

Dopo Docetaxel, tutti i trattamenti disponibili in Italia sono raccomandati con indicazione positiva forte e SIGN=B (cabazitaxel, radio-223, enzalutamide e abiraterone). Il trattamento con radio-223 ha una raccomandazione positiva debole, SIGN=B, in tutti i pazienti con malattia ossea sintomatica e senza malattia viscerale.

European Society fo Medical Oncology (ESMO): per quanto riguarda le linee guida ESMO 2015 [69], esse indicano in prima linea tutte le opzioni disponibili (abiraterone, enzalutamide, docetaxel, radio-223), in accordo con le rispettive indicazioni approvate (livello I, A). Dopo docetaxel, anche in questo caso, cabazitaxel, radio-223, abiraterone ed enzalutamide sono opzioni raccomandate con lo stesso livello di evidenza (I,A) (ovviamente in assenza di malattia metastatica viscerale per radio-223).

FIGURA 2

GESTIONE DEL PAZIENTE CON CRPC (LINEE GUIDA AIOM, TUMORE DELLA PROSTATA, 2015)



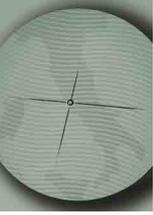


FIGURA 3

OPZIONI TERAPEUTICHE NEL CRPC (ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES, PROSTATE CANCER, 2015)

Treatment of castrate-resistant prostate cancer (CRPC)

- Abiraterone or enzalutamide are recommended for asymptomatic/mildly symptomatic men with chemotherapy-naïve metastatic CRPC [I, A].
- Radium-223 is recommended for men with bone-predominant, symptomatic metastatic CRPC without visceral metastases [I, A].
- Docetaxel is recommended for men with metastatic CRPC [I, A].
- Sipuleucel-T is an option in asymptomatic/mildly symptomatic patients with chemotherapy-naïve metastatic CRPC [II, B].
- In patients with metastatic CRPC in the post-docetaxel setting, abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel and radium-223 (in those without visceral disease) are recommended options [I, A].

FIGURA 4

GESTIONE DEL PAZIENTE CON CRPC (EAU GUIDELINES ON PROSTATE CANCER, 2016)

Castrate resistant PCa

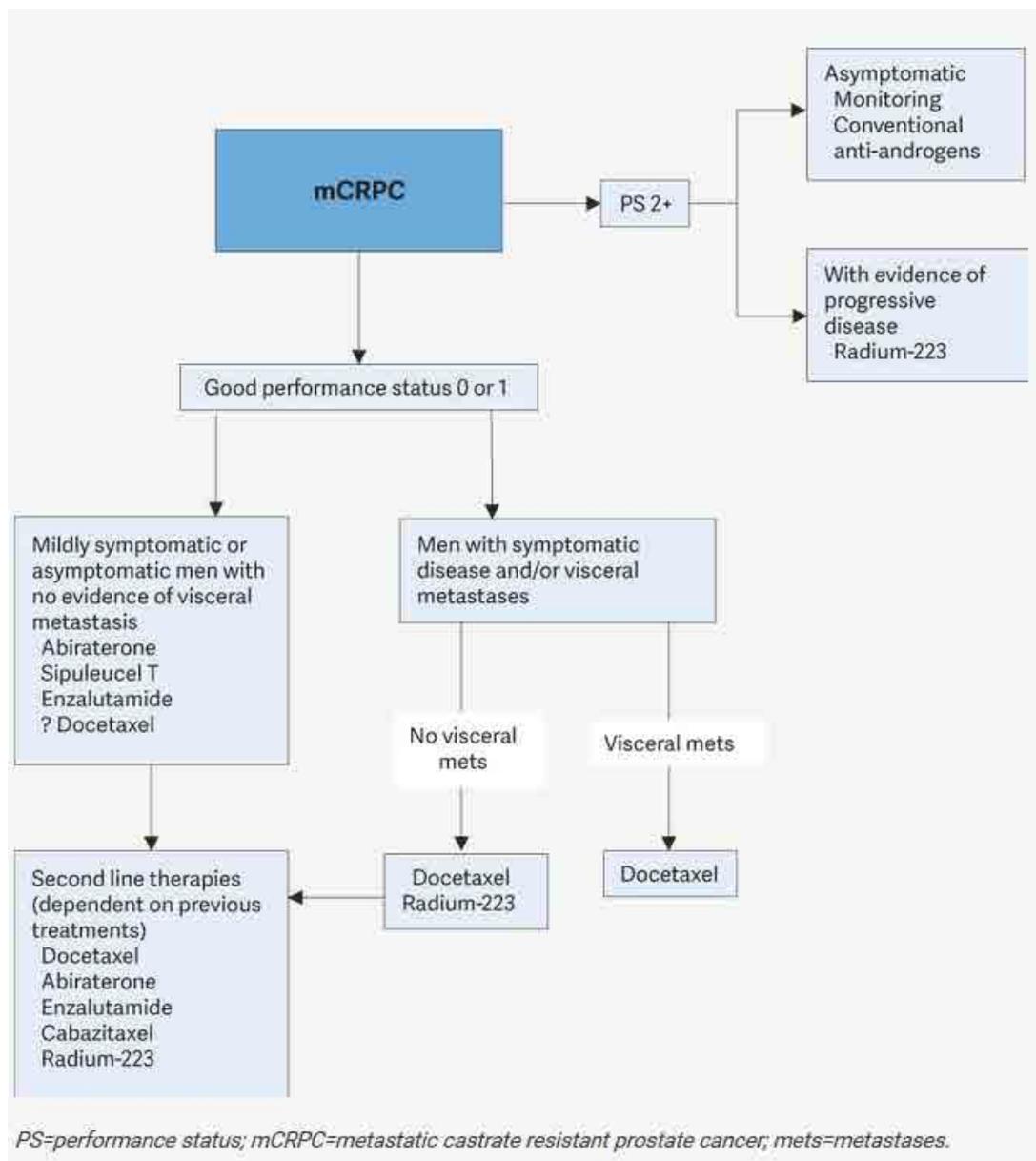
No definitive strategy regarding treatment choices (which drug/drug family first) can be devised.

| Castrate resistant status | GR |
|--|-----------|
| Ensure that testosterone levels are confirmed as < 50 ng/mL, before diagnosing CRPC. | A |
| Do not treat patients for non-metastatic CRPC outside of a clinical trial. | A |
| Counsel, manage and treat patients with mCRPC in a multidisciplinary team. | A |
| In men treated with maximal androgen blockade, stop anti-androgen therapy once PSA progression is documented. <i>Comment: Four to six weeks after discontinuation of flutamide or bicalutamide, an eventual anti-androgen withdrawal effect will be apparent.</i> | A |
| Treat patients with mCRPC with life prolonging agents. Base the choice of first line treatment on the performance status, symptoms, comorbidities and extent of disease (alphabetical order: abiraterone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T). | A |
| Offer patients with mCRPC who are candidates for cytotoxic therapy docetaxel with 75 mg/m ² every 3 weeks. | A |
| In patients with mCRPC and progression following docetaxel chemotherapy, offer further life-prolonging treatment options, which include cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide and radium-223. | A |
| Offer bone protective agents to patients with skeletal metastases to prevent osseous complications. However, the benefits must be balanced against the toxicity of these agents, and jaw necrosis, in particular, must be avoided. | A |
| Offer calcium and vitamin D supplementation when prescribing either denosumab or bisphosphonates. | A |
| Treat painful bone metastases early on with palliative measures such as EBRT, radionuclides, and adequate use of analgesics. | B |
| In patients with spinal cord compression, start immediate high-dose corticosteroids and assess for spinal surgery followed by irradiation. Offer radiation therapy alone if surgery is not appropriate. | A |

EBRT=external beam radiation therapy; mCRPC=metastatic castrate-resistant prostate cancer; PSA=prostate-specific antigen.

FIGURA 5

OPZIONI TERAPEUTICHE IN PAZIENTI CON M-CRPC (EAU GUIDELINES ON PROSTATE CANCER, 2016)



Si specifica inoltre che radio-223, abiraterone e enzalutamide riducono il rischio di eventi scheletrici (dato non disponibile per docetaxel e cabazitaxel) e che il ruolo dell'aggiunta a tali trattamenti di acido zoledronico e denosumab è ancora in fase di studio [69].

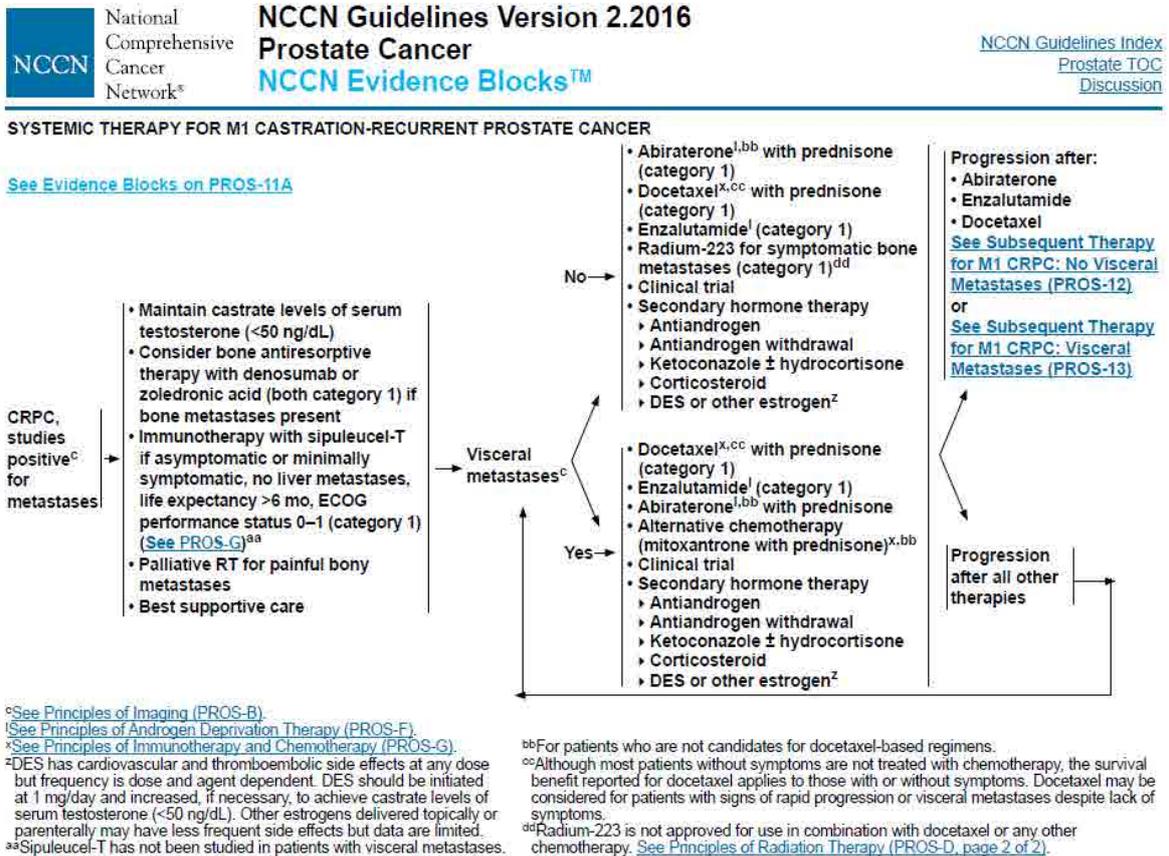
European Association of Urology (EAU): le linee guida EAU 2016 [70] indicano con lo stesso livello di evidenza tutti i trattamenti attualmente disponibili nel mCRPC e sottolineano come la scelta terapeutica debba

essere basata su performance status, sintomi, comorbidità e estensione della malattia.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN): le linee guida del NCCN, in particolar modo la nuova versione "Evidence Blocks" 2.2016, [71] nella valutazione delle indicazioni e della scelta del trattamento appropriato, tiene conto di alcuni fattori quali l'efficacia clinica, la safety, la qualità dell'evidenza, la coerenza dell'evidenza e l'accessibilità al trattamento. Considerando tutti questi elementi, nella malattia mCRPC sono

FIGURA 6

OPZIONI TERAPEUTICHE IN PAZIENTI CON M-CRPC (NCCN GUIDELINES, PROSTATE CANCER, 2016)



indicati con alto livello di evidenza i farmaci attualmente approvati, indipendentemente dall'utilizzo progressivo di chemioterapia.

MECCANISMI DI RESISTENZA NEL CRPC

Per quanto concerne i meccanismi di resistenza, il tumore della prostata resistente alla castrazione (CRPC) è biologicamente androgeno-dipendente in quanto la sua crescita continua a essere stimolata in modo significativo dagli ormoni androgeni [72]. Le evidenze sperimentali e cliniche hanno dimostrato, infatti, che il CRPC mostra una riattivazione del meccanismo di trasduzione di segnale dipendente dal recettore degli androgeni (AR), rispetto alla fase pre-CRPC, come conseguenza dell'amplificazione del gene AR, della comparsa di mutazioni o varianti di splicing del recettore stesso [73] o dell'incremento delle capacità steroidogeniche della neoplasia [74]. Per questo motivo i farmaci anti-androgeni continuano ad essere

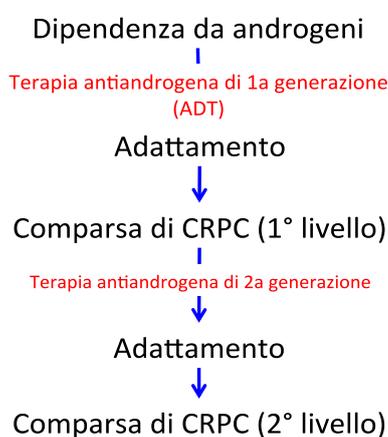
fondamentali per la gestione del paziente con CRPC e una nuova generazione di principi attivi è stata introdotta in terapia per il trattamento ormonale di questa neoplasia [75,76].

Il CRPC è inoltre caratterizzato da una serie di mutazioni somatiche; infatti, p53, PTEN, KRAS e MLL3 sono i geni più frequentemente mutati (circa il 36% delle neoplasie) [77]. Non è noto il ruolo di queste anomalie molecolari, cioè se si tratti di mutazioni "drivers" associate alla progressione biologica del tumore oppure mutazioni "passengers" che si verificano casualmente e sono determinate dall'errore intrinseco della DNA polimerasi e da meccanismi difettosi di riparazione del DNA. In ogni caso il trattamento farmacologico provoca una selezione evolutiva per cui si possono instaurare meccanismi di resistenza sia alla terapia primaria (es. flutamide, leuprolide) che alla terapia anti-androgena di seconda linea (Figura 7). Una raccolta dei meccanismi di resistenza nel carcinoma della prostata è presentata in Tabella 3.

TABELLA 3

| MECCANISMI DI RESISTENZA ALLA TERAPIA ANTIANDROGENA DI PRIMA LINEA E DI SECONDA LINEA | | |
|---|-------------|---------------|
| MECCANISMO BIOLOGICO | PRIMA LINEA | SECONDA LINEA |
| Aumento di espressione di enzimi steroidogenici (es. CYP17A, AKR, 17 β HSD) | X | |
| Aumento espressione trasportatore del testosterone | X | |
| Mutazioni AR (puntiformi, splice variants) | X | X |
| Amplificazione AR | X | ? |
| Switch adenocarcinoma – neoplasia neuroendocrina | X | X |

FIGURA 7

**MECCANISMI DI SVILUPPO DI RESISTENZA
NEL TUMORE DELLA PROSTATA**


L'aumento di espressione degli enzimi steroidogenici, tra cui il CYP17A, l'aldoketo-reduttasi (AKR) e la 17 β -idrossisteroide deidrogenasi (17 β HSD), rappresenta il meccanismo biologico più tipico di sviluppo di resistenza alla terapia di prima linea. Inoltre la possibilità che le cellule CRPC possano aumentare la loro capacità di trasporto del testosterone, grazie al trasportatore dei soluti organici SLCO1B3, potendo sopravvivere anche in condizioni di livelli di castrazione di testosterone, è un evento dimostrato sperimentalmente [78]. L'altra evidenza molto significativa è la modulazione degli ormoni della steroidogenesi. Tipicamente nel CRPC c'è un aumento di espressione di CYP17A, 3 β HSD, 17 β HSD e AKR [79]. L'abiraterone inibisce la 3 β HSD a concentrazioni moderatamente superiori rispetto a quelle necessarie per inibire CYP17A [80]. Queste variazioni sono indicative di una evoluzione verso la resistenza tumorale alla terapia di prima linea per incremento del potenziale steroidogenico del tumore.

Infatti, i dati della letteratura indicano che nella malattia CRPC si manifesta un aumento delle steroidogenesi dipendente dalla via "classica" (es. via androstenedione) rispetto alla "backdoor" (es. via androstenediolo) [74].

Infine, la comparsa di varianti di splicing del recettore AR (AR-Vs) sembra essere un modo efficace per eludere l'effetto della terapia ormonale. Sono state caratterizzate strutturalmente e funzionalmente varianti distinte del recettore androgeno, ma tra queste la AR-V7 è la più nota [81].

AR-V7 codifica per una proteina incompleta mancante del dominio C-terminale che contiene il ligand-binding domain (LBD – sito di legame di testosterone e DHT); questa variante è costitutivamente attiva e in grado di promuovere l'attivazione di geni bersaglio degli androgeni [81]. La ragione per la quale le AR-Vs potrebbero essere responsabili della resistenza acquisita al trattamento di seconda linea è la mancanza del sito di legame ai farmaci. Inoltre, poiché il prodotto è una proteina costitutivamente attiva, la sua funzione non può essere influenzata dal ligando la cui produzione è inibita da farmaci come l'abiraterone. Il significato clinico di AR-V7 in pazienti che ricevono enzalutamide o abiraterone è stato dimostrato recentemente [59]. I pazienti arruolati sono stati stratificati per la presenza o l'assenza di AR-V7; nel 39% di quelli trattati con enzalutamide e nel 19% di pazienti che ricevevano abiraterone era rilevabile AR-V7 in cellule tumorali circolanti e la sua rivelazione è stata associata a resistenza al trattamento farmacologico [59]. Infine, una variante del recettore del progesterone, la T878A [82], potrebbe aggiungere un meccanismo alla complessità dei fenomeni di resistenza. L'importanza di questi risultati è che la diagnosi precoce del AR-V7 potrebbe suggerire l'interruzione dei trattamenti inefficaci e di intraprendere trattamenti alternativi, compresa la chemioterapia. A causa del diverso



meccanismo di azione degli antiandrogeni di seconda generazione, sarebbe interessante valutare se AR-V7 e altre varianti compaiono più frequentemente con un farmaco rispetto ad altri. Questa ipotesi è suggerita dalla minore frequenza di AR-V7 in abiraterone rispetto ad enzalutamide (19% vs 39%) [59]. Inoltre, analisi in vitro dimostrano che la presenza di AR-V7 si associa a minor efficacia anche dei trattamenti chemioterapici [83], probabilmente per un meccanismo di aumentata proliferazione cellulare e per la mancata azione della variante mutata sul fuso mitotico. Tuttavia, queste osservazioni non trovano ancora conferma nella clinica.

Alla luce della probabile insorgenza di fenomeni di resistenza associati agli agenti ormonali e, anche se ancora non confermato, probabilmente ai trattamenti chemioterapici, dovrebbero essere presi in considerazioni altri approcci terapeutici quali l'utilizzo di radio-223, che grazie al suo peculiare meccanismo d'azione non sembra essere associato a tali fenomeni.

UNMET MEDICAL NEEDS NEL TRATTAMENTO DEL mCRPC

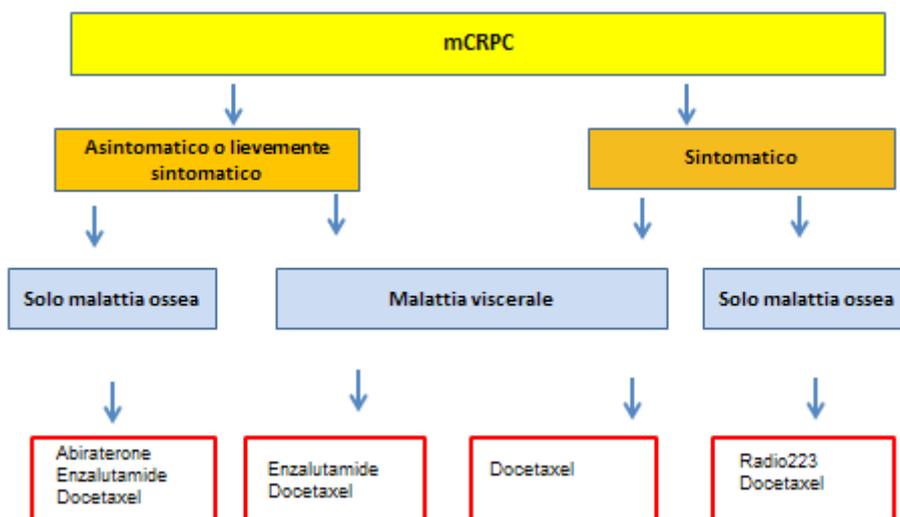
Le opzioni attualmente disponibili per il trattamento di pazienti affetti da CRPC metastatico sono aumentate nel giro di pochi anni; tutti questi trattamenti sono stati studiati avendo come confronto il docetaxel, che era

l'unico farmaco approvato in grado di dare un beneficio in termini di sopravvivenza. Tuttavia, mancano studi di confronto diretto, studi prospettici di sequenza e studi di combinazione (attualmente in corso di arruolamento). Inoltre, il ruolo prognostico e predittivo di alcune caratteristiche della malattia non sono validati in maniera univoca. Pertanto, la clinica e la tossicità dei trattamenti precedenti restano al momento gli unici elementi in grado di guidare il clinico verso la scelta terapeutica più appropriata. Attualmente, il clinico deve basarsi sulle caratteristiche della malattia (estensione, pregressi trattamenti e risposta agli stessi) e del paziente (età, comorbidità, sintomi, preferenze del paziente).

La Figura 8 riassume le possibilità terapeutiche che si hanno per un paziente con mCRPC alla diagnosi, in accordo con le linee guida citate. Nel paziente asintomatico o lievemente sintomatico, in presenza di sola malattia ossea, il clinico potrà optare per un trattamento ormonale (abiraterone o enzalutamide) o chemioterapico (docetaxel); se è presente anche malattia viscerale, il trattamento di scelta potrà comprendere enzalutamide o docetaxel. Se il paziente presenta sintomi clinici e malattia solo/anche viscerale, l'opzione terapeutica sarà docetaxel; in presenza invece di sola malattia ossea, il clinico potrà optare per radio-223 o per docetaxel.

FIGURA 8

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLO SCENARIO TERAPEUTICO ATTUALE NEL MCRPC



Bibliografia

- [1] Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65(11): 1180-1192
- [2] European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer, 2014. Disponibile online su: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>
- [3] Gillessen S, Omlin A, Attard G et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1589-604. doi: 10.1093/annonc/mdv257. Epub 2015 Jun 3.
- [4] Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol*. 2008 Mar 1;26(7):1148-59. doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487.
- [5] Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG et al. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *J Pathol*. 2006 Apr;208(5):699-707.
- [6] Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res*. 2006 Mar 1;66(5):2815-25.
- [7] Ottewill PD, Wang N, Meek J et al. Castration-induced bone loss triggers growth of disseminated prostate cancer cells in bone. *Endocr Relat Cancer*. 2014 Oct;21(5):769-81. doi: 10.1530/ERC-14-0199. Epub 2014 Jul 22.
- [8] Wang N, Docherty FE, Brown HK et al. Prostate cancer cells preferentially home to osteoblast-rich areas in the early stages of bone metastasis: evidence from in vivo models. *J Bone Miner Res*. 2014 Dec;29(12):2688-96. doi: 10.1002/jbmr.2300.
- [9] Goltzman D. Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer*. 1997 Oct 15;80(8 Suppl):1581-7
- [10] Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s
- [11] Halabi S, Vogelzang NJ, Kornblith AB et al. Pain predicts overall survival in men with metastatic castration-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2008 May 20;26(15):2544-9. doi: 10.1200/JCO.2007.15.0367.
- [12] Tait C, Moore D, Hodgson C et al. Quantification of skeletal metastases in castrate-resistant prostate cancer predicts progression-free and overall survival. *BJU Int*. 2014 Dec;114(6b):E70-3. doi: 10.1111/bju.12717. Epub 2014 Jul 27.
- [13] Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):68-75. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.020. Epub 2012 Feb 17.
- [14] McArthur C, McLaughlin G, Meddings RN. Changing the referral criteria for bone scan in newly diagnosed prostate cancer patients. *Br J Radiol* 2012;85(1012):390-394
- [15] Yoon F, Morton GC. Single fraction radiotherapy versus multiple fraction radiotherapy for bone metastases in prostate cancer patients: comparative effectiveness. *Cancer Manag Res*. 2014 Nov 25;6:451-7. doi: 10.2147/CMAR.S44940. eCollection 2014.
- [16] Steinborn MM, Heuck AF, Tiling R et al. Whole-body bone marrow MRI in patients with metastatic disease to the skeletal system. *J Comput Assist Tomogr*. 1999 Jan-Feb;23(1):123-9.
- [17] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Jan;41(1):11-20. doi: 10.1007/s00259-013-2525-5. Epub 2013 Sep 27.
- [18] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):197-209. doi: 10.1007/s00259-014-2949-6. Epub 2014 Nov 20.
- [19] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*. 2015 Aug;56(8):1185-90. doi: 10.2967/jnumed.115.160382. Epub 2015 Jun 25.
- [20] Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000 May;31(5):578-83.
- [21] Saad F, Lipton A, Cook R et al. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007 Oct 15;110(8):1860-7.
- [22] Goh P, Harris K, Napolskikh J et al. New multidisciplinary prostate bone metastases clinic: first of its kind in Canada. *Curr Oncol* 2007;14(1):9-12
- [23] Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, et al. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer* 2010;116(6):1406-1418
- [24] Inoue T, Segawa T, Kamba T, et al. Prevalence of skeletal complications and their impact on survival of hormone refractory prostate cancer patients in Japan.



