

Radio-223 nella real-life: timing del trattamento, biomarcatori e management clinico

G. Procopio

Quali sono i criteri che possono determinare la scelta della terapia?

- La precocità della ricaduta dopo ADT
- Il carico di malattia
- La sede delle metastasi
- La sintomatologia
- Le condizioni generali del paziente

...altro?



Rispetto a Chemioterapia

	RADIUM 223	DOCETAXEL	
	<i>Xofigo is indicated for the treatment of adults with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastases</i>	<i>Docetaxel in combination with prednisone or prednisolone is indicated for the treatment of patients with hormone refractory metastatic prostate cancer.</i>	
	ALSYMPCA	TAX-327 (3Wks)	SWOG 9916
Reduction in risk of death	OS: 31% (HR = 0.69)	OS: 24 % (HR = 0.76)	OS 20% (HR = 0.80)
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> • Funzionalità midollare 	<ul style="list-style-type: none"> • Quadro ematologico • Reazioni da ipersensibilità • Reazioni cutanee • Ritenzione idrica • Disordini respiratori • Insufficienza epatica • Tossicità neurologica • Onicotossicità • Tossicità cardiaca 	

Quando posso utilizzare Radio223 al posto di docetaxel?

- VALUTAZIONE CLINICA:
 - Tempo all'insorgenza della malattia castration resistant (durata prolungata ADT)
 - Malattia indolente → non progressione rapida
 - No metastasi viscerali (tumor burden)

 - Comorbidità
 - Età
 - Unfit per CT

 - Aspettative del paziente (QoL)



Rispetto ad abiraterone/enzalutamide

	Abiraterone COU-AA-302	Enzalutamide PREVAIL	Radium 223 ALSYMPCA-pre chemo
OS (HR)	0.74	0.71	0.69
Avvertenze	<ul style="list-style-type: none"> • Ipertensione, ipokaliemia, ritenzione idrica, insufficienza cardiaca da eccesso mineralcorticoide • Epatotossicità e insufficienza epatica • Riduzione della densità ossea • Iperglicemia • miopatia • Interazioni farmacologiche 	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsioni • Interazioni farmacologiche • Scadimento cognitivo/fatigue?? 	<ul style="list-style-type: none"> • Soppressione midollare

Quando posso utilizzare Radio223 al posto di abiraterone/enzalutamide?

- VALUTAZIONE CLINICA:
 - Sintomaticità (BPI-SF ≥ 2)
 - No metastasi viscerali (tumor burden)
 - Comorbidità
 - Diverso meccanismo d'azione (non agisce su AR \rightarrow resistenza)



Quali sono i criteri che possono determinare la scelta della terapia?

Quanto è precoce la ricaduta dopo ADT?

This house believe that...

La ricaduta precoce rappresenta un segnale di aggressività della malattia e resistenza primaria



CRITERI DI SCELTA NELLA MALATTIA MCRPC

- Il tempo all'insorgenza della fase castration resistant guida la scelta (durata della risposta all' ADT precedente)

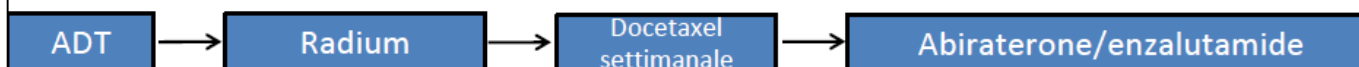


E IL RADIUM?

MCRPC SENZA METASTASI VISCERALI E CON MALATTIA OSSEA ESTESA (≥ 2 SEDI) SINTOMATICA

SCENARIO 1:

Paziente CRPC anziano, breve risposta ad ADT



SCENARIO 2:

Paziente CRPC, risposta ad ADT > 6 mesi



SCENARIO 3:

Paziente CRPC, giovane lunga risposta ad ADT



L.IT.MA.03.2017.2325



CONCLUSIONI

La durata della risposta all'ADT insieme a sintomi e sedi orientano la scelta terapeutica

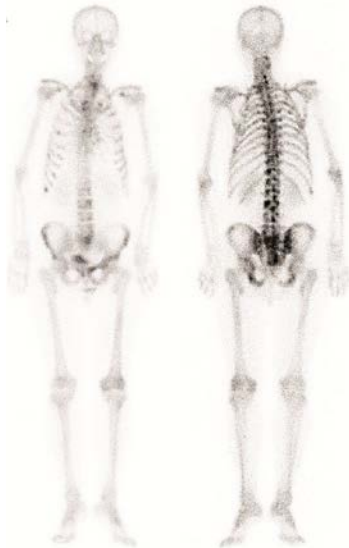
Quali sono i criteri che possono determinare la scelta della terapia?