- Urology 2009;73(5):1104-1109
- [25] Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-1468
- [26] Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000;164(4):1248-1253
- [27] Berruti A, Tucci M, Mosca A, et al. Predictive factors for skeletal complications in hormone-refractory prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2005;93(6):633-638
- [28] Crawford ED. Skeletal complications in men with prostate cancer: effects on quality-of-life outcomes throughout the continuum of care. *Eur Urol* 2004;Suppl 3(5):10-15
- [29] Fourneau I, Broos P. Pathologic fractures due to metastatic disease. A retrospective study of 160 surgically treated fractures. *Acta Chir Belg* 1998;98(6):255-260
- [30] Saad F, Clarke N, Colombel M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):429-40. Epub 2006 Jan 6.
- [31] Sullivan PW, Mulani PM, Fishman M, Sleep D. Quality of life findings from a multicenter, multinational, observational study of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Qual Life Res* 2007;16(4):571-575
- [32] Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011;61(4):212-236
- [33] Halabi S, Small EJ, Kantoff PW et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232-7.
- [34] Oudard S, Banu E, Scotte F et al. Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol*. 2007 Nov;18(11):1828-33. Epub 2007 Sep 9.
- [35] Miyamoto S, Ito K, Miyakubo M et al. Impact of pretreatment factors, biopsy Gleason grade volume indices and post-treatment nadir PSA on overall survival in patients with metastatic prostate cancer treated with step-up hormonal therapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Mar;15(1):75-86. doi: 10.1038/pcan.2011.47. Epub 2011 Oct 11.
- [36] Smaletz O, Scher HI, Small EJ et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol*. 2002 Oct 1;20(19):3972-82.
- [37] Cook RJ, Coleman R, Brown J et al. Markers of bone metabolism and survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2006 Jun 1;12(11 Pt 1):3361-7.
- [38] Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB et al. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol*. 2010 Jul;184(1):162-7. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.034. Epub 2010 May 16.
- [39] DePuy V, Anstrom KJ, Castel LD et al. Effects of skeletal morbidities on longitudinal patient-reported outcomes and survival in patients with metastatic prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2007 Jul;15(7):869-76.
- [40] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-376
- [41] Hechmati G, Cure S, Gouépo A et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691-700. doi: 10.3111/13696998.2013.779921. Epub 2013 Mar 15.
- [42] Félix J, Andreozzi V, Soares M et al. Hospital resource utilization and treatment cost of skeletal-related events in patients with metastatic breast or prostate cancer: estimation for the Portuguese National Health System. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):499-505. doi: 10.1016/j.jval.2010.11.014. Epub 2011 May 19.
- [43] Pockett RD, Castellano D, McEwan P et al. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Nov;19(6):755-60. doi: 10.1111/j.1365-2354.2009.01135.
- [44] Groot MT, Boeken Kruger CG, Pelger RC, Uyl-de Groot CA. Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in the Netherlands. *Eur Urol*. 2003 Mar;43(3):226-32.
- [45] Climent MA, Piulats JM, Sánchez-Hernández A, et al. Recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group for the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83(3):341-352
- [46] NICE. Prostate cancer: diagnosis and treatment. 2008, Clinical guideline 58.
- [47] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1513-20.
- [48] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug

- 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5.
- [49] James ND, Sydes MR, Mason MD et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: First overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476) *J Clin Oncol.* 2015;33 (suppl; abstr 5001)
- [50] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-1154
- [51] Heidenreich A, Bracarda S, Mason M et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer.* 2014 Apr;50(6):1090-9. doi: 10.1016/j.ejca.2014.01.006. Epub 2014 Jan 31.
- [52] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368(2):138-148.
- [53] de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005
- [54] Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-1197
- [55] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1.
- [56] Ha YS, Goodin S, DiPaola RS, Kim IY. Enzalutamide for the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Drugs Today (Barc).* 2013 Jan;49(1):7-13. doi: 10.1358/dot.2013.49.1.1910724.
- [57] Herden J, Heidegger I, Paffenholz P, Porres D. Systemic Medical Treatment in Men with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Recommendations for Daily Routine. *Oncol Res Treat.* 2015;38(12):654-68. doi: 10.1159/000442030. Epub 2015 Nov 23.
- [58] Linee Guida AIOM carcinoma della prostata, disponibile online da: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/prostata/1,779,1>
- [59] Antonarakis ES, Lu C, Wang H et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 Sep 11;371(11):1028-38. doi: 10.1056/NEJMoa1315815. Epub 2014 Sep 3.
- [60] Decision Resources. Prostate Cancer. Disponibile online da: <http://decisionresources.com/> 2014
- [61] European Medicines Agency. Prolia (denosumab). Summary of product characteristics, May 2010
- [62] Smith MR, Coleman RE, Klotz L et al. Denosumab for the prevention of skeletal complications in metastatic castration-resistant prostate cancer: comparison of skeletal-related events and symptomatic skeletal events. *Ann Oncol.* 2015 Feb;26(2):368-74. doi: 10.1093/annonc/mdu519. Epub 2014 Nov 25.
- [63] Smith MR, Halabi S, Ryan CJ et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol.* 2014 Apr 10;32(11):1143-50. doi: 10.1200/JCO.2013.51.6500. Epub 2014 Mar 3.
- [64] Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006 Jun;7(6):508-14.
- [65] Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens).* 2009 Apr-Jun;8(2):96-110.
- [66] Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6(6):392-400
- [67] Joung JY, Ha YS, Kim IY. Radium Ra 223 dichloride in castration-resistant prostate cancer. *Drugs Today (Barc)* 2013;49(8):483-490
- [68] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223
- [69] Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77. doi: 10.1093/annonc/mdv222. Epub 2015 Jul 22.
- [70] European Association of Urology, Oncology guidelines. Disponibile online da: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
- [71] NCCN guidelines Evidence blocks 2016, disponibile on-line da: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf
- [72] Leibowitz-Amit R, Joshua AM. Targeting the androgen receptor in the management of castration-resistant prostate cancer: rationale, progress, and future directions. *Curr Oncol.* 2012 Dec;19(Suppl 3):S22-31. doi: 10.3747/co.19.1281.
- [73] Nelson PS. Molecular states underlying androgen receptor activation: a framework for therapeutics targeting androgen signaling in prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2012 Feb 20;30(6):644-6. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1300. Epub 2011 Dec 19.
- [74] Mostaghel EA, Nelson PS. Intracrine androgen metabolism in prostate cancer progression: mechanisms of castration resistance and therapeutic implications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr;22(2):243-58. doi: 10.1016/j.beem.2008.01.003.
- [75] Vis AN, Schröder FH. Key targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part 1: the androgen receptor and



- steroidogenic pathways. *BJU Int.* 2009 Aug;104(4):438-48. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08695.x. Epub 2009 Jun 24.
- [76] Vis AN, Schröder FH. Key targets of hormonal treatment of prostate cancer. Part 2: the androgen receptor and 5alpha-reductase. *BJU Int.* 2009 Nov;104(9):1191-7. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08743.x. Epub 2009 Jul 14.
- [77] Cancer Genome Atlas Research Network. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell.* 2015 Nov 5;163(4):1011-25. doi: 10.1016/j.cell.2015.10.025.
- [78] Hamada A, Sissung T, Price DK et al. Effect of SLCO1B3 haplotype on testosterone transport and clinical outcome in caucasian patients with androgen-independent prostatic cancer. *Clin Cancer Res.* 2008 Jun 1;14(11):3312-8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4118.
- [79] Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res.* 2008 Jun 1;68(11):4447-54. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249.
- [80] Li R, Evaul K, Sharma KK et al. Abiraterone inhibits 3-hydroxysteroid dehydrogenase: a rationale for increasing drug exposure in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2012 Jul 1;18(13):3571-9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0908.
- [81] Dehm SM, Tindall DJ. Alternatively spliced androgen receptor variants. *Endocr Relat Cancer.* 2011 Sep 20;18(5):R183-96. doi: 10.1530/ERC-11-0141. Print 2011 Oct.
- [82] Chen EJ, Sowalsky AG, Gao S et al. Abiraterone treatment in castration-resistant prostate cancer selects for progesterone responsive mutant androgen receptors. *Clin Cancer Res.* 2015 Mar 15;21(6):1273-80. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1220. Epub 2014 Oct 15.
- [83] Danesi R et al, data on file



Radio-223 nel trattamento del mCRPC: profilo di efficacia e sicurezza

Giuseppe Procopio ¹, Umberto Ricardi ², Marcello Tucci ³, Romano Danesi ⁴

¹ Dipartimento di Oncologia Medica Genitourinaria – Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

² Dipartimento di Oncologia - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

³ Dipartimento di Oncologia Medica – AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

⁴ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Farmacologia Clinica, Università degli studi di Pisa

UTILIZZO DEGLI ALFA-EMETTITORI E DI RADIO-223 IN ONCOLOGIA

Razionale per l'uso dei radiofarmaci alfa-emettitori in oncologia

Il rationale per l'impiego degli alfa-emettitori come terapie sistemiche in oncologia è correlato alla elevata energia delle particelle alfa ed alla loro minore capacità di penetrazione nei tessuti rispetto alle particelle gamma e beta. Infatti, le caratteristiche delle particelle alfa sono completamente differenti in termini di dimensioni e trasferimento lineare di energia (LET). La particella alfa è costituita da un nucleo di elio composto da due protoni e due neutroni, ovvero una massa 7000 volte superiore rispetto alle 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 limitano il trasferimento di energia su lunghe distanze e caratterizzano le particelle alfa come un tipico esempio di radiazioni ad alto LET (Linear Energy Transfer), corrispondente a circa 10 keV/micron [1]. Ciò si traduce in un maggior numero di rotture della doppia elica del DNA, danno difficilmente riparabile dai meccanismi cellulari preposti, che porta alla conseguente morte cellulare per apoptosi [2]. In alcuni modelli sperimentali è stato stimato che la particella alfa può produrre un danno biologico 20 volte superiore rispetto a quello di un emettitore beta. L'utilizzo di emettitori alfa determina anche una minore irradiazione dei tessuti adiacenti, poiché la

lunghezza del percorso della particella alfa è molto più breve rispetto alla 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 generate dagli alfa-emettitori in sintesi restano localizzate quasi esclusivamente a livello del tessuto neoplastico e i danni che si verificano al tessuto sano, in particolare al tessuto ematopoietico del midollo osseo, sono molto limitati [1].

Radio-223: meccanismo d'azione e struttura chimica

Radio-223 dicloruro (Ra-223) (Xofigo[®]) è il primo radiofarmaco ad azione specifica sul tessuto osseo in grado di aumentare la sopravvivenza globale dei pazienti con metastasi scheletriche da mCRPC, senza indurre evidenti danni a carico del midollo osseo. Radio-223 è un calcio-mimetico emettitore di particelle alfa ed è in grado di formare complessi con la componente minerale dell'osso, i cristalli di idrossiapatite. Pertanto, il farmaco agisce selettivamente sul tessuto osseo a elevato turnover cellulare, quale tipicamente è il tessuto tumorale, senza interagire con i restanti distretti corporei (Figura 1).

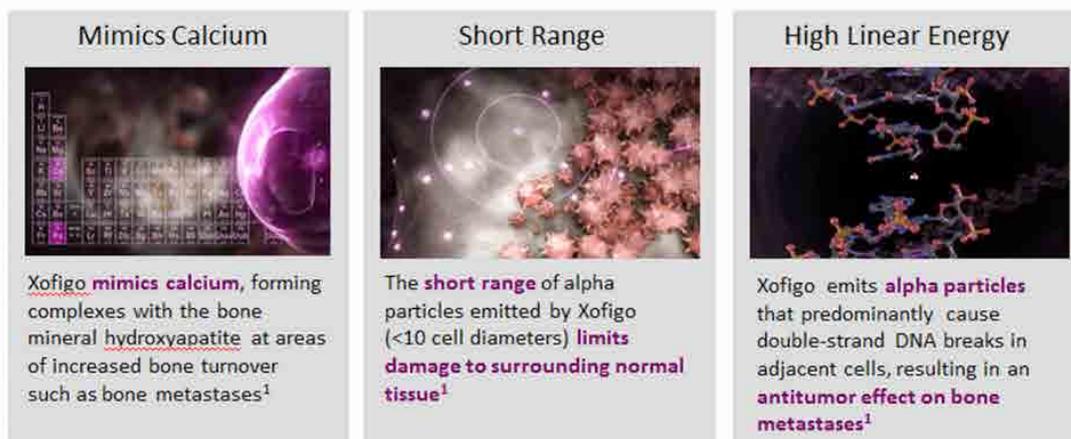
Radio-223 introduce quindi una nuova classe terapeutica, la "targeted alpha therapy" che possiede un profilo di tollerabilità e sicurezza migliore rispetto a quello degli altri radiofarmaci oggi disponibili.

Il suo profilo farmacocinetico è caratterizzato da una rapida biodistribuzione ed eliminazione dall'organismo attraverso

FIGURA 1

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DEL MECCANISMO DI AZIONE DI RADIO-223

Meccanismo d'azione



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.

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

l'intestino tenue (a differenza del samario e dello stronzio, che sono eliminati per via renale [3]). Dal momento che l'escrezione avviene attraverso l'intestino tenue, la sua somministrazione non è limitata da riduzione della funzionalità epatica o renale.

Il radio è un elemento chimico emettitore alfa appartenente al gruppo dei metalli alcalini della terra, scoperto nel 1898 da Marie e Pierre Curie [2]. 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 osso [4]. Al contrario, 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 [4].

Dopo che radio-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 [4] (Figura 1). Oltre a possedere proprietà fisiche favorevoli che lo rendono maneggevole, radio-223 ha un'emivita relativamente lunga, di 11,4 giorni, che facilita il suo trasporto tra il luogo di produzione e i centri di trattamento dei pazienti e garantisce un tempo sufficiente perché il radioisotopo venga incorporato nelle superfici ossee prima del decadimento [4]. Essendo un calcio mimetico il radio-223 risulta particolarmente indicato da un punto di vista biologico per il trattamento del carcinoma della prostata metastatico all'osso, neoplasia

caratterizzata nella maggior parte dei casi da un'abnorme attivazione osteoblastica e pertanto associata ad un avido uptake di calcio o di sostanze calcio mimetiche.

PROFILO DI EFFICACIA DI RADIO-223

Punti chiave:

- Il beneficio sulla OS è stato ottenuto sia nei pazienti che non avevano ricevuto precedente trattamento con docetaxel che in quelli precedentemente trattati con docetaxel.
- Radio-223 ha dimostrato la sua 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).
- Radio-223 ha dimostrato di aumentare il tempo all'incremento dei valori sierici di ALP e PSA.
- Radio-223 ha ridotto il numero di eventi scheletrici sintomatici, le sole complicanze scheletriche davvero in grado di inficiare non solo la qualità di vita ma anche la sopravvivenza dei pazienti.
- Radio-223 ha prolungato il tempo alla comparsa del primo evento scheletrico e ha anche migliorato significativamente la qualità della vita dei pazienti attraverso una riduzione del dolore osseo.

STUDIO DI FASE III - ALSYMPCA

Lo studio di fase III BC1-06 (ALSYMPCA: **AL**pharadin in **SYM**ptomatic Prostate **CAN**cer), randomizzato, in doppio cieco, si proponeva di valutare l'efficacia e la sicurezza di radio-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 viscerali [5]. 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 radio-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 pre-trattamento 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 \geq 220 U/L), all'impiego precedente o concomitante di bisfosfonati e alla pregressa terapia con docetaxel [5]. I dati di tollerabilità e di efficacia sono stati validati da un comitato esterno indipendente (Data Monitoring Comitee) mediante analisi ad interim preplanificate.

Endpoints dello studio ALSYMPCA

L'endpoint primario era la sopravvivenza, 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
 - 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 ALPt
3. Riduzione dei livelli di ALPt rispetto al basale
4. Normalizzazione di ALPt rispetto al basale
5. Tempo alla progressione del PSA
6. Sicurezza e qualità della vita (QoL)

Risultati dello studio ALSYMPCA

Lo studio è stato sospeso in seguito all'analisi "ad interim", pianificata al verificarsi di 314 eventi, poichè vi era evidenza di un beneficio significativo in termini di OS a favore di radio-223 [5]. Di conseguenza, ai pazienti del braccio placebo è stata offerta la possibilità di entrare nel braccio di trattamento attivo [6]. I risultati aggiornati di questo studio, presentati all'ASCO 2012 (Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology) [7] e successivamente pubblicati, nel luglio 2013, sul NEJM, 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 radio-223 (63%) e 145 del gruppo placebo (47%). La mediana è risultata pari a 6 iniezioni nel gruppo di pazienti trattati con radio-223 e 5 iniezioni nel gruppo di pazienti trattati con placebo [5]. 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 OS che era pari a 14,9 mesi per radio-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 OS, 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 chemioterattati; 14,4 vs 11,3 mesi; HR 0,71 nel sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con docetaxel). Un vantaggio significativo di OS è stato dimostrato in tutti i sottogruppi di stratificazione (Figura 2).

Rispetto a placebo, radio-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; $p < 0,001$); il vantaggio è

FIGURA 2

CONFRONTO IN TERMINI DI OVERALL SURVIVAL (OS) TRA RADIO-223 VS PLACEBO

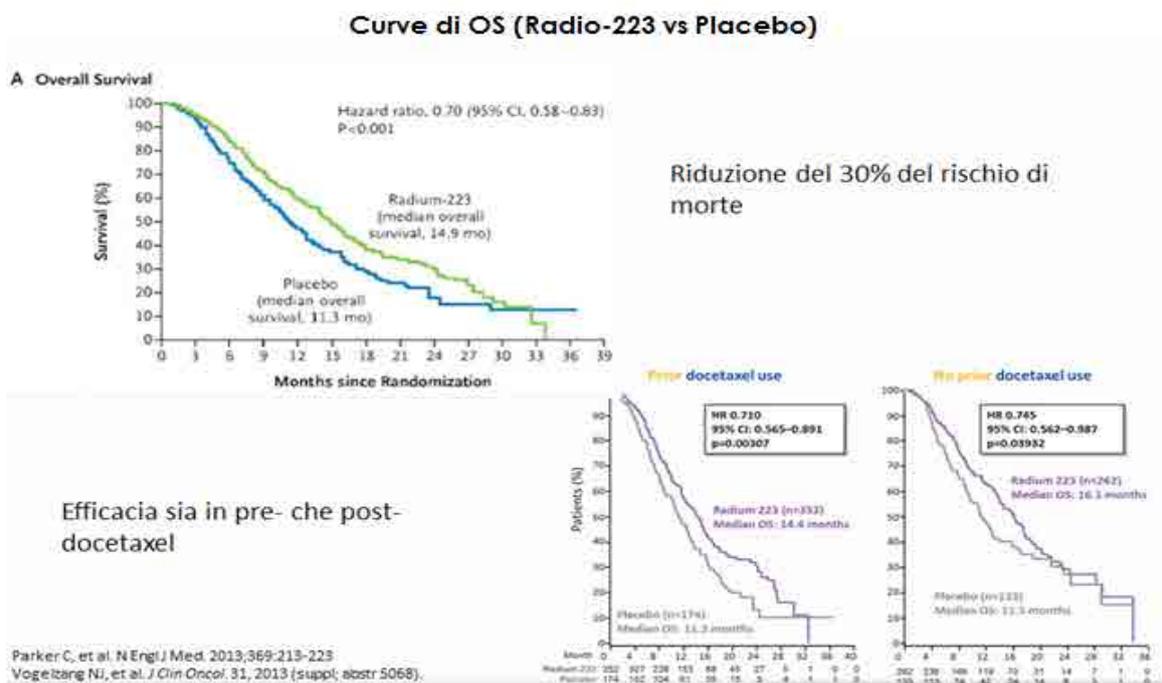
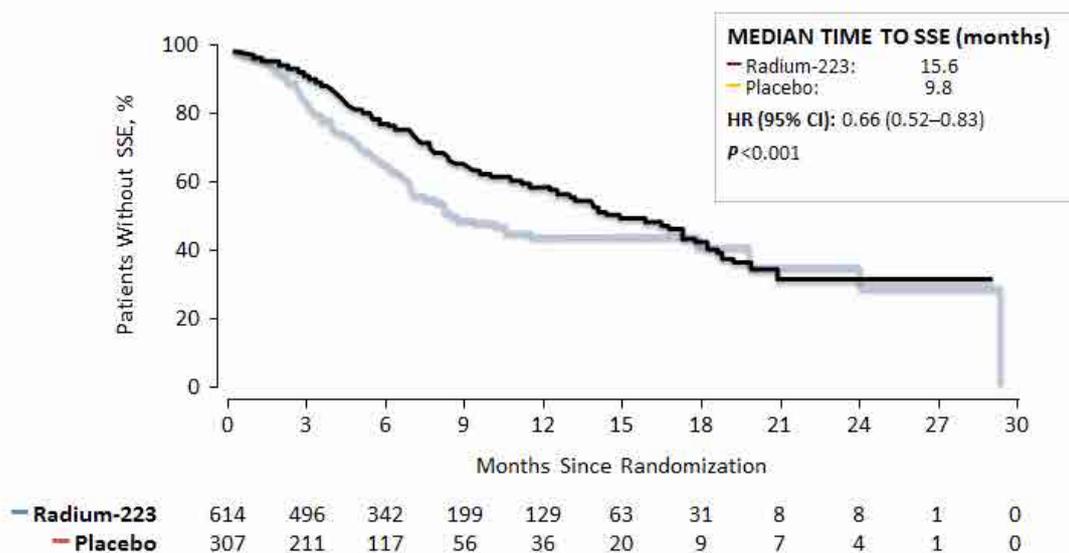


FIGURA 3

TEMPO ALLA COMPARSA DEL PRIMO SSE (RADIO-223 VS PLACEBO)

Tempo all'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.

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).

Inoltre il trattamento con radio-223 ha portato ad un incremento significativo del tempo all'aumento del livello di fosfatasi alcalina totale (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 fosfatasi alcalina e di PSA sono stati valutati dopo 12 settimane. Inoltre, una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel gruppo radio-223 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 12a settimana è stata raggiunta nel 16% dei pazienti nel gruppo dei trattati con radio-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 radio-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 OS superiore ai pazienti con risposta ALP non confermata (17.8 vs 10.4 mesi, HR 0.45) [8]. Un totale di 528 pazienti nella popolazione intention-to-treat è deceduto, di cui 333 pazienti trattati con radio-223 dei 614 arruolati (54%) e 195 del gruppo placebo rispetto ai 307 arruolati (64%) [5]. L'effetto di radio-223 sulla OS è stato osservato in tutti i sottogruppi di pazienti.

PROFILO DI SICUREZZA DI RADIO-223

Punti chiave:

- Nello studio registrativo di fase III, la frequenza di eventi avversi associati all'uso di radio-223 è risultata inferiore a quella del gruppo placebo
- Radio-223 ha indotto eventi avversi di grado 3-4 in misura limitata



- Rispetto ad altri radiofarmaci, radio-223 preserva il midollo osseo limitando la mielosoppressione
- Radio-223, grazie alla sua elevata tollerabilità rispetto ad altre terapie per il mCRPC, non sembra 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; dati preliminari dagli studi EAP confermano una buona safety dall'associazione con abiraterone e enzalutamide; lo studio di fase I/II di associazione con docetaxel non ha documentato un aumento di tossicità ematologica (NCT 01106352).