Carico di malattia



Quante metastasi ossee?

Malattia ossea



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

Suitable patients have ≥ 2 bone metastases detectable by ^{99m}Tc -phosphonate bone scan

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

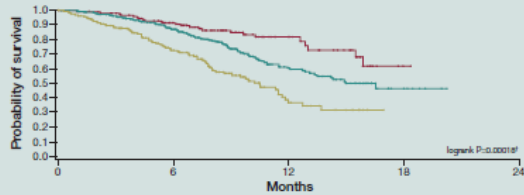
- Parker C et al, NEJM 2013;369:213-223
- Radio-223: Riassunto caratteristiche del prodotto, versione 2016

Radium-223 in an international early access program (EAP):

Effects of concomitant medication on overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients

Figure 5. OS in EAP patients grouped by baseline pain

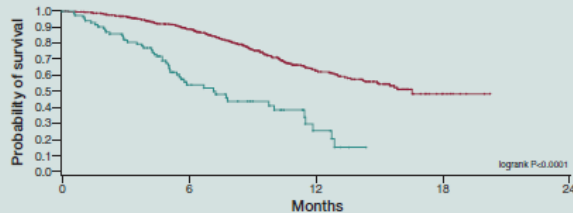
	No pain	Baseline pain* (N=669)	
		Mild-moderata	Severe
Patients, n	146	360	163
No of events (%)	25 (17%)	104 (29%)	72 (44%)
No of censored patients (%)	121 (83%)	256 (71%)	91 (56%)
Median OS, months (95% CI)	NA (16-NE)	15 (13-NE)	11 (8-12)



Measured by the Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) question 3 "Worst pain in the last 24 hours." Scores: no pain=0, mild-moderate pain=1 to 6, and severe pain=7 to 10). *No vs all pain. NA=not achieved; NE=not estimated; OS=overall survival.

Figure 6. OS in EAP patients grouped by baseline ECOG PS

	ECOG PS (N=696)	
	0-1	>2
Patients, n	609	87
No of events (%)	163 (27%)	47 (44%)
No of censored patients (%)	446 (73%)	40 (46%)
Median OS, months (95% CI)	17 (14-NE)	7 (5-11)



Patients at risk
ECOG 0/1 609 418 119 8 0
ECOG >2 87 29 6 0 0

Lo studio EAP Internazionale conferma i dati di efficacia e safety dello studio ALSYMPCA

CONCLUSIONS

- In an EAP setting in mCRPC patients with bone metastases, Ra-223 was generally well tolerated with no new safety concerns compared with those treated in a randomized placebo controlled clinical trial.
- In post hoc analyses OS was longer in patients who were asymptomatic or had ECOG PS of 0-1 or ALP levels <220 U/L.
- Data from post hoc analyses revealing improved OS in patients treated with Ra-223 and concomitant denosumab or abiraterone are preliminary. These findings warrant further investigation of these treatment combinations in clinical trials.

Lo studio EAP Internazionale indica che i pazienti con miglior ECOG, assenza di dolore e ALP inferiori hanno una miglior sopravvivenza

This house believe that...

Il carico di malattia può orientare la scelta del trattamento
(chemioterapia vs Ormonoterapia o Radium 223)

Come si definisce una malattia ad alto carico?

L'alto carico si identifica:

- con 3-4 metastasi ?
- con 7-8 metastasi ?



Sede della metastasi

Quale terapia di prima scelta in
pazienti con:

- metastasi viscerali?



Sede della metastasi

Quale terapia di prima scelta in pazienti con:

- metastasi linfonodali?





Come valuto il dolore?

DOLORE

SINTOMO PERCEPITO E RIFERITO

Definizione OMS

“...esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata a danno tissutale, in atto o potenziale, o descritta in termini di danno”

Definizione CLINICA

“E’ ciò che il paziente dice esso sia, ed esiste ogni qual volta egli ne afferma l’esistenza”

Sternbeck 1974

Key clinical characteristics: symptoms

Il paziente sintomatico nella pratica clinica:

- Non riferisce dolore perché assume terapia antalgica (FANS/oppioidi/al bisogno)
- E' limitato nelle attività quotidiane
- Ha dolore
- Non riferisce dolore perché ha ricevuto EBRT entro 12 settimane

- Radio-223: Riassunto caratteristiche del prodotto, versione 2016

Radio-223 nella real-life: timing del
trattamento, biomarcatori e
management clinico

G. PROCOPIO

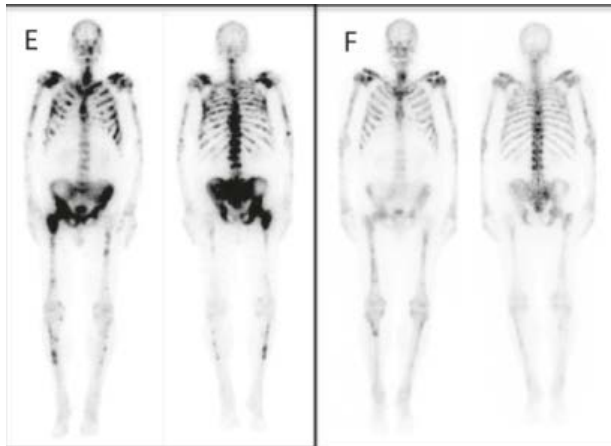
1. Quali sono i criteri che possono determinare la scelta della terapia?
2. Gestione della terapia con Radium 223

Gestione della terapia con Radium 223

- Pain flare
- Biomarkers
- Efficacia su SSE
- Combinazione denosumab/
- Combinazione ac zoledronico
- Come valutare la risposta
- Safety e gestione tossicità
- Quando iniziare la terapia

Pain flare

Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with mCPC patient.



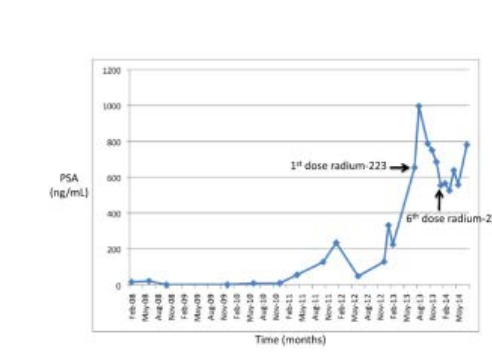
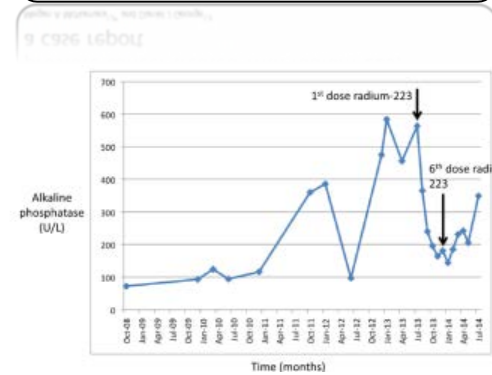
- Pt molto pretrattato
- **Pain flare dopo I ciclo**
- Flare PSA
- Risposta scintigrafica e ALP