Dati di sicurezza nello studio ALSYMPCA

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

- Tutti gli eventi avversi: 558/600 pazienti (93%) con radio-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 radio-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. 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-naive, indipendentemente dal braccio di trattamento (7% vs 2%, rispettivamente; $P=0.001$); considerando invece il braccio radio-223, i pazienti precedentemente chemiotrattati avevano un rischio rispettivamente di 9% vs 3%; ($p=0.01$) [9].

Per quanto riguarda invece l'anemia di grado 2-4, il rischio aumentava per valori di $ALP \geq 220$ U/L all'arruolamento o in presenza malattia ossea più o meno estesa (≥ 6 metastasi/superscan) [10].

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 radio-223 è stato osservato un solo caso di anemia aplastica [11].

Per quanto riguarda la qualità della vita, nello studio ALSYMPCA una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con radio-223, rispetto a placebo, ha avuto un miglioramento significativo della qualità della vita in base al punteggio totale FACT-P (aumento del punteggio ≥ 10 punti su una scala da 0 a 156) (25% vs 16%, $p = 0,02$). Alla settimana 16, la variazione media del punteggio totale FACT-P rispetto al basale è stata significativamente favorevole per il gruppo trattato con radio-223 rispetto a placebo (-2.7 vs -6.8; $p = 0,006$) [5,6]. Il 30% dei pazienti trattati con radio-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%) [12]. I dati osservazionali relativi al follow-up ematologico dei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia dopo trattamento con radio-223 o placebo sono stati recentemente pubblicati; l'analisi comprende 202 pazienti (142 pretrattati con radio-223 e 64 con placebo; 87 dei pazienti radio-223 e 37 dei pazienti placebo avevano già ricevuto docetaxel prima dell'ALSYMPCA; il 79% dei pazienti radio-223 avevano ricevuto tutte e 6 le somministrazioni di radio-223). Non si sono osservate differenze significative in eventi avversi ematologici nei due bracci, e pertanto il pregresso trattamento con radio-223

non sembra compromettere l'uso successivo di chemioterapia, indipendentemente dal pregresso utilizzo di docetaxel [13].

Expanded Access Program (EAP) e studio retreatment

Lo studio EAP americano (Expanded Access Program) 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 safety sovrapponibile a quella dello studio registrativo, ed indipendente da pregressi trattamenti con abiraterone e enzalutamide. L'OS 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 OS 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) [14]. Lo studio EAP internazionale [15] ha documentato, su 696 pazienti riceventi almeno un ciclo di trattamento, una OS 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 OS nei pazienti che ricevevano trattamento concomitante con denosumab o con abiraterone. La safety 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 retreatment (NCT 01934790), recentemente presentato all'ASCO GU 2016 [16] prevedeva, in pazienti

che avessero già ricevuto un ciclo completo di 6 somministrazioni di radio-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 CRPC, e il 73% erano progrediti a abiraterone/enzalutamide. Il 45% dei pazienti aveva ricevuto ≥ 1 linea chemioterapica precedente. La safety osservata (endpoint primario dello studio) è stata sovrapponibile e addirittura migliore di quanto noto dallo studio ALSYMPCA. La rPFS è stata di 9 mesi.

RUOLO DI RADIO-223 NELLO SCENARIO TERAPEUTICO ATTUALE

Indicazione all'impiego secondo linee guida nazionali ed internazionali

L'impiego di radio-223 è attualmente raccomandato dalle principali linee guida sul tumore della prostata. Le linee guida NCCN (versione 2.2016 Evidence Blocks, che tengono in considerazione efficacia, safety, qualità del risultato clinico e coerenza del dato, accesso al trattamento) lo raccomandano con indicazione forte (category 1) sia in pazienti chemio-naive che in pazienti che abbiano già ricevuto docetaxel [17] (Tabella 1).

Secondo le linee guida AIOM 2015, radio-223 è raccomandato con indicazione positiva forte e SIGN=B nel setting post-docetaxel, mentre ha una raccomandazione positiva debole, SIGN=B, in tutti i pazienti con malattia ossea sintomatica e senza malattia viscerale, indipendentemente dal pregresso trattamento [18].

Per quanto riguarda le linee guida ESMO 2015, radio-223 è raccomandato sia in prima linea che dopo docetaxel, con livello I A [19].

TABELLA 1

| RADIO-223 NELLE PRINCIPALI LINEE GUIDA ITALIANE E INTERNAZIONALI | | |
|--|---|---|
| LINEA GUIDA | POPOLAZIONE | LIVELLO DI RACCOMANDAZIONE |
| NCCN 2016 | Pazienti chemio-naive e post-docetaxel | 1 |
| ESMO 2015 | Pazienti chemio-naive e post-docetaxel | IA |
| AIOM 2015 | Setting post- docetaxel Tutti i pazienti sintomatici e senza metastasi viscerali | Positiva forte e SIGN B Positiva debole e SIGN B |

FIGURA 4

BENEFICIO CLINICO DEI FARMACI UTILIZZATI NEL TUMORE DELLA PROSTATA

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale for prostate cancer

| 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 (Q7) | 0.76 0.83 | Improved Improved | 3 |
| Cabazitaxel+P vs Mitoxantrone+P | TROPIC | Yes, after docetaxel | OS | 2.4 | 0.70 | | 2 |

ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)

L'ESMO-MCBS [20] rappresenta un approccio strutturato e razionale per la stratificazione dei benefici clinicamente rilevanti di un farmaco, permettendo quindi di interpretare i dati e le analisi disponibili, riducendo i bias di giudizio e raccomandazione relativi ai diversi farmaci a disposizione.

Nello specifico sono stati valutati i farmaci attivi in oncologia suddividendoli tra intento curativo (setting adiuvante e neoadiuvante) e intento non curativo (setting metastatico). In riferimento alla seconda categoria di farmaci, i parametri presi in considerazione per la classificazione dei singoli trattamenti sono stati efficacia (intesa come OS e durata della stessa o parametri surrogati dell'OS), qualità della vita e safety.

Tra i trattamenti disponibili per il mCRPC, radio-223 è stato il solo farmaco ad ottenere il punteggio massimo (Figura 4).

Profilo del paziente candidabile al trattamento con radio-223

Radio-223 è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma della prostata

resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note. In base alla label approvata e ai criteri dello studio registrativo, sappiamo che il paziente candidabile a questo trattamento è affetto da CRPC con malattia ossea (almeno due sedi scheletriche di malattia alla scitigrafia ossea pretrattamento); presenta inoltre sintomatologia dolorosa, 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). Lo studio registrativo documenta un beneficio di OS sia in pazienti in terapia con oppioidi (HR 0.68), sia nei pazienti che non assumevano tali farmaci (HR 0.70). 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 ed inoltre in quanto lo studio registrativo ha dimostrato l'efficacia del farmaco sia nel setting pre-chemioterapia, sia nel setting post-chemioterapia.

Le metastasi viscerali (fegato, polmone, SNC) sono una controindicazione assoluta al

trattamento, mentre la presenza di localizzazioni linfonodali di malattia non esclude il trattamento con radio-223 (sono ammesse adenopatie fino a 3 cm di diametro di asse corto).

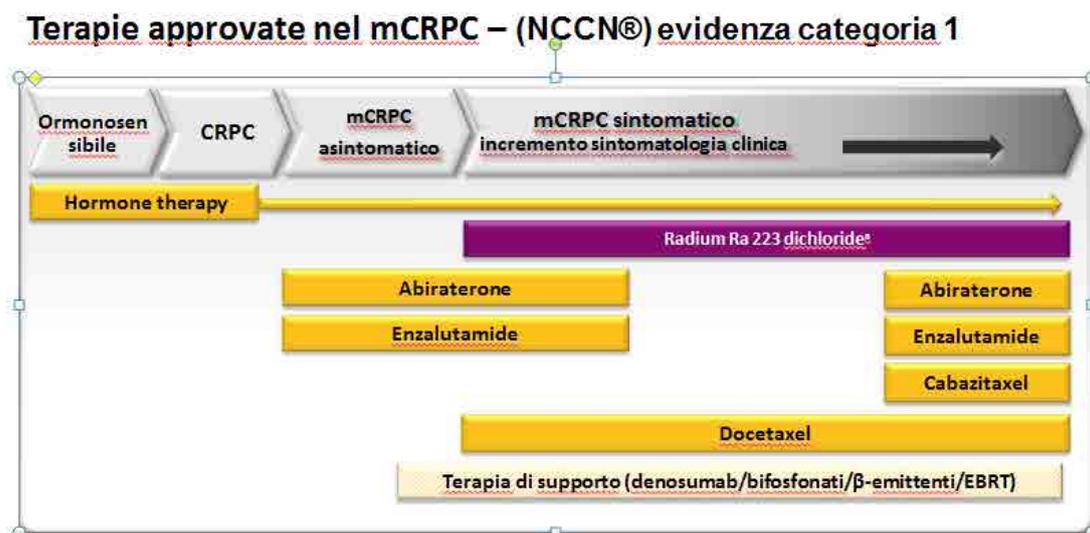
Il paziente deve avere una adeguata funzionalità midollare, come riportato in scheda tecnica; pertanto, andrà posta particolare attenzione ai pazienti che siano stati già pesantemente pretrattati (radio o chemioterapia) o che presentino un massivo interessamento osseo di malattia. Inoltre, in presenza di sedi a rischio frattura o compressione, occorrerà stabilizzare tali sedi prima di procedere al trattamento con radio-223. Per quanto riguarda le comorbidità, radio-223 non presenta controindicazioni né rispetto a eventuali assunzioni concomitanti di farmaci, né rispetto a quadri di insufficienza d'organo, né di età [21,22]. Radio-223 è in grado di aumentare la sopravvivenza, aumentare il tempo agli eventi scheletrici, ridurre il dolore, migliorare la qualità della vita, a fronte di una tossicità estremamente favorevole. Il vantaggio ottenuto sul rischio di morte nello studio di radio-223 è sovrapponibile a quanto documentato dai competitors nei setting pre e post-chemioterapia. Tenendo conto del ruolo prognostico della malattia ossea, degli eventi scheletrici e del dolore nel CRPC (fattori

che sono associati in maniera significativa ad una riduzione di OS, oltre che all'aumento della morbilità e dei costi sanitari), un farmaco che agisce in maniera specifica sulle metastasi scheletriche rappresenta la risposta efficace ad un importante bisogno clinico di questi pazienti. Inoltre Ra-223 è la prima bone-targeted therapy ad aver dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza nel carcinoma prostatico avanzato.

Riepilogando, l'utilizzo di radio-223 può essere legato all'insorgenza dei primi sintomi riportati dal paziente, consentendo quindi di avere un ampio spettro di utilizzo sin dall'avvio della malattia sintomatica e per tutta la sua durata (Figura 5). Tutto ciò è inoltre suffragato dai dati dello studio registrativo, dagli studi EAP [14,15] e dalle prime casistiche retrospettive disponibili [23,24], i quali dimostrerebbero come i pazienti che ricevono radio-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 PFS.

FIGURA 5

TRATTAMENTI A DISPOSIZIONE NEL M-CRPC (NCCN GUIDELINES, PROSTATE CANCER, 2016)



EBRT=external beam radiation therapy.

This illustration does not represent all possible treatment options in the various stages of mCRPC treatment paradigm. Distance is not proportional to time.

*For patients with symptomatic bone metastases with no known visceral metastatic disease.

Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer, V.1.2015. Available at:

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Accessed November 11, 2014. © 2014 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK®, NCCN®, NCCN GUIDELINES®, and all other NCCN content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.



Bibliografia

- [1] Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, Larsen RH. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the alpha-emitter ²²³Ra: adjuvant or alternative to conventional modalities? *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 2):6250s-6257s
- [2] Hafeez S, Parker C. Radium-223 for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* (2013);22(3):379-387
- [3] Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res.* 2013;5:1-14. doi: 10.2147/CMAR.S25537. Epub 2013 Jan 8.
- [4] Finlay IG, Mason MD, Shelley M. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2005;6(6):392-400
- [5] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223
- [6] Kluetz PG, Pierce W, Maher VE, et al. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary. *Clin Cancer Res* 2014;20(1):9-14
- [7] Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *Journal of Clinical Oncology*, 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 30, No 18_suppl (June 20 Supplement), 2012: LBA4512
- [8] Sartor O, Amariglio R, Wilhelm 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. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5080)
- [9] Vogelzang N, Helle SI, Johannessen DC et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel (D) in the phase III ALSYMPCA trial. Abstract Number: 5068. 2013 ASCO Annual Meeting
- [10] O'Sullivan JM, Johannessen DC, Widmark A et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in the phase 3 ALSYMPCA trial in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases: Baseline prognostic factor subgroup analysis. Abstract ESMO 2013
- [11] Nilsson S, Vogelzang NJ, Sartor O et al. 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra 223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 9)
- [12] Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM et al. External beam radiation 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, 2015 (suppl 7; abstr 182)
- [13] Sartor O, Hoskin P, Coleman RE et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate.* 2016 Jul;76(10):905-16. doi: 10.1002/pros.23180. Epub 2016 Mar 23.
- [14] Vogelzang NJ, Fernandez DC, Morris MJ et al. Radium-223 dichloride (Ra-223) in U.S. expanded access program (EAP). *Journal of Clinical Oncology*, 2015 Genitourinary Cancers Symposium (February 26-28, 2015). Vol 33, No 7_suppl (March 1 Supplement), 2015: 247
- [15] Saad F, Carles J, Gillessen S et al. Radium-223 in an international early access program (EAP): Effects of concomitant medication on overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRCP) patients. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 5034)
- [16] Sartor O, Heinrich D, Mariados N et al. Re-treatment with radium-223: An international, prospective, open label study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Journal of Clinical Oncology*, 2016 ASCO Annual Meeting (June 3-7, 2016). Vol 34, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2016: 5074
- [17] NCCN guidelines Evidence blocks 2016, disponibile on-line da: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf
- [18] Linee Guida AIOM carcinoma della prostata, disponibile online da: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/ prostata/1,779,1>
- [19] Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77. doi: 10.1093/annonc/mdv222. Epub 2015 Jul 22.
- [20] Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol.* 2015 Aug;26(8):1547-73. doi: 10.1093/annonc/mdv249. Epub 2015 May 30.
- [21] Graff JN, Beer TM. Pharmacotherapeutic management of metastatic, castration-resistant prostate cancer in the elderly: focus on non-chemotherapy agents. *Drugs Aging.* 2014 Dec;31(12):873-82. doi: 10.1007/s40266-014-0224-y.
- [22] Radio-223. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online da: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/002653/WC50_156172.pdf

[23] Etchebehere EC, Milton DR, Araujo JC et al. Factors affecting (223) Ra therapy: clinical experience after 532 cycles from a single institution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Jan;43(1):8-20. doi: 10.1007/s00259-015-3185-4. Epub 2015 Sep 29.

[24] Challapalli A, Hilman S, Cowley S et al. Radium-223 in

metastatic castration resistant prostate cancer: Progression free survival and pain scores—Real-world single-institution experience. *Journal of Clinical Oncology*, 2016 Genitourinary Cancers Symposium (January 7-9, 2016). Vol 34, No 2_suppl (January 10 Supplement), 2016: 250





Impatto organizzativo di radio-223 nel trattamento del mCRPC

Stefano Fanti¹, Giuseppe De Vincentis², Umberto Ricardi³, Marcello Tucci⁴,
Giuseppe Procopio⁵, Carlo Favaretti⁶

¹ Dipartimento di Medicina Nucleare - Policlinico Sant'Orsola - Malpighi, Bologna

² Dipartimento di Medicina Nucleare - Policlinico Umberto I°, Roma

³ Dipartimento di Oncologia - AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

⁴ Dipartimento di Oncologia Medica - AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

⁵ Dipartimento di Oncologia Medica Genitourinaria - Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

⁶ Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON RADIO-223

- La somministrazione di radio-223 richiede il rispetto di semplici norme di radioprotezione e pertanto non richiede l'ospedalizzazione del paziente.
- Radio-223 possiede tempo di dimezzamento di 11,4 giorni, in grado quindi di garantire la preparazione, la distribuzione e la somministrazione del radiofarmaco ai pazienti.
- La somministrazione avviene mediante un'iniezione lenta, generalmente fino a un minuto e il paziente, dopo un breve periodo di osservazione, può tornare al proprio domicilio seguendo alcune semplici precauzioni per quanto riguarda il contatto con altre persone e le norme di vita quotidiana.
- Il paziente trattato con radio-223, alla luce delle caratteristiche fisiche del radiofarmaco, da un punto di vista radioprotezionistico, non rappresenta una fonte di rischio per la popolazione e per i lavoratori.

all'uso, non deve essere mischiata con altri tipi di soluzione e viene somministrato mediante iniezione lenta, fino a 1 minuto.

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

- peso corporeo del paziente (kg)
- posologia (55 kBq/kg peso corporeo)
- concentrazione della radioattività (1100 kBq/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 (*decay correction*, DK) per la correzione sulla base del decadimento fisico del radio-223. Una tabella dei fattori DK è allegata a ogni flaconcino.

La quantità di radioattività nel volume dispensato deve essere confermata dalla misurazione in un misuratore di attività opportunamente calibrato. A tal fine, può essere utilizzata una sorgente di calibrazione di radio-223 con attività certificata, come quella che viene normalmente fornita dalla ditta produttrice del radiofarmaco [1].

Posologia e somministrazione

Il regime posologico di radio-223 è di 55 kBq per kg di peso corporeo, somministrato a intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni. Radio-223 è un farmaco solubile iniettabile per uso endovenoso. E' una soluzione pronta

Controindicazioni e precauzioni d'uso

Non ci sono controindicazioni note all'uso di radio-223. Nei pazienti anziani non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose poichè 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.

La sicurezza e l'efficacia di radio-223 nei pazienti con insufficienza epatica non sono state studiate. 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 radio-223 è minima e l'eliminazione avviene principalmente attraverso le feci, quindi non si ritiene che l'insufficienza renale abbia effetti sulla farmacocinetica del farmaco e non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale.

Poiché il farmaco induce soppressione midollare, i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio emocromocitometrico al basale e prima di ogni somministrazione. Prima dell'inizio del trattamento, la conta assoluta dei neutrofilici (*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 Radio-223, il trattamento con Radio-223 deve continuare solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio. I pazienti con evidenza di riserve midollari ridotte, per esempio dopo una precedente chemioterapia citotossica e/o radioterapia estesa oppure i pazienti con carcinoma prostatico con diffuse infiltrazioni ossee (EOD4; "superscan") devono essere trattati con cautela. Particolare attenzione è richiesta nella somministrazione del farmaco in pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa, a causa dell'escrezione fecale di radio-223 che può provocare un aggravamento dell'infiammazione acuta dell'intestino. Nei pazienti con compressione imminente o accertata del midollo spinale o che presentino fratture ossee, la terapia standard indicata dal punto di vista clinico (chirurgia e/o radioterapia) deve essere completata prima dell'inizio del trattamento con radio-223. L'esposizione cumulativa alle radiazioni può essere associata a un aumento a lungo termine del rischio di neoplasia e di difetti ereditari. In particolare, può risultare aumentato il rischio di osteosarcoma, sindrome mielodisplastica e leucemia. A oggi, negli studi clinici con follow-up fino a tre anni, non sono stati riportati casi di secondo tumore indotti da radio-223, ma ulteriori valutazioni sono necessarie.

Istruzioni comportamentali per i pazienti trattati con radio-223

Operatore sanitario: Per le caratteristiche fisiche di radio-223, il paziente non costituisce particolare pericolo per gli operatori durante la somministrazione del farmaco, purché sia evitato il contatto con feci, vomito e urina del paziente. Le dosi ricevute dagli operatori sono inferiori rispetto ad altri radiofarmaci comunemente utilizzati in medicina nucleare.

Familiari e caregivers: Sebbene la gestione del paziente trattato con radio-223 non presenti particolari criticità sotto il profilo radioprotezionistico, è altrettanto noto che una quota di radioattività rimane temporaneamente all'interno dell'organismo, per cui saranno necessarie alcune precauzioni per proteggere le persone con cui i pazienti entreranno in contatto al fine di proteggere familiari, amici e colleghi. Tali misure precauzionali hanno l'obiettivo di garantire che l'esposizione degli altri individui al radiofarmaco venga mantenuta entro certi limiti, paragonabili ai valori di dose da radiazioni dovute al fondo naturale.

Paziente: Il paziente in trattamento con radio-223 dovrà seguire alcune norme comportamentali fornite dall'operatore sanitario. Innanzitutto i pazienti verranno informati che la maggior parte della radioattività verrà eliminata con le feci ed in parte con le urine; pertanto per una settimana dalla somministrazione, andando in bagno, dovranno evitare ogni perdita d'urina al di fuori del vaso. Viene quindi consigliato di urinare seduti, pulirsi con carta igienica, azionare lo sciacquone per due/tre volte e infine 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, sempre nella prima settimana, andranno evitati i contatti a distanza ravvicinata con eventuali figli e nipoti di età inferiore a dieci anni. I bambini di età inferiore ai due anni dovranno essere assistiti da un'altra persona ed avendone la possibilità, si consiglia di affidarli a persone di fiducia in un'altra abitazione [1].



IMPATTO NORMATIVO DELLA LEGISLAZIONE SULLA RADIOPROTEZIONE

Normativa italiana in materia di radioprotezione
(D.Lgs. 230/1995 e s.m.i. e D.lgs.187/2000)

La normativa italiana in materia di radioprotezione ha visto negli ultimi anni l'approvazione di importanti decreti legislativi che hanno definito i principi generali di protezione dalle radiazioni ionizzanti fino ad arrivare alle norme tuttora vigenti. Di seguito vengono riportati due D.Lgs. che riguardano alcuni aspetti fondamentali inerenti al trattamento con radio-223:

D.Lgs. 230/95 e s.m.i.: Il decreto legislativo n° 230 del 17 marzo 1995, definisce mediante l'art.27 il "regime autorizzativo per le installazioni e particolari disposizioni per i rifiuti radioattivi" stabilendo 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. I valori stimati dipendono ovviamente dal numero di pazienti che si intendono trattare annualmente e dalle specifiche modalità organizzative (per esempio, alcuni centri potrebbero decidere di trattare più pazienti nello stesso giorno). In ogni caso, qualora il centro sia già in possesso di nulla osta, di categoria B o A, a seconda delle sorgenti e delle procedure presenti in quel centro, occorrerà inoltrare un'istanza di modifica al nulla osta in cui sia inserita una nuova tipologia di attività [1].

D.lgs.187/00: Il decreto legislativo n°187 del 26 maggio 2000, introdotto al fine di recepire le direttive Euroatom 97/43 in materia di "protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connessi ad esposizioni mediche", ha stabilito come i trattamenti con terapia radiometabolica debbano essere effettuati in regime di **ricovero protetto** con raccolta delle deiezioni dei pazienti. Il regime di ricovero si distingue in "ricovero ordinario" e "ricovero diurno". In entrambi i casi si tratta di modalità di accesso programmato, che non presentano quindi carattere di urgenza e che

forniscono prestazioni che per la loro complessità e i rischi per il paziente, non possono essere eseguite in regime ambulatoriale. Il ricovero ordinario è sostanzialmente caratterizzato da più giornate di degenza mentre quello diurno è limitato ad una sola parte della giornata e non prevede il "pernotto" del paziente.

Un tipico caso di ricovero protetto con raccolta delle deiezioni è quello effettuato per la somministrazione di iodio radioattivo per il trattamento del tumore alla tiroide che, per le caratteristiche della molecola, generalmente prevede una degenza di circa 48-72 ore. Al contrario, in caso di trattamento con radio-223, che come già anticipato non presenta particolari precauzioni da un punto di vista radioprotezionistico, il paziente può essere dimesso poche ore dopo la somministrazione. Alla luce di tali caratteristiche si intuisce come, per il radio-223, si possa prevedere una somministrazione mediante un ricovero diurno, in regime di "Day Hospital" rispettando pienamente i dettami della normativa in materia di radioprotezione e senza esporre ad alcun rischio il paziente, i suoi familiari o il personale sanitario.