McNamara and George *BMC Cancer* (2015) 15:871
 DOI 10.1186/s12885-015-1369-y

CASE REPORT Open Access

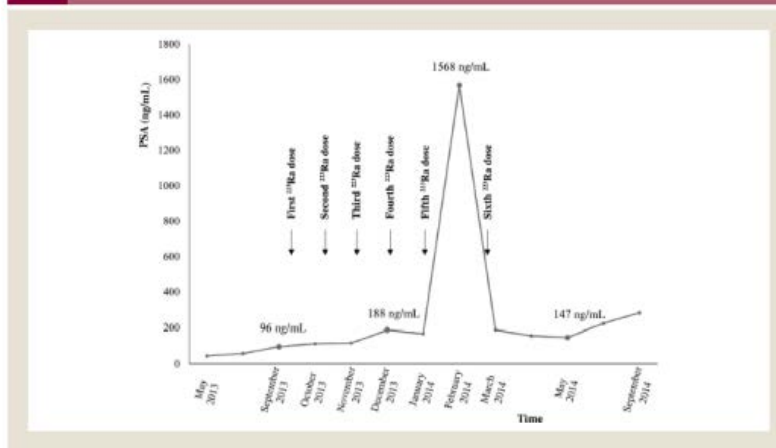
Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223, a case report

Megan A. McNamara^{1*} and Daniel J. George^{1,2}



PSA Flare Phenomenon During ^{223}Ra -Dichloride Treatment for mCRPC

Figure 3 Prostate-Specific Antigen (PSA) Trend Throughout the Course of ^{223}Ra Treatment



- Case Report:
 - pt post DCT (stop per tossicità) e abi (stop per PD)
- **Flare dolore dopo le prime due dosi Ra223**
- Flare PSA dopo il 5° ciclo → SD all'imaging
- Ha completato con beneficio i 6 cicli
- **Non interrompere terapia con Ra223 per rialzo PSA o dolore ai primi cicli di terapia**

L.I.T. 5

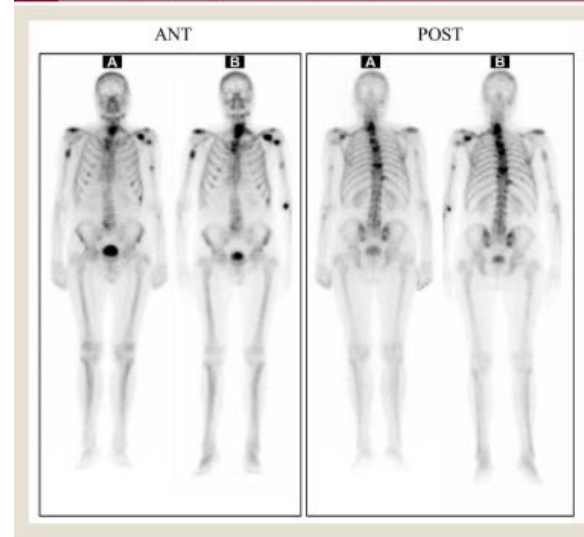
Case Report

Prostate-Specific Antigen Flare Phenomenon During ^{223}Ra -Dichloride Treatment for Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Case Report

Giuseppe De Vincentis,¹ Giulia Anna Follacchio,¹ Viviana Frantellizi,¹ Mauro Liberatore,¹ Francesco Monteleone,¹ Enrico Cotesi²

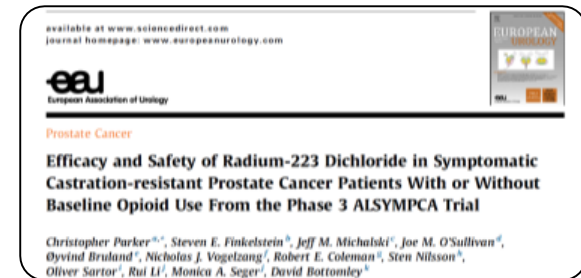
¹Urologia, Università degli Studi di Bari, Bari, Italy; ²Urologia, Università degli Studi di Bari, Bari, Italy

Figure 1 (A) Baseline Bone Scan, (B) Bone Scan Obtained 3 Months After Last ^{223}Ra Treatment