Nota Ministero della Salute del 16/02/2015

In virtù delle caratteristiche di radio-223 citate precedentemente, il Ministero della Salute, con nota del 16/02/2015, sentito il parere di INAIL e ISS, ha chiarito che, nelle more di un aggiornamento del D.lgs 187/2000 e nel quadro delle già avviate attività di attuazione della Direttiva 59/2013/Euratom (che prevede l'inclusione degli alfa-emettitori tra le esenzioni dell'obbligo del regime di ricovero), il "**Day Hospital**" costituisce il regime assistenziale appropriato per la somministrazione di radio-223.

La nota ministeriale evidenzia inoltre come radio-223 potrebbe essere utilizzabile anche in regime ambulatoriale, senza che il livello di sicurezza da radiazioni venga ridotto, previa aggiornamento dell'elenco dei radiofarmaci per i quali è autorizzata la somministrazione in regime ambulatoriale.

Pertanto, come confermato dalla nota ministeriale, sarebbe auspicabile un rapido aggiornamento della normativa in materia di radioprotezione, al fine di migliorare l'accesso alla terapia con radio-223 e l'appropriatezza, evitando di ricorrere ad un regime di ricovero laddove non necessario.

Modelli organizzativi per la gestione del paziente con radio-223

Le caratteristiche di radio-223 e i vincoli imposti dalle normative vigenti rendono necessari la definizione di un percorso clinico-assistenziale ottimale e di modelli operativi che garantiscano di poter gestire al meglio le tutte le potenziali criticità legate all'utilizzo del farmaco. In tal senso, ai fini del rispetto della normativa vigente, nel trattamento con radio-223 si possono prevedere tre modelli organizzativi:

- **ricovero “ordinario”** con stanze protette ed eventuale pernottamento
- **ricovero “diurno”** gestito da unità operativa di Medicina Nucleare o Radioterapia in zona controllata con raccolta delle deiezioni. In questo caso il paziente resta nel reparto in “zona protetta” per il tempo necessario con raccolta delle deiezioni
- **ricovero “diurno”** gestito da altri specialisti, con trasferimento del paziente all'unità operativa di Medicina Nucleare o Radioterapia con raccolta delle deiezioni. In questo caso il paziente viene indirizzato in “zona protetta” per la somministrazione del trattamento con radiofarmaco e il controllo, con raccolta delle deiezioni, e successivamente viene riportato presso l'unità operativa che lo ha in carico per altri trattamenti o per la dimissione

L'utilizzo del file F per la rendicontazione dei farmaci

Il sistema di finanziamento della spesa sanitaria è basato su una allocazione delle risorse su base territoriale che prevede un sistema di regole per la compensazione della mobilità sanitaria interregionale (TUC - Testo Unico per la Compensazione della Mobilità Sanitaria Interregionale) e intraregionale, in funzione del sistema di finanziamento e dell'organizzazione dei singoli sistemi sanitari regionali. Tale sistema è integrato dall'utilizzo del **file F** (*“tracciato record per la gestione, attivazione e rendicontazione dei farmaci somministrati e forniti dalle strutture ospedaliere per l'utilizzo ambulatoriale e domiciliare ai pazienti non ricoverati al fine di garantire la continuità assistenziale”*).

Il File F rappresenta non soltanto una peculiare modalità di compensazione finanziaria

della mobilità sia inter che intra regionale, applicata ai farmaci somministrati in regime di assistenza diversa dal ricovero (cioè in somministrazione diretta), ma costituisce anche un importante strumento di monitoraggio e di controllo della spesa.

Una delle principali criticità legate alla gestione delle terapie oncologiche risiede nel fatto che spesso la somministrazione di tali farmaci richiede un'assistenza continua non attuabile in regime ambulatoriale o domiciliare ed il cui costo supera ampiamente la valorizzazione tariffaria del DRG di riferimento. Per ovviare a tale criticità, in alcune regioni è stata autorizzata la compensazione in “File F” per un elenco limitato di farmaci oncologici ad alto costo somministrati in regime di Day Hospital, con scorporo del costo del farmaco dalla tariffa. La procedura prevede il rimborso dell'intero costo del farmaco somministrato in Day Hospital con un abbattimento della tariffa del DRG di riferimento (409, 410 e 492) pari al 90%. Tale procedura è stata applicata anche per il radiofarmaco Ibritumomab Tiuxetano, indicato nella terapia del linfoma non-Hodgkin e trova oggi applicazione anche per radio-223 in alcune regioni.

Radio-223 e setting ambulatoriale

Sebbene la normativa vigente non preveda l'utilizzo di radio-223 al di fuori del regime di ricovero, è oggi possibile, alla luce dei pareri espressi nella nota ministeriale, ipotizzare uno shift verso un ulteriore modello organizzativo, che preveda la somministrazione di radio-223 in un setting ambulatoriale, nell'ambito quindi di quelle prestazioni specialistiche ambulatoriali coordinate e complesse ma senza necessità di ricovero. In questo caso, nella gestione del paziente in terapia, risulterà necessaria una funzione di coordinamento organizzativo ed amministrativo complessiva, in modo da favorire la presa in carico globale del paziente lungo tutto il percorso di diagnosi, cura e assistenza.

Un utilizzo di radio-223 in setting ambulatoriale dovrebbe inoltre prevedere il rimborso della terapia attraverso flusso dedicato (file F o similari) e potrebbe garantire diversi vantaggi sia per il SSN che per il paziente, principalmente in termini di:

Costi: il modello ambulatoriale permetterebbe di ridurre i costi complessivi



della terapia garantendo l'opportunità di notevoli risparmi per le aziende sanitarie. L'obbligatorietà del regime di ricovero protetto per il trattamento con radio-223 comporta infatti che la quasi totalità della spesa per la somministrazione della terapia gravi esclusivamente sul centro erogatore in quanto, come già accennato, la valorizzazione del DRG di riferimento copre solo in minima parte il costo della terapia con criticità rilevanti nella gestione dei budget delle aziende sanitarie. Lo shift verso il regime ambulatoriale, con la possibilità di scindere il costo del farmaco dai costi legati a tutte quelle attività connesse alla somministrazione (es. visita, esami ematochimici, altri farmaci, attività di supporto) consentirebbe di uniformare prestazioni e costi. In tal senso, alcune regioni, hanno avviato un percorso di questo tipo, esplicitando specifiche tariffe per le prestazioni legate al trattamento con farmaci antitumorali nonché le modalità di rendicontazione per le diverse prestazioni.

Appropriatezza: il modello ambulatoriale consentirebbe un notevole miglioramento in termini di "appropriatezza" nella gestione delle risorse, in quanto verrebbero ridotti i ricoveri in day hospital non necessari e di conseguenza il tasso di ospedalizzazione. Inoltre la possibilità di rimborso extra tariffario di radio-223 (File F o similari) consentirebbe una appropriata allocazione delle risorse e un più efficiente monitoraggio della spesa riducendo, infine, la mobilità sanitaria per l'accesso alla terapia.

Accesso: il modello ambulatoriale consentirebbe di migliorare l'accesso alla terapia in quanto l'ospedale verrebbe sgravato dall'obbligo di prevedere un ricovero e quindi dalla necessità di avere posti letto disponibili.

Si avrebbe inoltre con una riduzione delle liste di attesa per il ricovero e verrebbe facilitata la gestione e la presa in carico complessiva del paziente, con la possibilità che un numero maggiore di pazienti candidabili al trattamento possano accedere alla terapia.

Qualità delle cure: il modello ambulatoriale faciliterebbe la condivisione di comportamenti assistenziali controllati (percorsi individuati e condivisi da specialisti in ambiti disciplinari trasversali nell'ospedale) migliorando la qualità della pratica clinica in Azienda (Evidence Based Medicine) e di conseguenza la qualità del servizio reso al paziente.

Esempi di modelli organizzativi regionali

Alcune regioni, anche a fronte delle criticità riscontrate legate agli aspetti di rendicontazione e dei chiarimenti relativi all'utilizzo appropriato di radio-223, hanno rivisto il proprio modello organizzativo, prevedendo la somministrazione in un setting specifico (in alcuni casi diverso dal ricovero) e compensazione del farmaco in File F. Si riportano a titolo di esempio alcuni modelli regionali, al fine di fornire una panoramica più dettagliata delle attuali modalità organizzative attualmente in vigore (Tabella 1).

Alla luce di questo contesto normativo, rimane necessaria una revisione della regolamentazione, non solo a riguardo della attuale legge in materia di radioprotezione (D.Lgs 187/2000) ma anche rivedendo l'impianto delle tariffe per la somministrazione delle terapie al fine di permettere uno shift verso il setting assistenziale della specialistica ambulatoriale e che sia incentrato sulla presa in carico clinico-organizzativa globale del paziente.

TABELLA 1

| MODELLI ORGANIZZATIVI REGIONALI PER LA GESTIONE DEL TRATTAMENTO CON RADIO-223 | |
|---|---|
| REGIONE | MODALITÀ ORGANIZZATIVA |
| Veneto | Day Hospital Compensazione in File F per la mobilità intraregionale |
| Lombardia | MAC (macroattività ambulatoriale complessa) Compensazione del costo del trattamento in File F (tipologia 5) |
| Lazio | Regime ambulatoriale o Day Hospital Compensazione mediante flusso farmED (file F) |
| Sardegna | Ricovero diurno "Day Hospital" o ambulatoriale Compensazione in File F con addebito alla ASL di residenza del paziente. Se Day Hospital abbattimento del 90% della tariffa DRG |

GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON RADIO-223

La gestione multidisciplinare e multiprofessionale in oncologia permette di prendere in carico il paziente in tutte le fasi della malattia, migliora la risposta ai trattamenti, garantisce l'accesso a terapie riabilitative e di supporto e consente di gestire efficacemente l'eventuale ripresa di malattia.

Un approccio al paziente di tipo multidisciplinare può realizzarsi attraverso diverse modalità e prevede la "discussione collegiale di casi clinici", dove la documentazione inerente ad un paziente viene rivista dai diversi specialisti interessati con l'obiettivo di giungere ad un esito condiviso sul percorso di cura del paziente stesso oppure vere e proprie "visite multidisciplinari", in cui il paziente incontra, simultaneamente o in sequenza, gli specialisti necessari per il suo specifico caso.

La competenza e la sinergia di più specialisti, requisiti fondamentali dell'approccio multidisciplinare, diventano essenziali nella gestione del paziente con tumore della prostata che, a seconda degli stadi di malattia, può essere indirizzato a diverse terapie quali la chirurgia, la radioterapia esterna, la brachiterapia, l'ormonoterapia, la chemioterapia, ma anche monitorato con atteggiamenti osservazionali quali la sorveglianza attiva e la vigile attesa, quando la malattia si dimostra poco aggressiva.

Numerosi studi hanno indagato l'impatto della valutazione in team multidisciplinare del paziente oncologico riportando benefici in termini di accuratezza nella stadiazione e nella diagnosi [2], di pianificazione terapeutica [3], con minor tempo tra diagnosi e terapia [4] e maggiore aderenza alle linee guida [5]. Nell'insieme, tutto ciò è associato, in alcuni studi, anche ad un incremento della sopravvivenza globale [6,7].

Nel caso del tumore della prostata è quindi fondamentale la collaborazione di urologo, radioterapista, oncologo medico, patologo, radiologo, medico nucleare, psicologo ma anche riabilitatore, andrologo, fisioterapista, esperto di terapie palliative e di supporto, con l'obiettivo di porre il paziente al centro del percorso di cura, favorendo la continuità degli interventi, riducendo i disagi logistici per i pazienti e garantendo quei criteri di appropriatezza professionale degli interventi indispensabili a migliorare gli esiti di salute. Nell'ambito della gestione interdisciplinare del paziente con tumore della prostata, il trattamento con radio-223, ben si presta a questo tipo di organizzazione, in quanto risulta fondamentale l'integrazione tra i vari professionisti e unità operative e dove accanto alla figura dello specialista oncologo e urologo, emerge ancora più chiaramente il ruolo del radioterapista oncologo e/o il medico nucleare quali professionisti che hanno in carico la somministrazione del trattamento.

FIGURA 1

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLE FIGURE COINVOLTE NELLA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON RADIO-223





Il percorso del paziente in trattamento con Radio-223

Di seguito vengono riportati due esempi di modelli organizzativi ospedalieri nella gestione dei pazienti che devono essere sottoposti a trattamento con radio-223 al fine di descrivere due importanti aspetti del management di tali pazienti:

1. la presa in carico complessiva del paziente e la collaborazione tra i diversi reparti coinvolti
2. il network tra diversi centri nell'ambito del medesimo territorio secondo il modello hub&spoke

Policlinico Sant' Orsola-Malpighi di Bologna

Il modello adottato dal Policlinico Sant'Orsola-Malpighi rappresenta un esempio di ottimale presa in carico e gestione del paziente tra diversi reparti della stessa struttura. La somministrazione di Radio-223 viene effettuata in regime di ricovero "diurno" in Day-Hospital gestito dall'unità operativa di Radioterapia in collaborazione con il reparto di Medicina Nucleare dove è somministrato il radiofarmaco in zona controllata con raccolta delle deiezioni.

Le principali attività che contraddistinguono il percorso del paziente possono essere suddivise in:

- **Presa in carico del paziente:** i pazienti giungono, di prima mattina, al reparto di Radioterapia dove, dopo l'accettazione, svolgono la visita di controllo pre-trattamento e le indagini strumentali opportune (esame emocromocitometrico e analisi specifiche per la patologia in esame). I pazienti raggiungono in seguito l'unità operativa di Medicina Nucleare.
- **Preparazione e somministrazione del radiofarmaco:** dopo l'accettazione in Medicina Nucleare e un controllo dei referti delle visite effettuate in Radioterapia si provvede alla raccolta del consenso informato e delle relative documentazioni per tutti i pazienti da sottoporre alla prima somministrazione. Il paziente viene correttamente informato sulle necessarie operazioni di somministrazione e sul percorso in medicina nucleare. In seguito, si procede alla richiesta delle dosi di radio-

223 in camera calda secondo il regime posologico in precedenza illustrato in questo capitolo. Calibrata correttamente la dose, per singolo paziente, si procede alla somministrazione del radio-223 nell'ambulatorio dedicato, in cui è consigliata la presenza di almeno due medici nucleari e personale infermieristico qualificato, per rispettare correttamente le norme di somministrazione, radioprotezione ed evitare contaminazioni dell'ambiente e/o del paziente stesso. Dopo la somministrazione, i pazienti sono accompagnati nella sala di attesa all'interno della zona calda nel reparto di Medicina Nucleare.

- **Gestione del paziente dopo somministrazione:** i pazienti rimangono in osservazione per 4-6 ore dalla somministrazione di radio-223. Durante il periodo osservazionale (con raccolta delle deiezioni) si provvede, a circa 3 ore dal trattamento, all'esecuzione di una scintigrafia ossea (sfruttando la debole emissione gamma del radio-223) per un controllo di qualità ed una verifica del raggiungimento del bersaglio biologico da parte del radiofarmaco in questione. Il reparto di Radioterapia provvede alla compilazione delle lettere di dimissione, che consentiranno al Medico Nucleare di agevolare il paziente alla fine del periodo osservazionale. A ciascun paziente sono spiegate correttamente le norme di radioprotezione da seguire, specialmente nel caso di "prima somministrazione". La modulistica relativa alle dosi somministrate e alla preparazione del radiofarmaco viene prontamente inviata al reparto di fisica sanitaria del policlinico.
- **Programmazione e planning terapeutico:** il trattamento con radio-223 deve avvenire ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni complessive. Da parte del reparto di Medicina Nucleare di Bologna è necessaria una corretta programmazione del piano terapeutico per ciascun paziente, programmando in anticipo le rispettive indagini medico-nucleari. E' necessaria una stretta collaborazione tra il reparto di Radioterapia quello di

Medicina Nucleare del policlinico, sia nel corso della terapia, che nelle fasi successive di monitoraggio. La collaborazione con gli altri reparti di Oncologia ed Urologia del S. Orsola è altrettanto fondamentale, dal corretto reclutamento dei pazienti fino al monitoraggio clinico pre e post-trattamento.

Policlinico Umberto I° di Roma

Il Policlinico Umberto I° rappresenta un efficace esempio di una ottimale gestione, in setting ambulatoriale, dei pazienti in trattamento con radio-223 seguendo l'organizzazione Hub & Spoke.

Con questo termine, originariamente ideato per descrivere lo sviluppo della rete delle compagnie aeree, si intende, in ambito sanitario, un modello organizzativo della rete di cure che prevede un numero ristretto di centri di eccellenza (Hub), preposti ad erogare interventi diagnostici e terapeutici ad alta complessità, supportati da una rete di servizi territoriali (centri Spoke). Il modello Hub & Spoke prevede infatti che per determinate malattie complesse siano necessarie competenze rare e costose che non possono essere assicurate in modo diffuso ma devono invece essere concentrate in centri regionali di alta specializzazione a cui vengono inviati gli ammalati dai servizi ospedalieri periferici del territorio.

In sostanza, il modello Hub & Spoke rappresenta una razionalizzazione del sistema produttivo, in quanto consente la concentrazione di attività complesse in un centro di riferimento; è inoltre adottato per servizi caratterizzati da volumi di attività medio/bassi e da elevata complessità tecnologica da coprire sulle 24 ore. È importante infine ricordare come per ognuno dei centri di riferimento/eccellenza (hub) è necessario identificare i bacini di popolazione di riferimento, processi e percorsi assistenziali, caratteristiche funzionali, strutturali ed organizzative dei nodi della rete; i criteri di riferimento tra i servizi soglia di invio e rinvio al e dal centro di eccellenza.

Il modello Hub & Spoke nasce con delle specifiche finalità:

- √ assicurare a tutti i pazienti uniformità e qualità di cura
- √ assicurare le cure il più vicino possibile alla residenza del paziente

compatibilmente con l'alta qualità, la sicurezza e l'efficacia del trattamento

- √ centrare sul paziente lo sviluppo delle funzioni Hub & Spoke
- √ valutare e monitorare le funzioni sanitarie Hub & Spoke mediante l'istituzione di Registri

Nello specifico, il modello adottato dal Policlinico Umberto I° può essere riassunto in alcuni punti chiave di seguito riportati:

- **Comunicazione diretta tra referente clinico e medico nucleare:** questa comunicazione viene realizzata attraverso l'istituzione di una mail dedicata. I clinici dei vari presidi del territorio hanno a disposizione un indirizzo mail del reparto di Medicina Nucleare del centro di riferimento (Hub) con il quale poter segnalare pazienti che dovranno essere valutati per iniziare la terapia radiometabolica. Il clinico segnala il nominativo e il riferimento telefonico del paziente e riceverà una conferma dell'avvenuto contatto.
- **Prima visita immediata:** dopo la segnalazione da parte del clinico, il paziente viene contattato dalla Medicina Nucleare entro le 24 ore successive all'arrivo della mail e viene fissato un appuntamento per la prima visita al massimo entro due giorni dalla segnalazione. La prima visita consta di valutazione anamnestica, clinica e presa visione di tutta la documentazione del suddetto paziente.
- **Immediata programmazione della terapia:** al paziente, alla fine della prima visita, valutata l'idoneità e l'appropriatezza dell'indicazione per terapia radiometabolica, viene dato direttamente un appuntamento per iniziare la terapia, in tempi consoni con le procedure di richiesta del radiofarmaco e conseguente invio dal produttore al reparto di Medicina Nucleare.
- **Facilitazioni per i pazienti:** già dalla prima visita e per tutta la durata della terapia, per ogni ciclo, i pazienti ricevono dei moduli di ritorno per ogni appuntamento successivo con specifica di giorno e orario, completo di tutte le informazioni e i recapiti a cui rivolgersi in caso di necessità. Il modulo contiene inoltre l'indicazione precisa di quali esami ematochimici eseguire e le



corrette tempistiche di esecuzione. Al paziente vengono inoltre consegnate le ricette necessarie. E' inoltre specificata la data in cui il paziente deve tornare in reparto per la scintigrafia ossea di controllo. E' importante sottolineare come le scintigrafie ossee di controllo di tutti i pazienti vengano eseguite dal centro di Medicina Nucleare di riferimento per facilitare il paziente che non dovrà cercare per proprio conto questo servizio in centri esterni.

- **Semplice e rapida esecuzione:** il paziente giunge nel reparto di medicina nucleare in un orario predefinito e, dopo un'attenta valutazione clinica e l'acquisizione degli esami ematochimici precedentemente richiesti, viene preparato per l'iniezione della dose di Radio-223 endovena. Dopo un tempo di attesa congruo con le indicazioni della fisica sanitaria, in una sala preposta, il paziente è libero di lasciare il reparto.
- **Feedback al clinico:** l'utilizzo della mail dedicata alla terapia radiometabolica effettuata nel centro Hub, permette di dare un feed-back immediato al clinico inviante sul programma terapeutico che verrà eseguito e sulle condizioni del paziente nel corso dei vari cicli di terapia, in modo da avere un approccio multidisciplinare sulla gestione del paziente e uno scambio continuo di informazioni.

- **Pronta reperibilità:** oltre al numero telefonico del centro, attivo in tutti i giorni feriali, i pazienti hanno la sicurezza di essere seguiti in modo assiduo grazie alla mail dedicata, attraverso cui il personale medico è a disposizione 24h su 24, anche nei giorni festivi.
- **Organizzazione efficace:** il modello prevede inoltre la presenza di figure che, all'interno dell'organizzazione, presentano dei ruoli chiari e che permettono di gestire tutti gli aspetti pratici:
 - √ gestione del rapporto con la farmacia della struttura;
 - √ gestione del rapporto con l'azienda produttrice;
 - √ organizzazione di tutti gli adempimenti burocratici per gli ordini e la gestione del radiofarmaco dall'arrivo fino allo scarico dei vials;
 - √ organizzazione dell'agenda delle terapie del centro con programmazione precisa di tutti gli appuntamenti per la terapia e la scintigrafia ossea;
 - √ organizzazione di un archivio sistematico di tutti i documenti e delle cartelle cliniche dei pazienti;
 - √ gestione dei rapporti diretti e costanti con i pazienti e con i clinici inviati.

Bibliografia

- [1] Linee Guida AIFM-AIMN per l'utilizzo terapeutico di Ra-223. http://www.fisicamedica.it/aifmris/02_gdl_s/IMG/pdf/Linee_guida_AIFM_AIMN_15aprile2013_def.pdf
- [2] Sundi D, Cohen JE, Cole AP et al. Establishment of a new prostate cancer multidisciplinary clinic: Format and initial experience. *Prostate*. 2015 Feb;75(2):191-9. doi: 10.1002/pros.22904. Epub 2014 Oct 13.
- [3] Magnani T1, Valdaghi R, Salvioni R et al. The 6-year attendance of a multidisciplinary prostate cancer clinic in Italy: incidence of management changes. *BJU Int*. 2012 Oct;110(7):998-1003. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10970.x. Epub 2012 Mar 8.
- [4] Yopp AC, Mansour JC, Beg MS et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1287-95. doi: 10.1245/s10434-013-3413-8. Epub 2013 Dec 7.
- [5] Korman H, Lanni T Jr, Shah C et al. Impact of a prostate multidisciplinary clinic program on patient treatment decisions and on adherence to NCCN guidelines: the William Beaumont Hospital experience. *Am J Clin Oncol*. 2013 Apr;36(2):121-5. doi: 10.1097/COC.0b013e318243708f.
- [6] Lordan JT, Karanjia ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases - The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. *Eur J Surg Oncol*. 2009 Mar;35(3):302-6. doi: 10.1016/j.ejso.2008.01.028. Epub 2008 Mar 6.
- [7] Stephens MR, Lewis WG, Brewster AE et al. Multidisciplinary team management is associated with improved outcomes after surgery for esophageal cancer. *Dis Esophagus*. 2006;19(3):164-71.

Impatto economico di radio-223 nel trattamento del tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC)

Umberto Restelli ^{1,2}, Marcello Tucci ³, Davide Croce ^{1,2}

¹ Centro di Ricerca in Economia e Management in Sanità e nel Sociale (CREMS), LIUC - Università Cattaneo, Castellanza (VA), Italy

² School of Public Health, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

³ Dipartimento di Oncologia Medica - AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

OBIETTIVI DELLA VALUTAZIONE ECONOMICA

Il tumore della prostata rappresenta attualmente una patologia caratterizzata da un impatto epidemiologico, clinico e socioeconomico in costante aumento (vedi capitoli 1 e 2 per approfondimenti). Il paziente con malattia in fase avanzata, molto frequentemente presenta metastasi a carico dell'osso che rendono la gestione clinica molto più complessa e con un significativo impatto sotto il profilo economico. Abbiamo infatti già visto come la presenza di metastasi ossee sia legata all'insorgenza di eventi scheletrici sintomatici (SSE), che rappresentano un onere finanziario particolarmente rilevante per il Servizio Sanitario Nazionale Italiano (vedi capitolo 2 per approfondimenti). L'obiettivo dell'analisi economica è stato quello di valutare l'impatto economico legato all'utilizzo di radio-223 nel trattamento del paziente con tumore alla prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) dal punto di vista del SSN.

La valutazione è stata realizzata mediante un'analisi di impatto sul budget, pubblicata da Verzoni et al., di cui vengono di seguito riportati i principali risultati [1]. Questo tipo di analisi, rappresenta infatti, uno strumento utile nello stimare le conseguenze economiche dell'introduzione di una nuova strategia terapeutica all'interno di un specifico setting assistenziale consentendo quindi una appropriata gestione e allocazione

dei budget sanitari. A completamento della valutazione economica è stata realizzata un'analisi di costo-utilità, che ha confrontato i costi e l'efficacia di radio-223 rispetto alla migliore terapia standard BSC (sulla base dello studio registrativo ALSYMPCA [2]) ma anche dei competitors recentemente introdotti sul mercato: cabazitaxel, abiraterone ed enzalutamide.

Relativamente all'analisi di costo-utilità occorre premettere che, nel confronto con i nuovi agenti ormonali, l'analisi è stata svolta limitandosi esclusivamente al setting post-docetaxel. Tenuto conto infatti delle sostanziali differenze in termini di popolazione degli studi nel setting pre-docetaxel rispetto allo studio ALSYMPCA, soprattutto per quanto concerne la severità della malattia e prognosi, si è deciso di limitare l'analisi a tale ambito al fine di ridurre il rischio di bias.

ANALISI DI IMPATTO SUL BUDGET

Al fine di realizzare una valutazione economica che possa essere comprensiva di tutti gli elementi rilevanti ai fini del processo decisionale, vengono qui riportati i risultati di uno studio di budget impact relativo all'utilizzo di radio-223 nella realtà italiana. Questo tipo di analisi sono infatti complementari all'analisi costo-efficacia, integrandola e fornendo indicazioni aggiuntive circa la sostenibilità di un nuovo trattamento nello scenario terapeutico



corrente [3]. Infatti, a fronte di informazioni relative all'efficienza nell'allocazione delle risorse conseguenti all'utilizzo di radio-223, è opportuno verificarne la sostenibilità da parte del SSN. Questi aspetti sono inoltre rilevanti considerando il fatto che le aziende sanitarie devono operare nel rispetto di vincoli di bilancio che sono rigidi nel breve periodo e poco flessibili nel corso del tempo.

Pertanto, l'analisi di budget impact (BIA) rappresenta lo strumento ideale per rispondere a tali quesiti in quanto prende in considerazione almeno due tecnologie, o mix di terapie, tra loro alternative e ne valuta le differenze in termini di ricadute economiche. Per verificare la sostenibilità finanziaria dell'introduzione della tecnologia occorre infatti valutare interi scenari e non singole procedure.

Le analisi di budget impact sono condotte assumendo orizzonti temporali di breve-medio periodo (solitamente 3-5 anni) senza bisogno di aggiornare o di applicare deflatori a costi e benefici futuri [4]. Il punto di vista considerato nell'analisi è solitamente quello del SSN.

Analisi di budget impact di Radio-223

L'analisi di budget impact relativa a radio-223 condotta da Verzoni e colleghi [1] aveva l'obiettivo di stimare l'impatto economico del farmaco sul budget del SSN per il trattamento del carcinoma della prostata resistente alla castrazione in un orizzonte temporale triennale.

Cenni sulla metodologia

L'analisi è stata condotta strutturando un modello che ha permesso di confrontare i costi sanitari diretti quali il costo del farmaco, della somministrazione, della gestione dei principali eventi avversi sulla base della loro incidenza, potendo così calcolare la spesa complessiva correlata all'utilizzo di ciascun trattamento nel mCRPC. Sono stati così calcolati i costi complessivi di due differenti scenari, il primo che non ha previsto l'utilizzo di radio-223 e un secondo che ha previsto l'utilizzo del farmaco, suddividendo i trattamenti del mCRPC in 1a e 2a linea e successive. Quindi, ai trattamenti di 1a linea

(docetaxel, abiraterone, enzalutamide) e 2a linea e successive (docetaxel, abiraterone, cabazitaxel, enzalutamide) sono state attribuite delle quote di mercato simulandone l'andamento temporale nei tre anni dell'analisi e tenendo conto dell'introduzione di radio-223 sul mercato.

La popolazione dell'analisi è stata definita sulla base dei più recenti dati di mercato relativi ai pazienti con mCRPC in trattamento (come già illustrato nel capitolo 1), delle migliori evidenze disponibili in letteratura e di opinioni di esperti nel definire la popolazione eleggibile al trattamento con radio-223 (pazienti in presenza di metastasi ossee senza metastasi viscerali). In tal senso i pazienti eleggibili al trattamento annualmente con radio-223 sono stati stimati pari a 3.970, di cui 2.433 in 1a linea e 1.537 in 2a linea e successive.

Risultati e Conclusioni

Lo studio ha stimato un costo complessivo con radio-223 pari a € 26.837,20 e, fatta eccezione per docetaxel (€ 4.246,57), è risultato quindi essere inferiore agli altri farmaci oggi utilizzati nel mCRPC (abiraterone prima linea € 53.999,48, abiraterone seconda linea € 31.058,63, enzalutamide prima linea € 64.168,60, enzalutamide seconda linea € 34.039,12, cabazitaxel € 27.283,33).

Pertanto, valutando complessivamente i costi della terapia e confrontando i due scenari, sia in 1a che 2a linea e successive, l'introduzione di radio-223 porterebbe a minori costi per il SSN quantificabili in circa 1 mil/€ nel primo anno, 2,2 mil/€ nel secondo anno e 3,4 mil/€ nel terzo anno, per un totale di 6,5 mil/€ nel triennio e avendo quindi un impatto sul budget favorevole, in termini di minori costi, nel trattamento del mCRPC in Italia.

Il trattamento con Radio-223 dicloruro è inoltre caratterizzato da una durata della terapia certa (non superiore a 6 somministrazioni) e il cui costo massimo può essere definito a priori. Questo aspetto risulta essere particolarmente rilevante nell'ambito dei processi di programmazione sanitaria relativa al trattamento dei pazienti in un dato periodo di tempo, in quanto consentirebbe di poter stimare a priori la spesa da sostenere.

Per ulteriori dettagli sull'analisi di budget impact si rimanda alla pubblicazione originale.

ANALISI DI COSTO-UTILITÀ

Metodologia

L'analisi di costo-utilità ha valutato il rapporto incrementale tra i costi sanitari diretti dal punto di vista del SSN e gli anni di vita ponderati per la qualità vissuti dal paziente (Quality Adjusted Life Years – QALY) correlati all'utilizzo di radio-223 rispetto ai comparatori considerati:

- Best Standard of Care (BSC)
- Cabazitaxel
- Abiraterone
- Enzalutamide

Tutti i comparatori utilizzati (cabazitaxel, abiraterone ed enzalutamide) sono stati somministrati in combinazione alla migliore terapia standard (BSC). Nel confronto con la sola BSC, la popolazione considerata nell'analisi è stata la medesima di quella arruolata nello studio ALSYMPCA [2] e quindi ha tenuto conto sia dei pazienti trattati in precedenza con docetaxel che quelli non trattati con docetaxel. Per quanto riguarda gli altri comparatori è stato effettuato un confronto indiretto utilizzando

i dati di una network meta-analysis nel solo setting post-docetaxel e seguendo la indicazioni presenti nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei trattamenti oggetto dell'analisi.

I risultati sono stati espressi in termini di rapporto di costo-utilità incrementale (Incremental Cost Utility Ratio – ICUR).

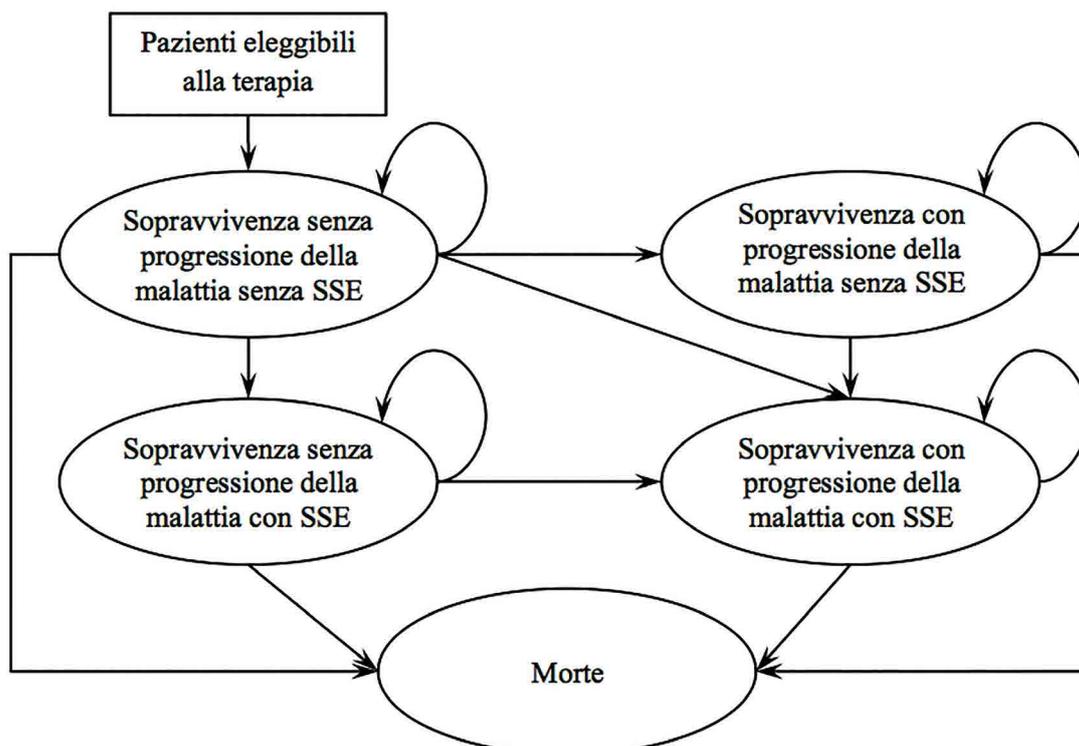
L'analisi è stata svolta attraverso l'adattamento al contesto italiano di modello markoviano che prevede la possibilità per i pazienti di transitare attraverso cinque stati di salute:

- Sopravvivenza senza progressione della malattia senza eventi scheletrici sintomatici (SSE);
- Sopravvivenza con progressione della malattia senza SSE;
- Sopravvivenza senza progressione della malattia con SSE;
- Sopravvivenza con progressione della malattia con SSE;
- Morte.

L'orizzonte temporale considerato nell'analisi è stato di 400 settimane, considerando questo orizzonte temporale come lifetime, data la breve aspettativa di vita dei pazienti con malattia

FIGURA 1

STRUTTURA DEL MODELLO DI COSTO-UTILITÀ



metastatica. Sia i dati di costo, sia gli anni di vita ponderati per la qualità sono stati scontati ad un tasso di annuo pari al 3% [5]. La struttura del modello è presentata nella Figura 1.

I pazienti entrano nel modello in uno stato di salute caratterizzato da una assenza di progressione della malattia e senza SSE. Ad ogni ciclo settimanale i pazienti possono restare nello stesso stato di salute, o transitare in uno stato caratterizzato da assenza di progressione della malattia con SSE, progressione della malattia senza SSE, progressione della malattia con SSE o morte. Una volta transitati in uno degli stati di salute caratterizzati dalla presenza di SSE, i pazienti non possono più accedere agli stati caratterizzati dall'assenza degli stessi e i pazienti che transitano in uno degli stati caratterizzati dalla progressione della malattia, non possono accedere agli stati caratterizzati dall'assenza della stessa. Le probabilità di transizione sono calcolate in base ai risultati dello studio clinico ALSYMPCA [2], così come le curve di sopravvivenza. Durante la simulazione, pertanto i pazienti possono sperimentare una progressione della malattia, eventi scheletrici sintomatici ed eventi avversi correlati ai trattamenti considerati. I dati di efficacia e l'incidenza degli eventi avversi sono stati calcolati sulla base di una network meta-analysis che ha considerato differenti trial clinici, tra cui l'ALSYMPCA [2], gli studi COU-AA-301 [6], COU-AA-302 [7], TROPIC [8], TAX 327 [9], PREVAIL [10], AFFIRM [11].

In dettaglio, gli hazard ratio relativi alla sopravvivenza complessiva e alla sopravvivenza senza progressione della malattia sono presentati nella Tabella 1.

Le curve di sopravvivenza senza progressione della malattia sono basate su due tipi di indicatori: antigeni prostatici specifici (Prostatic Specific Antigen - PSA) o fosfatasi alcalina (Alkaline Phosphatase - ALP). In linea con il protocollo dello studio ALSYMPCA, la progressione della malattia è definita come:

- in pazienti senza decremento della

PSA dalla baseline; aumento maggiore o uguale a 25% dal valore di baseline, e un incremento in termini assoluti maggiore o uguale a ≥ 2 ng/mL, almeno 12 settimane dalla baseline;

- in pazienti con iniziale decremento della PSA dalla baseline; il tempo tra l'inizio del trattamento e il primo aumento di PSA superiore o uguale al 25% e un aumento in valori assoluti maggiore o uguale a ≥ 2 ng/mL oltre al valore di nadir, confermato da un secondo valore ottenuto a distanza di tre o più settimane.

Gli stessi criteri sono stati considerati per definire la progressione della malattia considerando la fosfatasi alcalina (ALP). Le caratteristiche medie dei pazienti sono state impostate in base alle indicazioni di key opinion leaders per rispecchiare la realtà legata al contesto italiano. In particolare, è stato considerato un peso medio dei pazienti pari a 72,5 Kg, e una Body Surface Area (BSA) pari a 1,8

Il modello considera la possibilità di sviluppare differenti eventi avversi ed eventi scheletrici sintomatici (SSE), con un impatto in termini di costi e di disutilità a livello di qualità della vita. Nel dettaglio, i pazienti possono sviluppare i seguenti eventi avversi: neutropenia, neutropenia febbrile, fatigue, nausea, vomito, anemia, trombocitopenia, ipopotassiemia, dolore osseo, diarrea; e i seguenti eventi scheletrici sintomatici: frattura patologica, compressione della spina dorsale, chemioterapia, intervento chirurgico. L'incidenza degli eventi avversi per tipo di trattamento, tratti dagli studi clinici relativi ai trattamenti considerati è riportata in Tabella 2 [2,6-11].

La distribuzione degli eventi scheletrici sintomatici nei pazienti per tipo di trattamento, tratti dalla letteratura di riferimento, è riportata in Tabella 3.

È stata infine considerata una percentuale di pazienti che ha necessitato di una radioterapia esterna come seconda linea di trattamento pari a

TABELLA 1

HAZARD RATIO RELATIVI ALLA SOPRAVVIVENZA COMPLESSIVA (OS) E SENZA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA (PFS)

| | OVERALL SURVIVAL (HAZARD RATIO) | PROGRESSION-FREE SURVIVAL (HAZARD RATIO) | FONTE |
|-----------------------------|------------------------------------|--|---------------------|
| Abiraterone - vs radio-223 | 1,04 | 0,98 | ALSYMPCA/COU-AA-301 |
| Cabazitaxel - vs radio-223 | 1,01 | 1,17 | ALSYMPCA/TROPIC |
| Enzalutamide - vs radio-223 | 0,89 | 0,39 | ALSYMPCA/AFFIRM |

TABELLA 2

| INCIDENZA DEGLI EVENTI AVVERSI PER I TRATTAMENTI CONSIDERATI NELL'ANALISI | | | | | |
|---|--------|-----------|-------------|-------------|--------------|
| | BSC | RADIO-223 | ABIRATERONE | CABAZITAXEL | ENZALUTAMIDE |
| Neutropenia | 0,66% | 2,17% | 0,27% | 1,82% | 0,57% |
| Neutropenia febbrile | 0,33% | 0,17% | 0,17% | 0,01% | 0,33% |
| Fatigue | 5,98% | 4,00% | 4,61% | 4,61% | 5,14% |
| Nausea | 1,66% | 1,67% | 1,03% | 13,86% | 1,59% |
| Vomito | 2,33% | 1,67% | 1,46% | 42,64% | 2,30% |
| Anemia | 12,96% | 12,83% | 13,67% | 16,62% | 13,43% |
| Trombocitopenia | 1,99% | 6,33% | 5,69% | 4,71% | 1,85% |
| Ipopotassiemia | 0,33% | 0,50% | 1,75% | 0,33% | 0,33% |
| Dolore osseo | 25,58% | 20,83% | 20,34% | 9,41% | 25,58% |
| Diarrea | 1,66% | 1,50% | 1,50% | 38,24% | 9,73% |

TABELLA 3

| INCIDENZA DEGLI EVENTI SCHELETRICI SINTOMATICI PER I TRATTAMENTI CONSIDERATI NELL'ANALISI | | | | | |
|---|-------------|-------------------|---------------------|--------------|----------------------|
| | BSC [12] | RADIO-223 [12] | ABIRATERONE [13] | CABAZITAXEL* | ENZALUTAMIDE [14] |
| Frattura patologica | 13,07% | 12,55% | 15,25% | 12,55% | 11,11% |
| Compressione della spina dorsale | 13,73% | 9,80% | 19,07% | 9,80% | 23,66% |
| Chemioterapia | 68,63% | 72,94% | 61,44% | 72,94% | 63,08% |
| Intervento chirurgico | 4,58% | 4,71% | 4,24% | 4,71% | 2,15% |

* vista l'assenza di dati sul farmaco, l'incidenza è stata considerata sovrapponibile a quella di radio-223

62,7% per radio-223 e pari a 53,7% per BSC, come emerso dallo studio ALSYMPCA [2] e confermato da esperti e, in assenza di dati di confronto con radio-223, una percentuale uguale a quest'ultimo trattamento per gli altri comparatori.

Utilità

Ad ogni stato di salute è correlato un valore di utilità legato alla qualità della vita associata alla permanenza nello stato di salute stesso. I valori di utilità sono compresi tra 0 (equiparabile alla morte) e 1 (stato di perfetta salute). I valori di utilità associati ai singoli stati di salute sono stati ricavati dallo studio ALSYMPCA [1] per BSC e radio-223, mentre per gli altri comparatori sono stati considerati sovrapponibili a quelli di radio-223 (Tabella 4).

I valori di disutilità relativi alla qualità della vita legata agli eventi avversi considerati sono stati ricavati dalla letteratura esistente e sono presentati in Tabella 5.

Costi

I costi considerati nel modello sono relativi ai farmaci per il trattamento dei pazienti, i costi medici diretti legati alla gestione degli eventi avversi e alla gestione del paziente (in termini di ospedalizzazioni, specialistica ambulatoriale e farmaceutica). Tutti i dati di costo si riferiscono all'anno 2015. I dati di costo relativi ad anni precedenti sono stati scontati utilizzando i dati medi di inflazione annua così come calcolati dall'International Monetary Fund [18]. I costi per ciclo di terapia sono stati stimati a partire da quanto pubblicato in Gazzetta Ufficiale e applicando gli sconti obbligatori di legge. Al costo di cabazitaxel viene inoltre aggiunto un importo pari a € 4,48 per l'utilizzo di risorse legate alla premedicazione mentre per la somministrazione intravenosa dei farmaci è stato considerato un costo pari al rimborso riconosciuto dal DRG corrispondente ridotto del 90% (per radio-223 relativo al DRG 409 e pari a € 35,3; per cabazitaxel relativo al DRG 410 e pari a € 37,1).

TABELLA 4

| VALORI DI UTILITÀ ASSOCIATI AI SINGOLI STATI DI SALUTE | | |
|---|---------|-------|
| STATO DI SALUTE - TERAPIA | UTILITÀ | |
| | ALP | PSA |
| Sopravvivenza senza progressione della malattia senza SSE – BSC | 0,554 | 0,448 |
| Sopravvivenza senza progressione della malattia senza SSE - Radio-223 + BSC e altri comparators | 0,617 | 0,609 |
| Sopravvivenza con progressione della malattia senza SSE – BSC | 0,511 | 0,578 |
| Sopravvivenza con progressione della malattia senza SSE - Radio-223 + BSC e altri comparators | 0,511 | 0,578 |
| Sopravvivenza senza progressione della malattia con SSE – BSC e altri comparators | 0,475 | 0,470 |
| Sopravvivenza senza progressione della malattia con SSE – Radio-223 + BSC e altri comparators | 0,475 | 0,470 |
| Sopravvivenza con progressione della malattia con SSE – BSC | 0,474 | 0,477 |
| Sopravvivenza con progressione della malattia con SSE - Radio-223 + BSC e altri comparators | 0,474 | 0,477 |

TABELLA 5

| VALORI DI DISUTILITÀ ASSOCIATI AI SINGOLI EVENTI AVVERSI CONSIDERATI NEL MODELLO | | |
|--|------------|---------------------------------------|
| EVENTO AVVERSO | DISUTILITÀ | FONTE |
| Neutropenia | -0,090 | [15] |
| Neutropenia febbrile | -0,090 | [15] |
| Fatigue | -0,074 | [15] |
| Nausea | -0,048 | [15] |
| Vomito | -0,048 | [15] |
| Anemia | -0,125 | [16] |
| Trombocitopenia | -0,090 | Assunto uguale alla neutropenia (KOL) |
| Ipopotassiemia | -0,000 | Assunzione (KOL) |
| Dolore osseo | -0,069 | [17] |
| Diarrea | -0,047 | [15] |

TABELLA 6

| COSTO PER CONFEZIONE DEI FARMACI CONSIDERATI PER LA TERAPIA PER PAZIENTI CON MALATTIA STABILE O PROGREDITA | | | |
|--|------------------|--------------------------|-----------|
| FARMACO | DOSAGGIO | COSTO PER CONFEZIONE (€) | FONTE |
| Leuprorelina acetato | 11,25 mg | 278,80 | Farmadati |
| Idromorfone cloridrato | 14 cpr 64 mg | 93,76 | |
| Acido zoledronico | 1fl 4mg + 1f 5ml | 226,36 | |
| Ranitidina cloridrato | 10 cpr 300 mg | 6,83 | |

Il costo della BSC è stato considerato identico per ogni comparatore, mentre la terapia per i pazienti con malattia stabile o progredita, è stata calcolata sulla base dei trattamenti generalmente

effettuati in tali circostanze (opinione KOLs) e quantificandone il costo corrispondente (secondo Farmadati) (Tabella 6).

Il costo per la gestione degli eventi avversi,

TABELLA 7

| COSTO DI GESTIONE DEI SINGOLI EVENTI AVVERSI CONSIDERATI NEL MODELLO | | |
|--|----------|---|
| EVENTO AVVERSO | COSTO | FONTE* |
| Neutropenia | 412,34 | 1. Farmadati 2. Nomenclatore Tariffario Nazionale dell'Assistenza Specialistica Ambulatoriale 3. Tariffario Nazionale delle Prestazioni di Assistenza Ospedaliera per Acuti |
| Neutropenia febbrile | 781,04 | |
| Fatigue | 1.234,13 | |
| Nausea | 225,86 | |
| Vomito | 225,86 | |
| Anemia | 1.236,71 | |
| Trombocitopenia | 20,66 | |
| Ipopotassiemia | 20,66 | |
| Dolore osseo | 366,61 | |
| Diarrea | 20,66 | |

* Quantificazione tramite intervista a Key Opinion Leader per ricavare le risorse utilizzate per il trattamento di ogni evento avverso

TABELLA 8

| COSTO DI GESTIONE DEI SINGOLI SSE CONSIDERATI NEL MODELLO | | |
|---|-----------|-------|
| SSE | COSTO | FONTE |
| Frattura patologica | € 2.321,5 | [23] |
| Compressione della spina dorsale | € 5.362,2 | |
| Chemioterapia | € 2.701,9 | |
| Intervento chirurgico | € 3.715,3 | |

comprensivo di ospedalizzazioni attività di specialistica ambulatoriale e farmaci derivato dalla letteratura di riferimento, è riportato in Tabella 7.