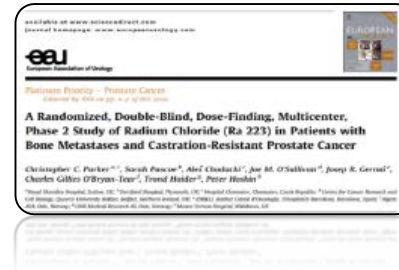
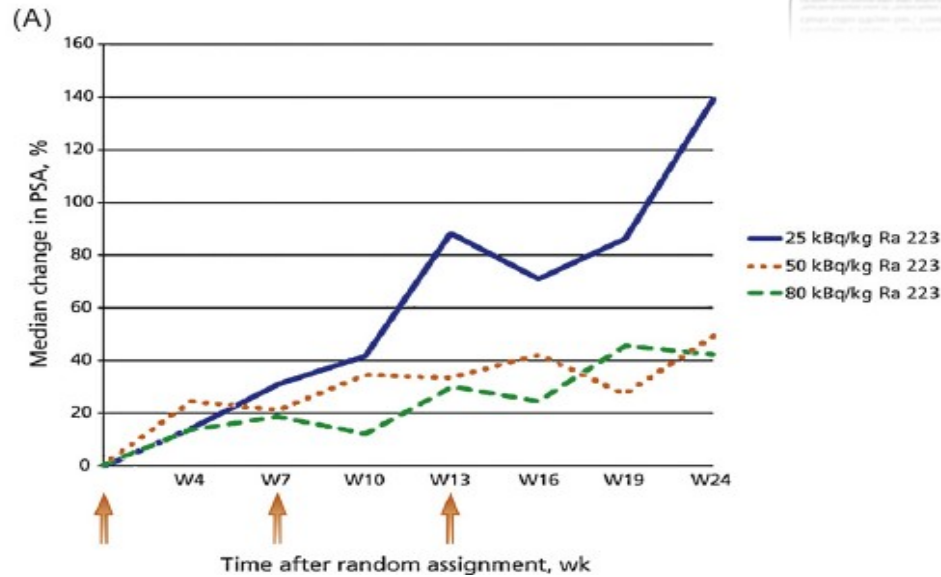
La valutazione del dolore costituiva solo un endpoint secondario in ALSYMPCA

During ALSYMPCA, radium-223 treatment significantly delayed time to first opioid use and reduced the risk of needing EBRT for bone pain. Importantly, **ALSYMPCA was not designed to evaluate the effect of radium-223 on pain; any observed pain response or lack thereof should not be considered a reason to stop radium-223 treatment.** In fact,



BIOMARKERS

PSA NON È IL MIGLIOR PREDITTORE DI EFFICACIA



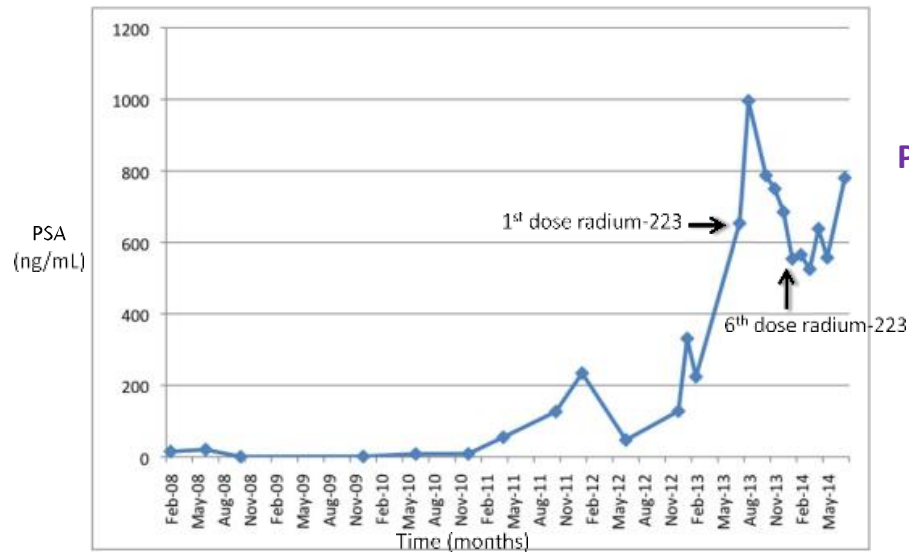
Il PSA tende ad aumentare durante il trattamento con l'alfa-emittente anche nei pazienti responders.