I costi legati alla gestione della malattia stabile e alla gestione della malattia progredita sono stati derivati dallo studio ALSYMPCA e successivamente rivisti in base alla reale pratica clinica italiana secondo l'opinione dei KOLs utilizzando in modo conservativo per abiraterone, cabazitaxel e enzalutamide i dati legati all'utilizzo di radio-223. È stato considerato inoltre il costo dei singoli eventi scheletrici sintomatici, tratti da uno studio europeo che aveva l'obiettivo di stimare il costo di tali eventi e che ha incluso anche i dati relativi alla realtà italiana (Tabella 8) [19].

Analisi di sensibilità

L'analisi di sensibilità consente di valutare in che misura gli scenari di riferimento analizzati sono influenzati dalla scelta dei parametri e permette quindi di mantenere valide le

conclusioni dell'analisi anche in seguito a variazioni di questi ultimi. È stata effettuata un'analisi di sensibilità probabilistica, modificando contestualmente e in modo casuale le seguenti variabili: curve di sopravvivenza (overall e senza progressione di malattia), valori di utilità, durata della terapia, costo per il trattamento degli eventi avversi e degli eventi ossei.

Risultati

I risultati dell'analisi vengono riportati per singolo confronto, considerando il costo incrementale e l'efficacia incrementale dell'utilizzo di radio-223 in termini di rapporto di costo-utilità incrementale (ICUR). Risulta importante ricordare come, per quanto concerne la realtà italiana, gli unici valori soglia di riferimento relativi al costo per QALY legati all'utilizzo di una nuova tecnologia sanitaria sono quelli indicati dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES) e risultano



pari a 25.000 €/QALY e a 40.000 €/QALY [15]. Volendo invece riferirsi ai valori soglia riportati dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE), questi valori non devono superare le 20.000€/QALY o le 30.000€/QALY [16].

• Radio-223 Vs. BSC

I risultati del confronto tra radio-223 e BSC vengono riportati in Tabella 9.

Nel confronto di radio-223 con BSC, il costo per QALY incrementale (ICUR) risulta essere pari a 27.950 €/QALY, inferiore al valore soglia di 40.000 €/QALY individuato dall'AIES, nonché alla soglia di 30.000€/QALY definita dal NICE [20-21].

Pertanto, l'utilizzo di Radio-223 **risulta essere costo-efficace** rispetto all'utilizzo della sola BSC.

L'analisi di sensibilità probabilistica ha dimostrato la robustezza dei risultati ottenuti (Figura 2).

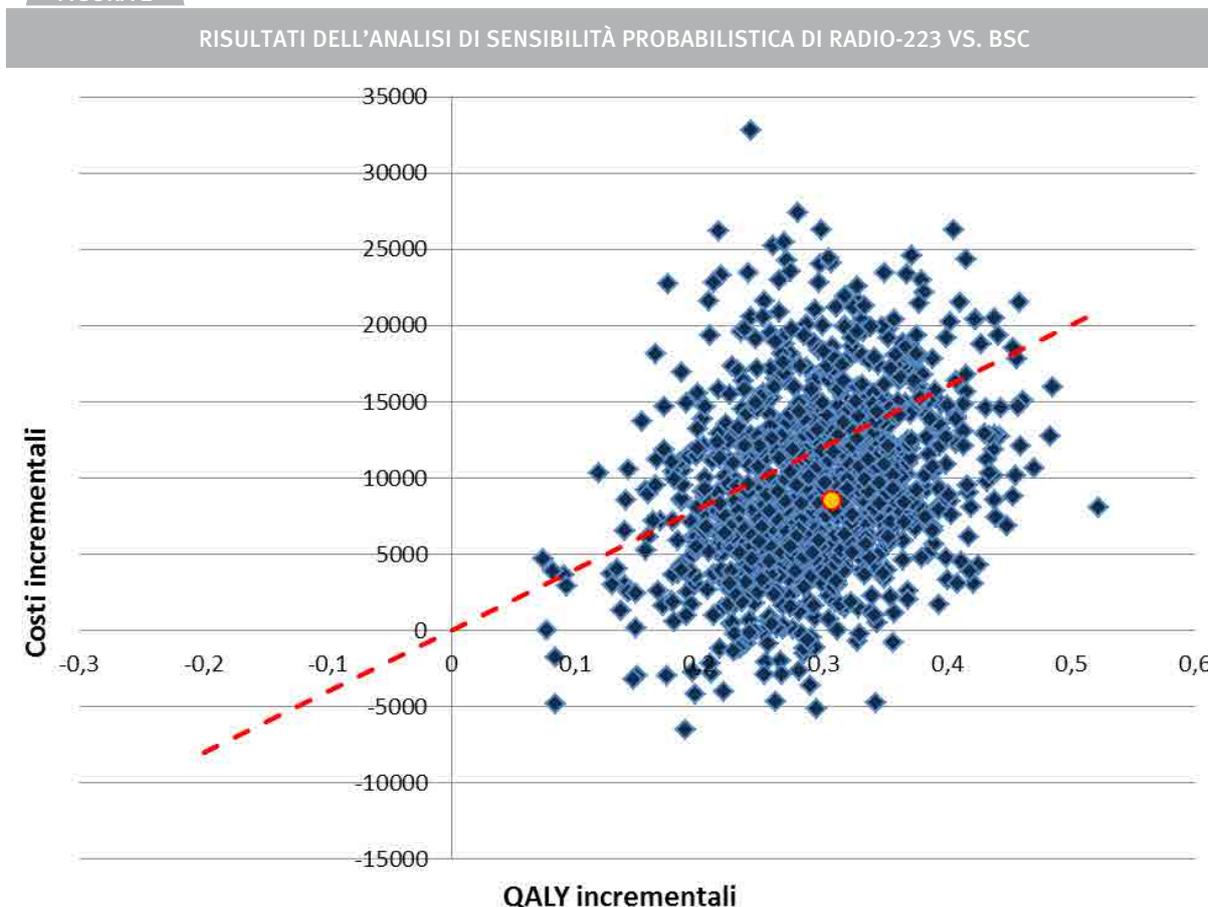
I risultati si concentrano nel quadrante

TABELLA 9

| RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO UTILITÀ DI RADIO-223 VS. BSC | | | | | |
|--|-----------------|------------------------|-----------|-------------------|---------------|
| TERAPIA | COSTO MEDIO (€) | COSTO INCREMENTALE (€) | QALY MEDI | QALY INCREMENTALI | ICUR (€/QALY) |
| BSC | 22.966 | - | 0,687 | - | 27.950 |
| Radio-223 | 31.546 | 8.581 | 0,994 | 0,307 | |

Parametro progressione della malattia: ALP; Curva overall survival: Log-normal; Curva sopravvivenza senza progressione della malattia: Log-normal.

FIGURA 2



Nord-Est e Sud-Est, entrambi caratterizzati da un incremento dell'efficacia. In particolare, nel 62,1% delle simulazioni l'utilizzo di Radio-223 + BSC risulta essere più costoso e più efficace della BSC con un ICUR inferiore al valore soglia di 40.000 €/QALY, risultando costo efficace rispetto alla BSC, nel 33,8% delle simulazioni più costoso e più efficace della BSC con un ICUR superiore al valore soglia di 40.000 €/QALY e nel 4,1% delle simulazioni, dominante (meno costoso e più efficace) rispetto alla BSC.

• Radio-223 Vs. Abiraterone

I risultati del confronto tra radio-223 e abiraterone sono riportati in Tabella 10.

Quando confrontato ad abiraterone, l'utilizzo di radio-223 risulta essere meno costoso (-5.705€) e più efficace (+0,019 QALY). Pertanto radio-223 **risulta essere dominante** rispetto ad abiraterone.

L'analisi di sensibilità probabilistica (Figura 3) mostra come la maggior parte dei risultati si concentrino nel quadrante caratterizzato da

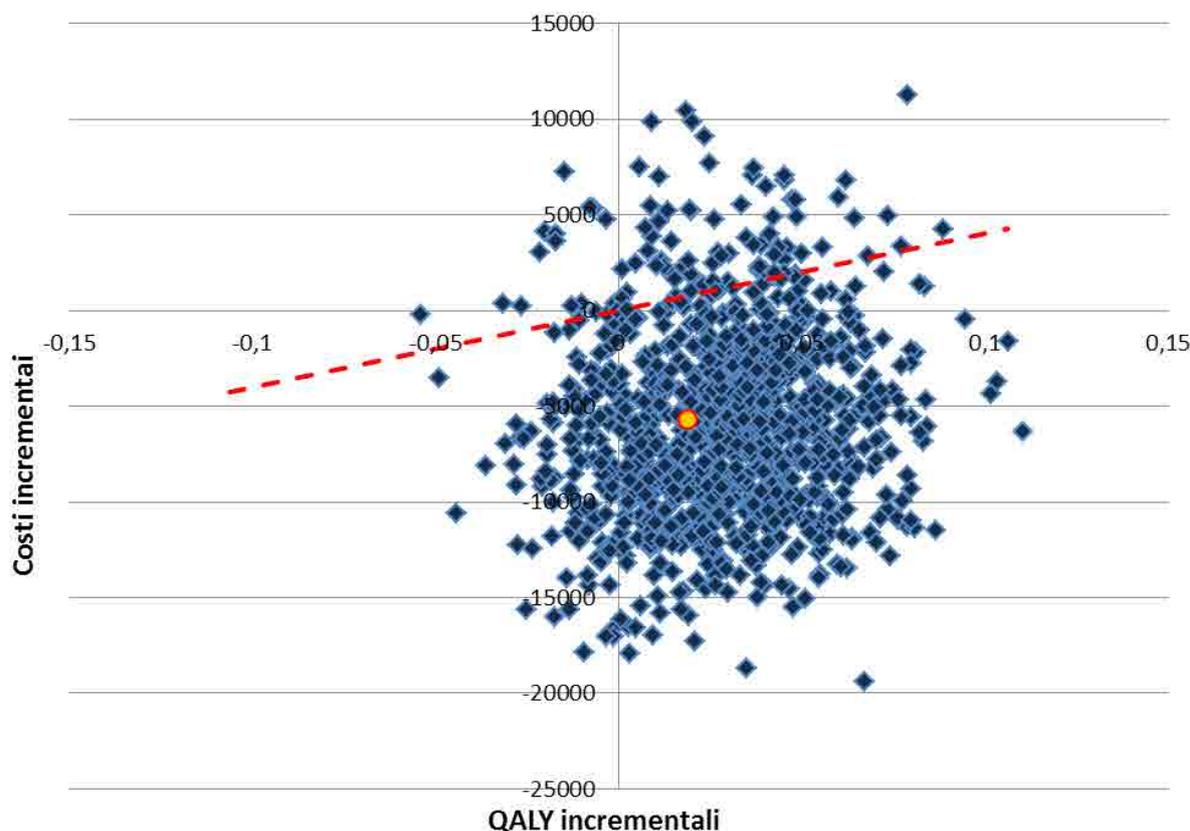
TABELLA 10

| RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO UTILITÀ DI RADIO-223 VS. ABIRATERONE (POST-DOCETAXEL) | | | | | |
|---|-----------------|------------------------|-----------|-------------------|------------------------------------|
| TERAPIA | COSTO MEDIO (€) | COSTO INCREMENTALE (€) | QALY MEDI | QALY INCREMENTALI | ICUR (€/QALY) |
| Abiraterone | 38.024 | - | 0,771 | - | Radio-223 domina Abiraterone |
| Radio-223 | 32.319 | -5.705 | 0,790 | 0,019 | |

Parametro progressione della malattia: PSA; Curva overall survival: Weibull; Curva sopravvivenza senza progressione della malattia: Weibull.

FIGURA 3

RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA DI RADIO-223 VS. ABIRATERONE (POST-DOCETAXEL)





una dominanza di radio-223 + BSC rispetto ad abiraterone + BSC.

Tale situazione di dominanza si verifica nel 76,2% delle simulazioni. Nel 7,6% dei casi, l'utilizzo di radio-223 risulta costo efficace rispetto ad abiraterone essendo meno costoso e più efficace, con un ICUR inferiore a 40.000 €/QALY, mentre nel 2,9% delle simulazioni risulta essere meno costoso e più efficace, ma con un ICUR superiore a tale valore soglia. Nell'11,7% delle simulazioni risulta essere meno costoso e meno efficace, con

un ICUR che rende abiraterone non costo efficace rispetto a radio-223 e nello 0,3% dei casi con un ICUR che rende abiraterone costo efficace rispetto a radio-223. Infine, nell'1,3% delle simulazioni, abiraterone risulta dominante rispetto a radio-223.

- **Radio-223 Vs. Cabazitaxel**

I risultati del confronto tra radio-223 e cabazitaxel sono riportati in Tabella 11.

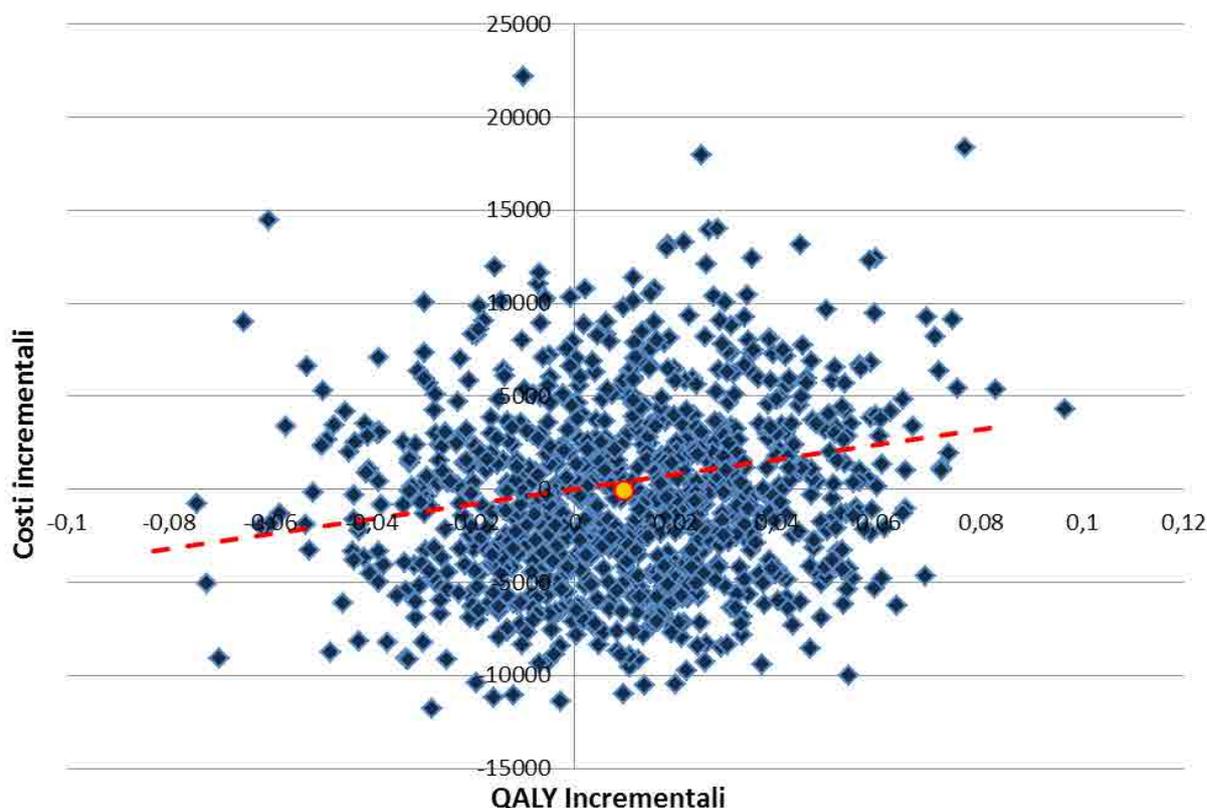
TABELLA 11

| RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO UTILITÀ DI RADIO-223 VS. CABAZITAXEL (POST-DOCETAXEL) | | | | | |
|---|-----------------|------------------------|-----------|-------------------|------------------------------------|
| TERAPIA | COSTO MEDIO (€) | COSTO INCREMENTALE (€) | QALY MEDI | QALY INCREMENTALI | ICUR (€/QALY) |
| Cabazitaxel | 32.399 | - | 0,781 | - | Radio-223 domina Cabazitaxel |
| Radio-223 | 32.319 | -79 | 0,790 | 0,010 | |

Parametro progressione della malattia: PSA; Curva overall survival: Weibull; Curva sopravvivenza senza progressione della malattia: Weibull.

FIGURA 4

RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA DI RADIO-223 VS. CABAZITAXEL (POST-DOCETAXEL)



Quando confrontato con cabazitaxel, l'utilizzo di radio-223 risulta essere meno costoso (€ -79) e più efficace (+0,010 QALY). Pertanto il rapporto incrementale di costo-utilità (ICUR) mostra come radio-223 **risulti essere dominante** rispetto a cabazitaxel.

L'analisi di sensibilità probabilistica ha mostrato una distribuzione di risultati all'interno dei quattro quadranti del piano di costo utilità incrementale, come riportato nella Figura 4.

Nel 35,8% delle simulazioni, l'utilizzo di radio-223 è risultato dominante (meno costoso e più efficace) rispetto a cabazitaxel. Nel 5,4% delle simulazioni è risultato più costoso e più efficace con un ICUR inferiore a 40.000 €/QALY e nel 25,4% delle simulazioni più costoso e più efficace con un ICUR superiore a 40.000 €/QALY. Nel 17,4% delle simulazioni è risultato meno costoso e meno efficace con un ICUR che porta il comparator a non essere costo-efficace rispetto alla tecnologia valutata e nel 2,3% delle simulazioni meno costoso e meno efficace con un ICUR che porta cabazitaxel ad essere costo efficace rispetto a radio-223. Infine, nel 13,7% delle simulazioni cabazitaxel è dominante. L'analisi di sensibilità, in questo caso, mostra una maggiore incertezza nel risultato, a fronte di una percentuale di simulazioni che portano a preferire l'utilizzo di radio-223 rispetto a cabazitaxel del 58,6%.

• Radio-223 Vs. Enzalutamide

I risultati del confronto tra radio-223 + BSC e enzalutamide + BSC sono riportati in Tabella 12.

Quando confrontato ad Enzalutamide, l'utilizzo di radio-223 risulta portare a minori costi (-6.996 €) e minori QALY (-0,067 QALY). Pertanto, Enzalutamide porta quindi ad un aumento degli anni di vita ponderati per la qualità guadagnati dai pazienti rispetto a radio-223 ma anche ad un incremento dei

costi. In questo caso, il costo per QALY guadagnato risulta essere però pari a 103.866 €, quindi superiore alle soglie di accettabilità identificate dall'AIES per la realtà italiana.

Pertanto l'utilizzo di enzalutamide **non risulta costo-efficace** rispetto a radio-223.

I risultati dell'analisi di sensibilità probabilistica (Figura 5) mostrano come la maggior parte delle simulazioni porti ad ICUR che si collocano nel quadrante Sud-Ovest (minori costi e minori QALY) e Nord-Ovest (maggiori costi e minori QALY).

In dettaglio, nel 12,6% delle simulazioni radio-223 risulta più costoso e portare a minori QALY rispetto a enzalutamide, nello 0,2% delle simulazioni risulta più costoso e portare a più QALY, con un ICUR superiore al valore soglia di 40.000 €/QALY, nel 74,3% delle simulazioni risulta meno costoso e portare a meno QALY con un ICUR che non rende enzalutamide costo-efficace rispetto a radio-223, nel 12,2% delle simulazioni risulta meno costoso e portare a meno QALY con un ICUR che rende enzalutamide costo-efficace rispetto a radio-223, e nello 0,7% delle simulazioni risulta essere meno costoso e portare a più QALY e pertanto risulta dominante rispetto a enzalutamide.

I risultati mostrano pertanto come nel 75,0% la scelta della tecnologia ricadrebbe su radio-223 rispetto a enzalutamide.

Conclusioni dell'analisi di costo-utilità

L'analisi di costo-utilità consente di fornire indicazioni utili circa il rapporto tra i costi e l'efficacia di radio-223 rispetto ai suoi competitori. I risultati mostrano come radio-223 abbia un profilo di costo-efficacia favorevole rispetto ai competitori e tale indicazione risulta essere molto importante se valutata nell'ottica di efficienza della terapia e di allocazione di

TABELLA 12

RISULTATI DELL'ANALISI DI COSTO UTILITÀ DI RADIO-223 VS. ENZALUTAMIDE (POST-DOCETAXEL)

| TERAPIA | COSTO MEDIO (€) | COSTO INCREMENTALE (€) | QALY MEDI | QALY INCREMENTALI | ICUR (€/QALY) |
|--------------|-----------------|------------------------|-----------|-------------------|--|
| Enzalutamide | 39.315 | - | 0,858 | - | Radio-223 porta a minori costi e minori QALY |
| Radio-223 | 32.319 | -6.996 | 0,790 | -0,067 | |

Parametro progressione della malattia: PSA; Curva overall survival: Weibull; Curva sopravvivenza senza progression della malattia: Weibull.

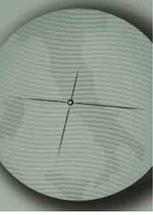
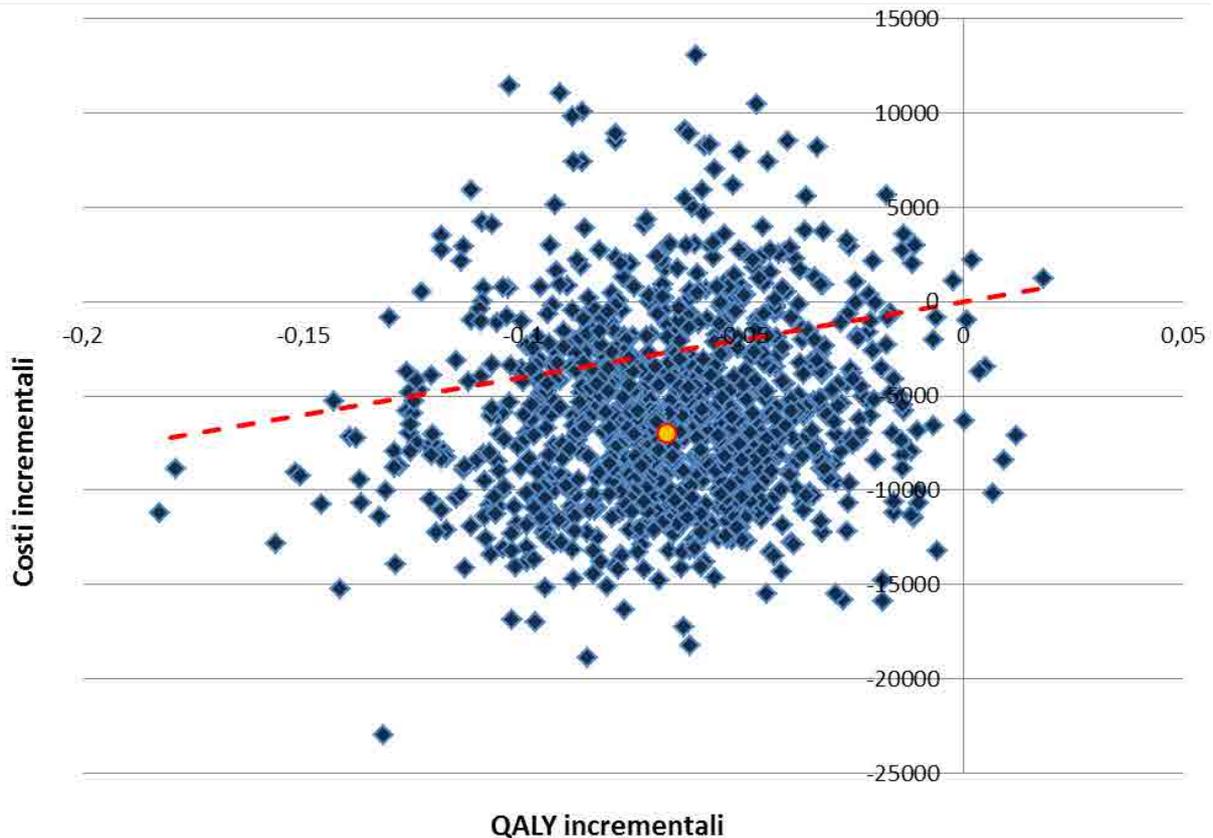


FIGURA 5

RISULTATI DELL'ANALISI DI SENSIBILITÀ PROBABILISTICA DI RADIO-223 VS. ENZALUTAMIDE (POST-DOCETAXEL)



risorse. La robustezza dei risultati ottenuti è inoltre confermata dalla sovrapposibilità con quelli riportati dal NICE nel technology appraisal n° 412 (TA 412), in cui Radio-223 ha mostrato un profilo di costo-efficacia favorevole sia nei confronti di BSC che di Abiraterone (setting post-docetaxel).