Non si può usare il PSA come unico indice di progressione

NCCN,¹ EAU,² and Prostate Cancer Working Group (PCWG2)³ do not recommend PSA changes be used as the sole endpoint upon which to base treatment decisions (including declaring treatment failure/progression)

- Given the weak association between early isolated PSA increases and survival, the PCWG2 does not advise stopping therapy for early PSA changes alone³

PSA FLARE UP



PSA FLARE UP

CASE REPORT

Pain, PSA flare, and bone scan response in a patient with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223: a case report

Abstract

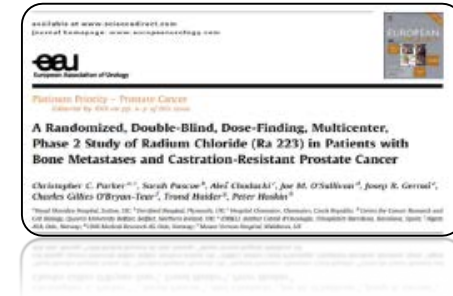
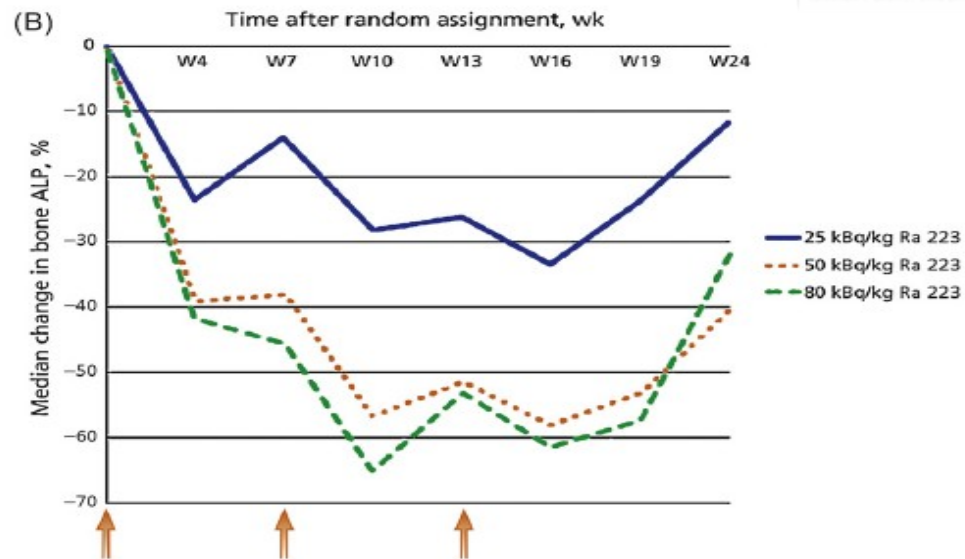
Background: Radium-223 has been shown to improve overall survival in men with metastatic, castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases. The bone scan response to radium-223 has only been described in one single center trial of 14 patients, none of whom achieved the outstanding bone scan response presented in the current case.

Case presentation: In this case report, we describe a 75-year-old white man with extensively pre-treated metastatic castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases who experienced a flare in pain and prostate-specific antigen, followed by dramatic clinical gains, biochemical prostate-specific antigen and imaging bone scan response.

Conclusion: The flare phenomenon and bone scan response on observation have not previously been described with radium-223. The case suggests that the degree and duration of bone scan response may be predictive of overall survival.

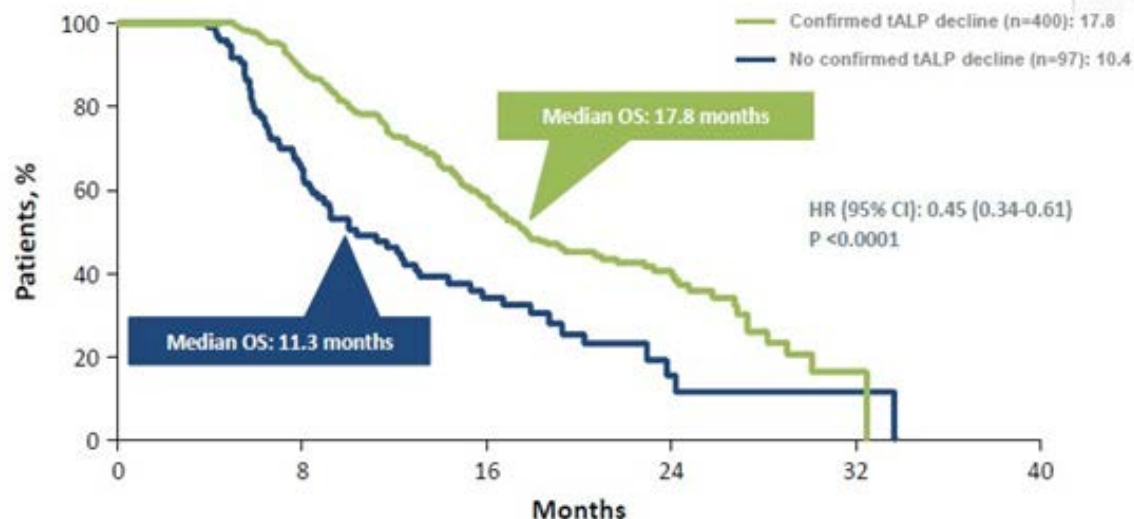
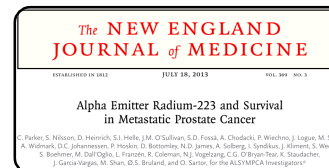
McNamara MA et al BMC Cancer, 2015

ALP: UN POSSIBILE PREDITTORE DI RISPOSTA



Si è osservata diminuzione della ALP ossea rispetto al basale durante il trattamento nei pazienti responder a Radium 223

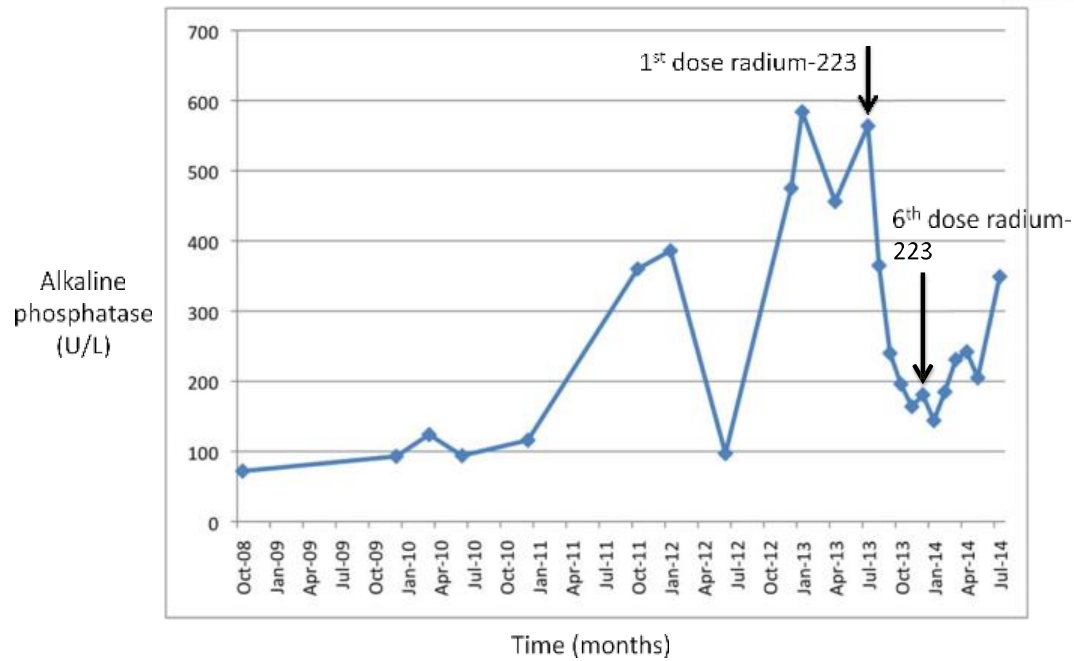
RISPOSTA DELLA ALP



*Confirmed tALP decline was defined as any decrease from baseline at week 12, confirmed 23 weeks later.