Non essendo disponibili dati di confronto diretto tra i vari trattamenti nel mCRPC e dovendosi necessariamente riferire agli studi clinici disponibili, l'utilizzo di una network meta-analysis ha rappresentato la migliore evidenza disponibile per valutare l'efficacia comparativa tra i diversi trattamenti, nonostante questo

tipo di approccio possa comportare rischi di bias legati all'eterogeneità della popolazione considerata.

Infine, come già anticipato all'inizio del paragrafo, nonostante per Abiraterone ed Enzalutamide siano disponibili evidenze anche nel setting pre-docetaxel, la diversità delle popolazioni arruolate in questi studi rispetto allo studio ALSYMPCA, soprattutto in termini di severità di malattia e prognosi, avrebbe potuto generare dei bias; per ragioni quindi metodologiche, l'analisi di costo-utilità è stata limitata al solo setting post-docetaxel.

Bibliografia

- [1] Verzone G, Tucci M, Caruggi M, Colombo GL. Radio-223 dicloruro nel trattamento del carcinoma metastatico della prostata resistente alla castrazione: un'analisi di budget impact per il Servizio Sanitario Nazionale. ClinicoEconomics, in press
- [2] Parker C, Nilsson S, Herinrich D et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2013 Jun 18;369(3):213-23.
- [3] Garattini L, van de Vooren K. Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. Eur J Health Econ. 2011 Dec;12(6):499-502.
- [4] Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F et al. Budget

- impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014 Jan-Feb;17(1):5-14.
- [5] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al., *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, OUP Oxford, third edition, 2005.
- [6] Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):983-92.
- [7] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013 Jan 10;368(2):138-48.
- [8] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- [9] Tannock IF, de WR, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 Oct 7;351(15):1502-12.
- [10] Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095. Epub 2014 Jun 1.
- [11] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
- [12] Sartor O, Coleman R, Nilsson S et al. Effect of radii-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jun;15(7):738-46.
- [13] Logothetis CJ, Basch E, Molina A et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1210-7.
- [14] Fizazi K, Scher HI, Miller K et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1147-56.
- [15] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Oct 21;6:84.
- [16] Lloyd A, van Hanswijck de Jonge P, Doyle S, Cornes P. Health state utility scores for cancer-related anemia through societal and patient valuations. *Value Health*. 2008 Dec;11(7):1178-85.
- [17] Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1163-8.
- [18] International Monetary Fund. *World Economic Outlook Database - April 2016*. Available at: <http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2016/01/weodata/index.aspx>
- [19] Hechmati G, Cure S, Gouépo A et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691-700.
- [20] Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES). *Proposta di Linee-Guida per la valutazione economica degli interventi sanitari*. *Politiche Sanitarie*. 2009;10(2):91-99.
- [21] NICE, *guide to the methods of technology appraisals 2013*. Disponibile online da: <http://www.nice.org.uk/article/pmg9/chapter/5-the-reference-case>



Analisi etica nella valutazione HTA di radio-223 nel trattamento del mCRPC

Dario Sacchini

Istituto di Bioetica e Medical Humanities, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; Health Technology Assessment International (HTAI) - International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) Interest Group on Ethical Issues in HTA

OBIETTIVI

La presente analisi - nell'ambito di un processo di health technology assessment (HTA) - affronta le possibili implicazioni e l'impatto etico legato all'utilizzo del trattamento con il radiofarmaco radio-223 dicloruro (Xofigo®) nel tumore della prostata metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), ai seguenti livelli: *clinico*: in termini di profilo effectiveness/safety del radio-223 nel mCRPC; *economico*: riguardo la sostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale, una volta accertata la costo-efficacia; di *giustizia commutativa* (legata al rispetto dell'autonomia e della dignità del paziente) e *distributiva* (relativa all'equità di accesso dei pazienti mCRPC a radio-223).

METODI E MATERIALI

Metodologia e sistema assiologico di riferimento

La metodologia adottata è quella propria dell'*HTA ethical domain* [1-6]. Nel dettaglio, verrà utilizzata la specifica griglia analitica di domande dell'*HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions dell'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Project* [7]. Tra i diversi sistemi assiologici di riferimento elencati nell'*EUnetHTA Core Model* sui quali saggiare la griglia, è stato scelto l'approccio centrato sul valore-persona

(*personalismo ontologicamente fondato*, anche denominato "modello triangolare") [3-5,7-10].

Il compito dell'analisi etica è duplice: 1. identificare eventuali criticità valoriali relative all'oggetto dell'analisi; 2. valutare l'appropriatezza etica dei possibili indirizzi risolutivi.

L'analisi si svolge in tre fasi: 1. *fase conoscitiva* sugli aspetti "tecnici" della tecnologia in oggetto; 2. *fase valoriale* di confronto della tecnologia in esame con il sistema valoriale dichiarato; 3. *fase deliberativa*, ovvero la valutazione finale.*

Materiali di studio

Il materiale di studio è rappresentato dalla letteratura/documentazione disponibile, adottando i seguenti criteri di ricerca:

- La ricerca sul database elettronico PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).
- La documentazione disponibile su web, con particolare riferimento ad analoghi report di HTA.
- Le valutazioni degli altri domini contenuti nel report complessivo sulla tecnologia in oggetto.
- È stata infine selezionata, ai fini della metodologia e del sistema assiologico adottati, la relativa letteratura essenziale (cfr. bibliografia finale).

* Per ulteriori dettagli metodologici, in particolare sul sistema assiologico adottato (modello personalista) e il suo utilizzo all'interno della griglia dell'EUnetHTA Core Model Ethical domain, cfr. l' Allegato 1 e la Tabella I a fine capitolo.

RISULTATI

La ricerca nella banca dati PUBMED (Medline) della *US National Library of Medicine*, effettuata a più riprese a partire dal 20/03/2016, con un ultimo aggiornamento il 23/09/2016, ha utilizzato i seguenti termini Mesh (nell'abstract o nel testo del contributo), riferibili alla tecnologia oggetto di valutazione: "metastatic castrate resistant prostate cancer", "radium 223 chloride OR xofigo", "hta", "health technology assessment", "ethic*", "bioethic*".

La ricerca ha prodotto i seguenti risultati:

- "[metastatic castrate resistant prostate cancer] OR [radium 223 chloride OR xofigo] AND (hta OR health technology assessment)": 2 items di cui uno pertinente relativamente al profilo clinico della tecnologia in oggetto [11];
- "[metastatic castrate resistant prostate cancer] OR [radium 223 chloride OR xofigo] AND (ethic* OR bioethic*): 1 item, ma non pertinente alla presente analisi della tecnologia in oggetto;
- "radium 223 chloride OR xofigo AND hta OR health technology assessment": 2 items, considerati pertinenti [11,12];
- "radium 223 chloride OR xofigo AND ethic* OR bioethic*": 0 items;
- "hta AND radium 223": 1 item considerato pertinente [13].

La ricerca della documentazione disponibile su web, con particolare riferimento ad analoghi report di HTA ha trovato un item di interesse [14]. Dal punto di vista dell'analisi etica sono stati tenuti in conto anche i risultati contenuti negli altri domini del presente report ed i relativi riferimenti bibliografici/documentativi di interesse.

Infine, relativamente alla letteratura generale essenziale sul dominio etico nel campo dell'HTA (con particolare riferimento a metodologia e sistema assiologico adottati), sono stati selezionati complessivamente 17 riferimenti [1-10,15-21].

La ricerca di letteratura/documentazione mostra che allo stato non sono disponibili specifiche analisi etiche sulla materia in oggetto, mentre sono disponibili 6 report di HTA su radio-223 [13].

Fase conoscitiva

La prima fase dell'analisi etica prende in esame le principali caratteristiche della tecnologia in oggetto. Radio-223 è il primo radiofarmaco calcio-mimetico emettitore di particelle alfa, indicato dalle più recenti linee-guida [22-25] per il trattamento di I e II linea del tumore della prostata (al primo posto in Italia tra le neoplasie diagnosticate nell'uomo)[§] resistente alla castrazione metastatico (mCRPC) – in particolare con metastasi ossee sintomatiche ma in assenza di malattia viscerale - sia in pazienti chemio-naive che in pazienti che abbiano già ricevuto docetaxel (standard-of-care), come pure in pazienti con mutazioni del recettore per gli androgeni AR-V7 che inducono resistenza agli altri trattamenti disponibili (*per ulteriori dettagli sul profilo epidemiologico, cf. cap. 1 del presente report*). In particolare, le linee-guida mostrano in sintesi i seguenti livelli di raccomandazione: AIOM 2015: raccomandazione positiva debole, SIGN= B; ESMO 2015: raccomandazione livello I, A; EAU 2016 e NCCN 2016: alto livello di evidenza per tutti i trattamenti attualmente disponibili (*per ulteriori dettagli cf. capp. 2 e 3 del presente report*).

Il radiofarmaco è somministrato e.v. alla dose raccomandata di 55 kBq/Kg di peso corporeo ogni 4 settimane per 6 somministrazioni complessive. Non sono note controindicazioni all'uso di radio-223. Il farmaco è somministrabile in regime di ricovero (ordinario o diurno) e con l'unica precauzione di rispettare le consuete norme di radioprotezione. In definitiva, radio-223 si propone quale "add on" rispetto allo standard-of-care (docetaxel) ed agli altri trattamenti disponibili per il trattamento dell' mCRPC.

Fase valoriale

La seconda fase dell'analisi etica, ovvero il confronto dei dati di letteratura/documentazione disponibili sulla tecnologia in esame alla luce del framework etico adottato, prende in esame tre principali capitoli: il profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità; il rispetto dell'autonomia (in termini di libertà e responsabilità dei soggetti coinvolti (paziente ed operatori)); le istanze di giustizia distributiva.

Efficacia/sicurezza/tollerabilità. Dal punto

[§] In questo paragrafo vengono sinteticamente delineate le caratteristiche tecniche del farmaco, rinviando per ulteriori dettagli a quanto già descritto nel presente report.



di vista del beneficio clinico ottenibile con radio-223 per i pazienti con m-CRPC, gli specifici HTA relativi al periodo 2013-14 – analizzati in un contributo di Norum et al. [13] riguardo alle raccomandazioni allora disponibili in merito alla tecnologia in oggetto delle società scientifiche specialistiche nazionali/internazionali - evidenziavano l'efficacia clinica della tecnologia in presenza di metastasi ossee, dato peraltro confermato da un lavoro di Szucs et al. [11] che concludeva: “In particular,... radium 223 is likely to be highly beneficial to patients with metastatic prostate cancer affecting the bone.”^o Gli HTA si basavano fondamentalmente sullo studio registrativo di fase III ALSYMPCA [26-34], il quale mostrava quanto segue: una frequenza di eventi avversi associati all'uso di radio-223 inferiore al placebo; eventi avversi di grado 3-4 limitati; rispetto ad altri radiofarmaci, la preservazione del midollo osseo limitando la mielosoppressione; grazie alla elevata tollerabilità rispetto ad altre terapie per il mCRPC, radio-223 non sembra limitare la possibilità di ulteriori trattamenti con successive linee terapeutiche. Un recente lavoro di Leisser et al. segnala come il trattamento con Xofigo in pz. senza pregressa ematotossicità (HT) possa correlarsi, in alcuni casi, allo sviluppo di HT lieve-moderata, mentre in pazienti con HT pregressa possa dare luogo ad HT severa, motivando talora la interruzione del trattamento [12]. Inoltre, per gli altri stakeholders coinvolti, operatori sanitari e familiari del paziente in primis, sono prevedibili livelli di sicurezza elevati adottando le consuete misure di radioprotezione legate all'utilizzo dei radiofarmaci per evitare contaminazione da fluidi biologici del paziente. Le raccomandazioni di un Technology Appraisal (TA 412) del NICE reso disponibile nel Settembre 2016 [14] sulla tecnologia in oggetto, che riprende e rivede le conclusioni del precedente TA 376, afferma: “1.1. Radium223 dichloride is recommended as an option for treating adults with hormone-relapsed prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastases, only if they have already had docetaxel or docetaxel is contraindicated or is not suitable for them. The drug is only recommended if the company provides radium-223 dichloride with the discount agreed in the patient access scheme.

“1.2. This guidance is not intended to affect the position of patients whose treatment with

radium-223 dichloride was started within the NHS before this guidance was published. Treatment of those patients may continue without change to whatever funding arrangements were in place for them before this guidance was published until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop”.

Inoltre, il TA412 del NICE rileva che: “radium-223 plus best supportive care was more effective in treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases compared with best supportive care alone, and that it would be reasonable to assume that radium-223 and abiraterone had similar effectiveness in delaying disease progression and prolonging survival.”

In definitiva, dal punto di vista del profilo efficacia/sicurezza/tollerabilità, la tecnologia oggetto della presente analisi etica mostra, allo stato, un rapporto beneficià-non maleficià superiore alle alternative terapeutiche. Considerati gli obiettivi generali del trattamento del mCRPC (>sopravvivenza, >controllo sintomi, >HRQOL) radio-223 svolge azione antitumorale efficace sulle cellule metastatiche ossee, calciomimetica, di risparmio degli osteociti sani, di maggiore preservazione del midollo osseo rispetto ad altri radiofarmaci, pertanto causando: >Sopravvivenza globale; >QoL; <*Skeletal related events*. Pertanto, l'analisi etica del profilo beneficio/sicurezza si rivela di segno positivo, avendo cura di monitorare la crisi ematica per evitare/limitare lo sviluppo di ematotossicità.

Autonomia. Come per qualsiasi altra patologia, anche per il paziente con mCRPC si pone l'istanza relativa al rispetto della libertà e della responsabilità dei soggetti coinvolti nella gestione della patologia, primo fra tutti il paziente, considerando che il fondamento etico (prima che deontologico e giuridico) di qualsiasi atto medico è rappresentato dalla relazione operatore sanitario – paziente basata sulla “beneficià nella fiducia” [20]. In essa si sviluppa una adeguata informazione cui segue il consenso del paziente al piano di trattamento proposto. Dunque, la fondazione etica dell'obbligo da parte del medico di richiedere l'adesione del paziente, fin dove e quando è possibile, si radica sul riconoscimento della dignità individuale alla quale si coordina il cosiddetto “principio di autonomia” entro il limite rappresentato dal bene-vita [15-18]. In questa prospettiva, il medico rappresenta per il

^o Per ulteriori dettagli sul profilo efficacia/sicurezza, cf. cap. 3 del presente report.

paziente (o per l'avente diritto), il riferimento competente ed autorevole dal punto di vista dell'informazione. Dunque, la valutazione sulla opportunità clinica di utilizzare radio-223 per i pazienti con m-CRPC riposa sul medico – alla luce delle prove di efficacia disponibili, della condizione del singolo paziente e dell'esperienza del curante - così come il ruolo informativo finalizzato al consenso. Come per qualsiasi altra terapia, anche per la tecnologia in oggetto è richiesto che il medico fornisca al paziente una informazione esauriente, realistica e chiara sui benefici ed i possibili eventi avversi/effetti collaterali, considerando il livello di elevata vulnerabilità della persona.

Pertanto, fatti salvi i requisiti generali di una appropriata informazione da parte del medico (offerta e comprensione dell'informazione, libertà e capacità decisionale) ai fini dell'ottenimento del consenso [13], non sembrano sussistere ulteriori istanze etico-deontologiche da adempiere nel caso in oggetto, raccomandando peraltro una compartecipazione attiva (empowerment) del paziente tenuto conto della modalità di somministrazione e degli aspetti organizzativi legati alla natura di radiofarmaco quale è il radio-223.

Non va infine tralasciato il richiamo ad un esercizio adeguato dell'autonomia responsabile da parte degli operatori sanitari e delle istituzioni sanitarie (nelle figure manageriali ed amministrative), fondato su competenza professionale, coscienza dei valori fondativi della Medicina e del Servizio sanitario, coerenza dei comportamenti con i valori assunti, comunicazione, collaborazione.

Giustizia. La giustizia - declinata secondo socialità, sussidiarietà e solidarietà ed improntata al valore-persona - giustifica in linea generale la disponibilità di terapie sempre più efficaci nella gestione del mCRPC, assicurando contestualmente la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari. Le istanze di giustizia richiedono pertanto l'esame di due aspetti a valenza etica: 1. la verifica per ogni persona dell'*eguale accesso alle cure efficaci per uguali bisogni di salute*, cioè la capacità del Servizio sanitario di garantire equitativamente nei territori regionali la disponibilità di un determinato farmaco una volta autorizzato e, conseguentemente, i necessari requisiti ordinali e strutturali/

organizzativi; 2. l'accertamento e il perseguimento della sostenibilità *economico-finanziaria ed organizzativa* del SSN/SSR nel suo complesso.

Ai fini della loro valutazione risulta indispensabile, una volta accertata l'efficacia clinica, la disponibilità di *analisi economiche* che valutino il rapporto costo/efficacia e il relativo budget impact della tecnologia in oggetto, all'interno della complessità richiesta dalla gestione clinica dei pazienti con mCRPC. Per quanto riguarda l'equità di accesso interregionale ed intraregionale, essa dipende dalla diffusione di percorsi clinico-assistenziali ed organizzativi omogenei su base regionale che consentano la gestione del trattamento con radio-223. Attualmente le caratteristiche del radio-223 e i vincoli legislativi consentono tre modelli organizzativi: *ricovero ordinario* in stanze protette, con eventuale pernottamento; *ricovero diurno* gestito da Unità Operative di Medicina Nucleare o Radioterapia in zona controllata per il tempo necessario alla somministrazione del farmaco con raccolta delle deiezioni; *ricovero diurno* gestito da altri specialisti, con trasferimento del paziente all'Unità Operativa di Medicina Nucleare o Radioterapia con raccolta delle deiezioni.[^]

Gli attuali vincoli legislativi non consentono una erogazione in regime ambulatoriale. Tuttavia, ai sensi della Nota del Ministero della Salute del 16/02/2015, è possibile prevedere anche la somministrazione in modalità organizzativa ambulatoriale, senza decremento della sicurezza, ma previo aggiornamento della attuale normativa. Nella gestione del paziente con m-CRPC in terapia con radio-223, risulta inoltre indispensabile uno stretto coordinamento organizzativo-amministrativo, in modo da favorire la presa in carico globale del paziente lungo tutto il percorso clinico- assistenziale. Inoltre, il setting ambulatoriale con rimborso della terapia attraverso flusso dedicato può garantire diversi vantaggi sia per il SSN sia per il paziente. Comunque sia, il percorso di trattamento con radio-223 richiede una forte ed integrata multidisciplinarietà ed interprofessionalità tra i diversi specialisti e le diverse U.O. interessate (Urologia, Oncologia, Radioterapia, Medicina Nucleare), allo scopo di favorire la continuità degli interventi e ridurre i disagi logistici.

Per ciò che attiene la sostenibilità economico-finanziaria ed organizzativa, i dati disponibili

[^] Per ulteriori dettagli sul profilo organizzativo, cf. cap. 4 del presente report



dal punto di vista economico mostrano quanto segue: Norum et al. [13] indicavano che gli HTA disponibili calcolano come “The cost per quality adjusted life years was indicated €80.000-94,000. HTAs concluded reimbursement being not recommendable or no ultimate statement could be made. One pointed towards a limited use with caution”. Ed ancora nelle conclusioni si afferma che “Guidelines were based on data from randomized clinical trials (RCTs). Health economics was not considered when guidelines were made. Most HTAs concluded this therapy not cost-effective or there was insufficient data for final conclusions. Licensing and reimbursement processes should be run simultaneously”.

D'altro canto, il citato Technology Appraisal del NICE [14] mostra quanto segue: “On the balance of the evidence presented for the Cancer Drugs Fund reconsideration of TA376, the committee concluded that the most plausible incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for radium-223 compared with best supportive care alone for people in whom docetaxel is unsuitable would be below £50,000 per quality adjusted life year (QALY) gained, even when accounting for waste. The committee agreed that radium-223 is a life-extending end-of-life treatment for people who have not had docetaxel, and for whom docetaxel is contraindicated or unsuitable. Therefore, it concluded that radium-223 was a cost-effective use of NHS resources in this group of people”. Il NICE raccomanda peraltro che “The committee also concluded that clinicians and patients would need to take into account several factors, including comorbidities, to identify the people for whom docetaxel is not suitable, but for whom radium-223 is suitable.” Ad analoga conclusione è giunta anche l'analisi economica del presente report che calcola, per la realtà italiana, un rapporto di costo efficacia incrementale pari a € 27.950 QALY, del radio-223 rispetto a best supportive care (BSC), dunque anch'esso inferiore alla soglia convenzionale proposta dall'Associazione Italiana di Economia Sanitaria (AIES) (€40.000) per la rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale. Riguardo la sostenibilità organizzativa, valgono le considerazioni riportate sopra in riferimento all'equità.

Rispetto all'abiraterone ed al cabazitaxel, il radio-223 è meno oneroso e più efficace, risultando dunque dominante. Comparato ad Enzalutamide, il radio-223 porta a minori costi e minori QALY. Come si legge nel capitolo economico del presente report “enzalutamide

porta quindi ad un aumento degli anni di vita guadagnati dai pazienti rispetto a radio-223, ma anche ad un incremento dei costi. In questo caso, il costo per QALY guadagnato risulta essere però pari a € 103.866, quindi superiore alle soglie di accettabilità identificate dall'AIES per la realtà italiana. Pertanto l'utilizzo di enzalutamide non risulta costo-efficace rispetto a radio-223... L'analisi di costo-utilità consente di fornire indicazioni utili circa il rapporto tra i costi e l'efficacia di radio-223 rispetto ai suoi competitori. I risultati mostrano come radio-223 abbia un profilo di costo-efficacia favorevole rispetto ai competitori e tale indicazione risulta essere molto importante se valutata nell'ottica di efficienza della terapia e di allocazione di risorse. La robustezza dei risultati ottenuti è inoltre confermata dalla sovrapposibilità con quelli riportati dal NICE nel Technology Appraisal n. 412, in cui Radio-223 ha mostrato un profilo di costo-efficacia favorevole sia nei confronti di BSC che di Abiraterone (setting post-docetaxel)”.

In definitiva, allo stato, le istanze di giustizia distributiva, con particolare riferimento alla equità ed alla sostenibilità economico-finanziaria ed organizzativa, appaiono soddisfatte. Rimangono peraltro aperte alcune questioni che andrebbero affrontate per assicurare una maggiore equità di accesso e trattamento dei pazienti con m-CRPC in trattamento con radio-223: 1. la revisione del quadro regolatorio e del sistema di rimborso per questo specifico ambito finalizzato al passaggio verso l'erogazione del radiofarmaco in regime ambulatoriale, auspicabilmente vantaggioso sia in termini di facilitazione organizzativo-logistica per il paziente e, pertanto, di una prevedibile maggiore aderenza al trattamento sia per il Servizio sanitario organizzativamente ed economicamente; 2. La maggiore integrazione fra specialisti e Unità Operative coinvolte (Radioterapia, Medicina Nucleare, Oncologia) nella presa in carico clinico-organizzativa globale del paziente. A margine, una ulteriore istanza di giustizia da assicurare si riferisce alla necessità di predisporre periodicamente appropriate strategie pubbliche di informazione sulla materia sia nei contenuti sia nella estensione, inclusa quella sull'impatto ambientale e lo smaltimento dei residui radioattivi.

Fase deliberativa

Allo stato, l'analisi etica sull'uso di Ra-223 evidenzia un profilo di accettabilità. In

aggiunta si raccomanda: 1. di sottoporre il farmaco ad uno stretto e specifico monitoraggio durante la fase post-marketing sulla base di quanto raccomandato in scheda tecnica; 2. di percorrere l'auspicato aggiornamento normativo e di modalità di rimborso del trattamento ai fini della sua erogazione in regime ambulatoriale, anche ai fini di una accresciuta sostenibilità complessiva del servizio sanitario.