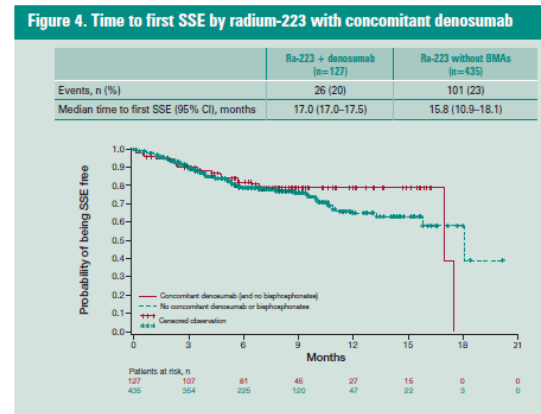
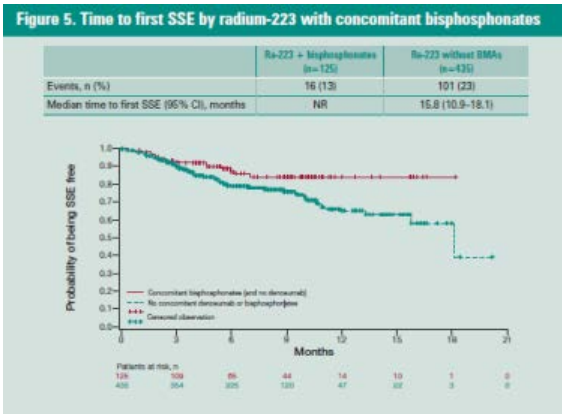
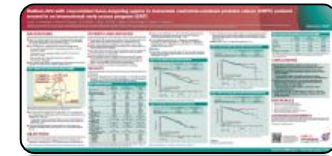
I pazienti che presentano una diminuzione di ALP alla 12esima settimana beneficiano di una OS significativamente prolungata rispetto ai pazienti in cui la riduzione dei livelli di questo biomarker non è confermata

ALP: FLARE UP NON DESCRITTO



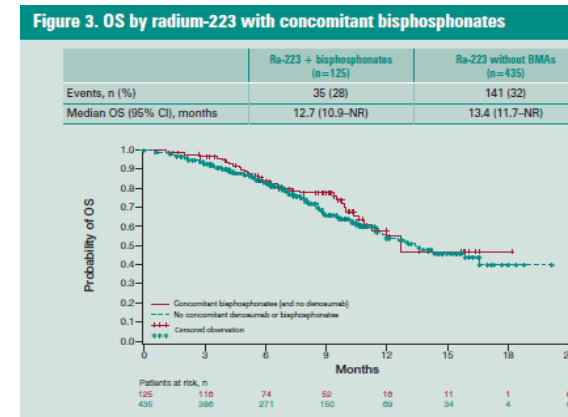
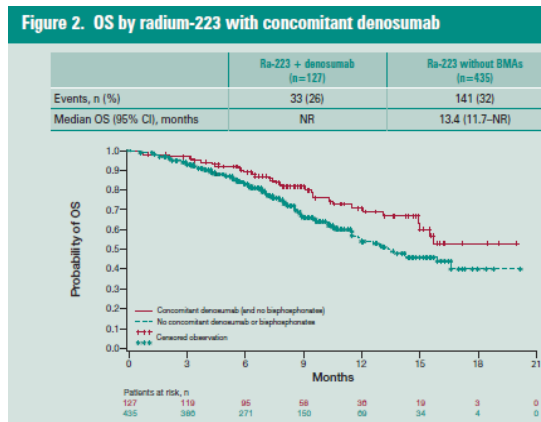
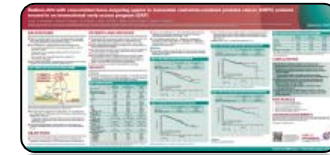
Efficacia su SSE

RADIUM-223 IN ASSOCIAZIONE CON AGENTI BONE-TARGETING IN IEAP: ANALISI DEL TEMPO AL PRIMO SSE



- Il tempo al primo SSE risulta superiore nel sottogruppo di pazienti Radio-223 + bisfosfonati rispetto al sottogruppo Radium 223.
- Il tempo al primo SSE risulta simile nel sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto Radio-223 + denosumab rispetto al sottogruppo Radium 223.

Radium-223 in associazione con agenti bone-targeting in iEAP: analisi dell'overall survival