Allegato 1 [7,8]

Il modello etico personalista afferma la persona umana quale valore di riferimento delle scelte in campo biomedico-sanitario, sia quelle individuali (tra l'altro codificate dalla ininterrotta tradizione medica, esplicitata oggi nei codici deontologici) sia quelle sociali (queste ultime declinate secondo socialità, sussidiarietà e solidarietà, peraltro a fondamento formale del

TABELLA 1

SCHEMA RELATIVO ALL'UTILIZZO DELL'EUNETHTA CORE MODEL ETHICAL DOMAIN ALLA LUCE DEL MODELLO ETICO PERSONALISTA (TRIANGULAR MODEL) [5]

| DOMINIO | TOPICO | QUESTIONE |
|-------------------|---|---|
| Etico | Fase conoscitiva: aspetti generali | In cosa consiste la tecnologia, per quale indicazione clinica viene adoperata e come viene utilizzata? |
| | | La tecnologia si propone come innovativa, come "aggiunta" ad uno standard o come sostituzione di quest'ultimo? |
| | Fase valoriale: rispetto della vita fisica, principio terapeutico, rispetto della dignità della persona | Quali sono i benefici prevedibili per i pazienti a seguito dell'utilizzo della tecnologia? |
| | | Quali sono gli effetti collaterali/eventi avversi prevedibili a seguito dell'utilizzo della tecnologia? |
| | | Chi ha il compito di mettere a confronto i danni e i benefici derivanti dall'utilizzo della tecnologia, valutandone la preferibilità rispetto ad altre? |
| | | Sono prevedibili benefici e/o danni potenziali per gli altri <i>stakeholders</i> a seguito dell'utilizzo della tecnologia? |
| | | L'impiego della tecnologia mette in discussione il rispetto della dignità del paziente? |
| | | L'impiego della tecnologia mette in discussione convinzioni religiose, culturali o morali del paziente? |
| | | L'impiego della tecnologia mette in discussione il rispetto della dignità umana e professionale dell'operatore sanitario? |
| | | L'impiego della tecnologia mette in discussione convinzioni religiose, culturali o morali dell'operatore sanitario? |
| | Fase valoriale: libertà e responsabilità | L'uso della tecnologia incide l'autonomia del paziente? Il suo utilizzo comporta particolari rischi/problematicità delle quali il paziente deve essere informato? |
| | | Qual è il grado di vulnerabilità dei pazienti che ricorrono alla tecnologia? |
| | Fase valoriale: socialità e sussidiarietà | Quali sono le conseguenze derivanti dall'impiego della tecnologia a livello di giustizia (commutativa e distributiva) nel sistema sanitario? Ovvero, i principi di socialità e di sussidiarietà vengono sostanzialmente rispettati? |
| | | L'impiego della tecnologia può produrre cambiamenti nei ruoli professionali? |
| Fase deliberativa | In conclusione, l'utilizzo della tecnologia risulta essere eticamente lecito? | |

Tratto da: Sacchini D., Refolo P., Spagnolo A.G., La valutazione della dimensione etica, in Cicchetti A., Marchetti M. (a cura di), Manuale di Health Technology Assessment, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2010: 173-190.

Servizio Sanitario Nazionale include le attuali strutturazioni regionali).

La procedura analitica prevede tre fasi (di qui la denominazione “triangolare”): conoscitiva, valoriale, deliberativa. È nelle prime due fasi che si applica la griglia analitica (cfr. Tabella 1) del dominio etico dell’*EUnetHTA Core Model*.

La *fase conoscitiva* include i dati empirici sulla tecnologia in oggetto (clinici, epidemiologici, biotecnologici, economici, organizzativi, legali, sociali, ecc.) di possibile interesse etico, attingendo dunque dalla letteratura/documentazione disponibile sugli altri domini (tecnico, efficacia, sicurezza, organizzativo, economico, sociale, etc.).

La *fase valoriale* muove dalla base dati conoscitiva per verificare la eventuale emergenza di specifici aspetti a rilevanza etica, cioè valori in gioco o in conflitto, alla luce del sistema assiologico prescelto. Per l’analisi etica vengono dunque esaminati i seguenti

parametri: il *beneficio* (diagnostico, terapeutico, preventivo) e il contestuale evitamento di danni sproporzionati al risultato clinico atteso per il paziente (sicurezza, tollerabilità), fondati sulla prescrizione ippocratica non nocere, ripresa anche nel dibattito bioetico contemporaneo a partire dalla difesa della vita umana e, coordinatamente, della sua integrità e qualità; *il rispetto congiunto della libertà e della responsabilità* dei soggetti coinvolti (paziente, operatore sanitario, istituzione sanitaria); le istanze di *giustizia commutativa e distributiva* (in chiave di socialità, sussidiarietà e solidarietà), inclusa la sostenibilità/compatibilità economico-finanziaria, organizzativa ed ordinamentale.

La *fase deliberativa* porta a sintesi l’analisi svolta formulando la valutazione etica complessiva.

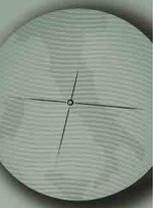
Per un quadro sinottico della metodologia adottata cfr. la Tabella 1.

Bibliografia

- [1] Lehoux P, Blume S. (2000). Technology Assessment and the Sociopolitics of Health Technologies. *Journal of Health Politics, Policy and Law*; 25 (6): 1083-1118.
- [2] Van der Wilt GJ, Reuzel R, Banta HD (2000). The ethics of assessing health technologies. *Theoretical Medicine and Bioethics*; 21 (1): 103-115.
- [3] Sacchini D., Refolo P., Virdis A. (2008). Gli approcci alle valutazioni etiche nei processi di Health Technology Assessment. *Medicina e Morale*, 2008, 2: 319-349.
- [4] Sacchini D., Virdis A., Refolo P., Pennacchini M., and Carrasco de Paula I. (2009). Health Technology Assessment (HTA): Ethical Aspects. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 2009, 12 (4): 453-457.
- [5] Sacchini D., Refolo P., Spagnolo A.G. (2010). La valutazione della dimensione etica. in Cicchetti A., Marchetti M. (a cura di), *Manuale di Health Technology Assessment*, Roma: Il Pensiero Scientifico Editore: 173-190.
- [6] Pasternack I., Anttila H., Mäkelä M., Ikonen T., Räsänen P., Lampe K., Van Brabant H., Cleemput I., De Laet C., Marchetti M., Refolo P., Sacchini D., Kunz R., Nordmann A., Lühmann D., Freyschuss B.; European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) (2009). Testing the HTA Core Model: experiences from two pilot projects. *Int J Technol Assess Health Care*; 25, Suppl 2:21-7.
- [7] EUnetHTA, Work Package 4 (2008). The HTA Core Model, HTA Core Model for Medical and Surgical Interventions (v 1.0r). In: <http://www.eunethta.eu/outputs/hta-core-model-diagnostic-technologies-10r> (accesso del 11.07.14).
- [8] Sgreccia, E. (2007). *Manuale di Bioetica. I. Fondamenti ed etica biomedica*, Milano: Vita e Pensiero.
- [9] Carrasco de Paula I. (2004). Il concetto di persona e la sua rilevanza assiologica: i principi della bioetica personalista. *Medicina e Morale* 2: 265-278.
- [10] Spagnolo A.G. (2004). Metodologia de la ética clínica y enfoque personalista en las decisiones médicas. *Vida y etica*; 5 (2): 95-103.
- [11] Szucs TD, Puri D, Balnk PR. The use of the EVITA algorithm for clinical assessment of novel agents used in prostate cancer, metastatic melanoma, and systemic lupus erythematosus. *Eur J Clin Pharmacol* 2014 Aug;70(8):983-90.
- [12] Leisser A, Nejabat M, Hartenbach M, et al. Using pre-existing hematotoxicity as predictor for severe side effects and number of treatment cycles of Xofigo therapy. *EJNMMI Research* 2016, 6(Suppl 1):A7.
- [13] Norum J, Traasdahl ER, Totth A, et al. Health Economics and Radium-223 (Xofigo®) in the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC): A Case History and a Systematic Review of the Literature. *Global Journal of Health Science*; Vol. 8, No. 4; 2016.
- [14] UK-NHS, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases (28 september 2016). TA 412. In: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta412/resources/radium223-dichloride-for-treating-hormonerelapsed-prostate-cancer-with-bone-metastases-82604599866565> (accesso del 03-10-2016).

- [15] Comitato Nazionale per la Bioetica (1992). *Informazione e consenso all'atto medico*. Roma: Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria.
- [16] Ermini M. (2002). Il consenso informato tra teoria e pratica. *Medicina e Morale* 3: 493-504.
- [17] Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici-Chirurghi e Odontoiatri (FNOMCeO), (2014). *Codice di Deontologia medica*. In: <http://www.fnomceo.it/fnomceo/Codice+di+Deontologia+Medica+2014.html?t=a&id=115184> (accesso del 11.7.14).
- [18] Fiori A. (2000). Il dovere del medico di informare il paziente: senza più limiti? *Medicina e Morale* 3: 443-447.
- [19] Hofmann B. (2005). Toward a procedure for integrating moral issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*; 21 (3): 312-318.
- [20] Hofmann B. (2008). Why ethics should be part of health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*; 24 (4): 423-429.
- [21] Pellegrino E.D., Thomasma D.C. (1988). *For the patient's good: the restoration of beneficence in health care*. Cambridge (MA), Oxford University Press, 1988.
- [22] Linee Guida AIOM carcinoma della prostata, disponibile online da: <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/ prostata/1,779,1>
- [23] Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77. doi: 10.1093/annonc/mdv222. Epub 2015 Jul 22.
- [24] European Association of Urology, *Oncology guidelines*. Disponibile online da: <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> b(accesso del 27.09.2016)
- [25] NCCN guidelines Evidence blocks 2016, disponibile on-line da: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf (accesso del 27.09.2016).
- [26] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-223
- [27] Kluetz PG, Pierce W, Maher VE, et al. Radium Ra 223 dichloride injection: U.S. Food and Drug Administration Drug Approval Summary. *Clin Cancer Res* 2014;20(1):9-14
- [28] Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Updated analysis of the phase III, double-blind, randomized, multinational study of radium-223 chloride in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases (ALSYMPCA). *Journal of Clinical Oncology*, 2012 ASCO Annual Meeting Abstracts. Vol 30, No 18_suppl (June 20 Supplement), 2012: LBA4512.
- [29] Sartor O, Amarglio R, Wilhelm 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. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 5080).
- [30] Vogelzang N, Helle SI, Johannessen DC et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases who did or did not receive prior docetaxel (D) in the phase III ALSYMPCA trial. Abstract Number: 5068. 2013 ASCO Annual Meeting.
- [31] O'Sullivan JM, Johannessen DC, Widmark A et al. Hematologic safety of radium-223 dichloride (Ra-223) in the phase 3 ALSYMPCA trial in castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients with bone metastases: Baseline prognostic factor subgroup analysis. Abstract ESMO 2013.
- [32] Nilsson S, Vogelzang NJ, Sartor O et al. 1.5-year post-treatment follow-up of radium-223 dichloride (Ra 223) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases from the phase 3 ALSYMPCA study. *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 4; abstr 9).
- [33] Finkelstein SE, Michalski JM, O'Sullivan JM et al. External beam radiation 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, 2015 (suppl 7; abstr 182).
- [34] Sartor O, Hoskin P, Coleman RE et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate*. 2016 Jul;76(10):905-16. doi: 10.1002/pros.23180. Epub 2016 Mar 23.





Appendice

IL PUNTO DI VISTA DELL'ASSOCIAZIONE DEI PAZIENTI

Europa Uomo Italia Onlus

L'Associazione Europa Uomo ha tra i suoi obiettivi quello di informare i pazienti sul tumore della prostata, con l'intento di favorire la diagnosi precoce e portare all'attenzione tutte quelle circostanze che spesso il soggetto con tumore della prostata non riferisce al proprio medico e che rappresentano un campanello d'allarme della malattia.

Inoltre, oggetto della sua mission, è di promuovere un impegno collettivo per sensibilizzare le Istituzioni e la Società civile sulla necessità di impiegare mezzi e risorse per le relative pronte cure ed anche per una migliore qualità della vita dei pazienti e dei loro diritti.

L'impatto con la diagnosi di tumore è spesso legato alle circostanze con cui si viene a conoscenza di questa nuova condizione e, di conseguenza, alla speranza di guarigione. Diventa quindi fondamentale avere da un lato il supporto della famiglia, perché il tumore condiziona la qualità della vita del paziente e questo rappresenta un problema per se stessi e per le persone che gli stanno intorno, dall'altro quello del medico che deve informare il paziente su tutte le alternative terapeutiche disponibili ed indirizzarlo, possibilmente mediante un percorso multidisciplinare, verso la scelta più opportuna. In tal senso è quindi importante sapere che la ricerca produce sempre nuove molecole, come Radio-223, che permettono di dare una speranza di cura ulteriore ai pazienti con tumore della prostata ed è quindi auspicabile che questi nuovi farmaci siano messi a disposizione dei pazienti al più presto e che ci siano un sempre maggiore numero di ospedali sul territorio nazionale che possano garantire ai pazienti anche questa terapia.



Elementi chiave del processo decisionale

Carlo Favaretti¹, Flavia Kheiraoui¹

¹ Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DELLA PROSTATA

- Nei Paesi occidentali il carcinoma della prostata è la neoplasia più frequente nella popolazione maschile. In Italia, nel 2015, è stato stimato che gli uomini con pregressa diagnosi di carcinoma della prostata fossero 398.000, pari al 26% di tutti i tumori maschili, rappresentando il tumore diagnosticato più frequentemente nell'uomo e il terzo in tutta la popolazione. L'incidenza è lievemente in calo negli ultimi anni e nel 2015 sono stati stimati 35.000 nuovi casi (*AIOM. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015*)
- Entro 5 anni dalla diagnosi una percentuale di soggetti compresa tra il 10% al 20% diventa resistente alla castrazione e va incontro a malattia metastatica (mCRPC). Le metastasi si sviluppano più frequentemente a livello osseo (più dell' 80% dei pazienti con CRPC) e sono correlate alla comparsa di eventi scheletrici sintomatici (SSE) e dolore con conseguente peggioramento della durata complessiva della sopravvivenza e della qualità di vita.
- Nel 2011, sulla base dei dati IMS Onco3, sono stati stimati in Italia circa 4.902 pazienti con malattia metastatica (*Carteni G. Pappagallo G. IJPH 2011*). I dati attuali mostrano una crescita della numerosità della popolazione metastatica e si possono oggi stimare circa 6.497 pazienti.
- La mortalità per carcinoma della prostata è in costante moderata diminuzione

(circa il 2% all'anno) ed il tasso di sopravvivenza è pari al 91% a 5 anni. Nei pazienti con malattia metastatica resistente alla castrazione (mCRPC), la sopravvivenza mediana attesa è di circa 30 mesi ed è aumentata nel corso degli ultimi anni principalmente grazie ai nuovi farmaci a disposizione.

METASTASI OSSEE E MECCANISMI DI RESISTENZA NEL mCRPC

- Lo sviluppo di metastasi ossee è caratterizzato da un notevole impatto in termini di mobilità, sopravvivenza, qualità di vita e costi. Una percentuale di pazienti compresa tra il 45% e 88% sviluppa dolore osseo con un impatto negativo sullo svolgimento delle attività quotidiane. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti metastatici non supera il 30%.
- Il 54% dei pazienti metastatici sviluppa a 5 anni eventi scheletrici correlati (SRE), tra cui radioterapia a fasci esterni, compressione midollare, fratture patologiche e chirurgia ortopedica. Tali eventi richiedono frequentemente ospedalizzazioni e sono quindi associati a costi rilevanti per il SSN.
- Il tumore della prostata è caratterizzato dalla possibile insorgenza di fenomeni di resistenza, che riguardano principalmente le mutazioni della proteina AR-V7.
- Tali mutazioni sembrano limitare l'efficacia delle attuali terapie con Abiraterone ed Enzalutamide (Antonarakis et al. N Engl J Med. 2014).



IL RUOLO DI RADIO-223 NELLO SCENARIO TERAPEUTICO DEL mCRPC

- I rilevanti progressi terapeutici degli ultimi anni hanno consentito di mettere a disposizione diversi trattamenti di provata efficacia nel trattamento dei pazienti con mCRPC. I trattamenti oggi disponibili includono la chemioterapia con taxani (docetaxel, cabazitaxel), due trattamenti ormonali (abiraterone e enzalutamide) e un radiofarmaco (radio-223 dicloruro). Tali trattamenti vengono somministrati in monoterapia in quanto non sono ancora disponibili studi che indichino la sequenza terapeutica ottimale e l'efficacia delle potenziali combinazioni tra farmaci diversi.
- Radio-223 (Xofigo®) è il primo radiofarmaco calcio-mimetico emettitore di particelle alfa, ad azione specifica sul tessuto osseo che possiede un dimostrato beneficio clinico, essendo in grado di aumentare la sopravvivenza globale (OS) dei pazienti con metastasi scheletriche da tumore della prostata resistente alla castrazione, senza indurre evidenti danni a carico del midollo osseo (OS di 14,9 mesi per radio-223 vs 11,3 mesi nel braccio placebo; HR 0,695; $p < 0,001$ – studio ALSYMPCA).
- Il suo peculiare meccanismo d'azione non sembrerebbe essere legato a meccanismi di cross resistenza con altri farmaci e pertanto potrebbe rappresentare una valida alternativa anche in pazienti con mutazioni di AR-V7, che sembrano limitare l'efficacia delle attuali terapie con agenti ormonali.
- Radio-223 presenta un profilo di sicurezza eccellente e una elevata tollerabilità rispetto ad altre terapie per il mCRPC, motivo per cui non sembra limitare la possibilità di ulteriori trattamenti con successive linee terapeutiche; il suo utilizzo ottimale è legato alla presenza di malattia ossea e all'insorgenza dei primi sintomi.
- Grazie a questi risultati, radio-223, oltre ad essere raccomandato dalle principali linee guida italiane e internazionali, è

l'unico farmaco per il trattamento del mCRPC ad avere ottenuto il punteggio massimo (score 5) nella valutazione del beneficio clinico dei farmaci oncologici realizzata dalla Società Europea di Oncologia Medica (ESMO). Ha inoltre ottenuto il riconoscimento di farmaco "innovativo" da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

ASPETTI ORGANIZZATIVI DEL TRATTAMENTO CON RADIO-223

- La gestione del trattamento con radio-223 è relativamente agevole, richiede infatti il rispetto di semplici norme di radioprotezione, non presenta particolari controindicazioni, né particolari rischi per gli operatori sanitari, per il paziente e per i familiari.
- Nonostante l'attuale normativa in materia di radioprotezione (D.lgs.187/2000) prevede che il trattamento con radio-223 venga effettuato in regime di ricovero protetto con raccolta delle deiezioni dei pazienti, una recente nota del Ministero della Salute ha messo in evidenza come, alla luce delle caratteristiche del farmaco, sia possibile prevedere un regime di somministrazione in "Day Hospital".
- In linea con i dettami della normativa EURATOM 59/2013 (non ancora attuata in Italia), la nota ministeriale ipotizza un utilizzo del farmaco in regime ambulatoriale, senza che il livello di sicurezza da radiazioni venga ridotto.
- Lo shift verso un utilizzo di radio-223 in regime ambulatoriale porterebbe importanti vantaggi sotto il profilo organizzativo ed economico, consentendo di migliorare l'accesso alla terapia.
- Ai fini della compensazione, il modello attuato da molte regioni, tra cui Lombardia, Lazio, Veneto e Sardegna, prevede il rimborso dell'intero costo del farmaco mediante "File F" con un abbattimento della tariffa del D.R.G. di riferimento (409, 410 e 492) pari al 90%.
- Tra i vari modelli organizzativi a disposizione per Radio-223, quello di tipo hub & spoke, consente sia di

migliorare la gestione dei pazienti tra diverse strutture sanitarie garantendo l'erogazione della terapia in ambito di elevata competenza ed eccellenza clinica e inoltre una maggiore verifica sulla appropriatezza, garantendo la tracciabilità delle prestazioni erogate nell'ambito di un percorso sanitario ben definito.

- Un ulteriore aspetto rilevante legato all'organizzazione riguarda la gestione multidisciplinare del paziente con tumore della prostata, che porterebbe a facilitare la collaborazione e cooperazione all'interno della struttura, ponendo il paziente al centro del percorso di cura con un miglioramento dell'outcome clinico e della gestione della malattia.

IMPATTO ECONOMICO DI RADIO-223 NEL mCRPC

- Il tumore della prostata rappresenta attualmente una patologia caratterizzata da un considerevole impatto epidemiologico, clinico e socioeconomico in costante aumento. Il paziente con malattia in fase avanzata, molto frequentemente presenta metastasi a carico dell'osso che rendono la sua gestione clinica molto più complessa e con un significativo impatto sotto il profilo economico.
- L'analisi di budget impact (BIA) consente di stimare le conseguenze dell'adozione di una tecnologia sanitaria in termini finanziari in uno specifico contesto. L'analisi di budget impact di radio-223 ha l'obiettivo di quantificare l'impatto sul SSN Italiano legato all'introduzione del farmaco, confrontando due scenari, uno in cui radio-223 non è presente sul mercato e un secondo in cui viene introdotto il farmaco, suddivisi tra 1a e 2a linea e successive.
- La terapia con Radio-223 risulta avere un costo complessivo inferiore rispetto alle nuove alternative terapeutiche oggi disponibili. Considerando complessivamente lo scenario di 1a e 2a linea e successive, l'introduzione di radio-223 ha un impatto favorevole sul budget con minori costi per il SSN pari

a circa 1 mil/€ il primo anno, 2,2 mil/€ il secondo anno ed infine 3,4 mil/€ il terzo anno, per un totale di 6,5 mil/€ in tre anni.

- La terapia con Radio-223 è inoltre caratterizzata da una durata fissa (max 6 somministrazioni): tale aspetto è particolarmente rilevante in termini di programmazione sanitaria grazie alla possibilità di stabilire a priori i costi inerenti al trattamento dei pazienti.
- L'analisi di costo-efficacia consente di confrontare interventi sanitari alternativi, con costi e outcomes differenti e diventa quindi particolarmente rilevante nell'ottica di valutare l'efficienza dell'allocazione delle risorse. E' stata condotta un'analisi di costo-efficacia, in cui Radio-223 è stato confrontato sia alla migliore terapia standard (BSC) come da studio ALSYMPCA e alle nuove terapie (cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide) nel setting post-chemioterapia. I risultati sono espressi in termini di rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) che rappresenta il rapporto tra i costi sanitari diretti e gli anni di vita vissuti ponderati per la qualità (QALY).
- Nel confronto con BSC, l'ICER è pari 27.950 €/QALY ed è inferiore al valore soglia di 40.000 €/QALY individuato dall'AIES (Associazione Italiana di Economia Sanitaria) e a 30.000£ del NICE (UK). Pertanto Radio-223 risulta essere costo efficace rispetto a BSC.
- Nel confronto con Abiraterone e Cabazitaxel, Radio 223 risulta essere dominante rispetto ad entrambi i competitors, risultando quindi meno costoso e più efficace. Enzalutamide non risulta costo-efficace rispetto a Radio-223, in quanto presenta un costo per QALY incrementale guadagnato pari a 103.866 €, quindi superiore alle soglie di accettabilità identificate dall'AIES e NICE.
- I risultati ottenuti sono inoltre sovrapponibili a quelli riportati dal NICE nel technology appraisal n° 412 (TA 412), in cui Radio-223 ha evidenziato un profilo di costo-efficacia favorevole sia nei confronti di BSC che di Abiraterone (setting post-docetaxel).



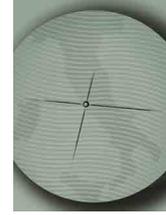
ASPETTI ETICI E CONCLUSIONI

- L'analisi etica sull'uso di radio-223 evidenzia allo stato un profilo di accettabilità dal punto di vista del profilo efficacia/sicurezza e dell'autonomia del paziente. Le istanze di giustizia distributiva, con particolare riferimento alla equità ed alla sostenibilità economico-finanziaria ed organizzativa appaiono soddisfatte.
- Rimangono peraltro aperte alcune questioni che andrebbero affrontate per assicurare una maggiore equità di accesso e trattamento dei pazienti con mCRPC in trattamento con radio-223, tra cui la revisione del quadro regolatorio e del sistema di rimborso per questo specifico ambito finalizzato al passaggio verso l'erogazione del

radiofarmaco in regime ambulatoriale, vantaggioso per il Servizio sanitario sia organizzativamente sia economicamente e la maggiore integrazione fra specialisti e Unità Operative coinvolte (Radioterapia, Medicina Nucleare, Oncologia) nella presa in carico clinico-organizzativa globale del paziente.

- In conclusione, tenuto conto di tutti gli aspetti clinici, organizzativi, economici e di natura etica, l'introduzione di radio-223 permette oggi di avere a disposizione una nuova alternativa terapeutica di comprovata efficacia, offrendo maggiori soluzioni al paziente e ampliando l'offerta sanitaria nell'ambito del trattamento del mCRPC senza peraltro comportare un aggravio dei costi per il SSN.







QIIPH - 2016, VOLUME 5, NUMBER 7

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH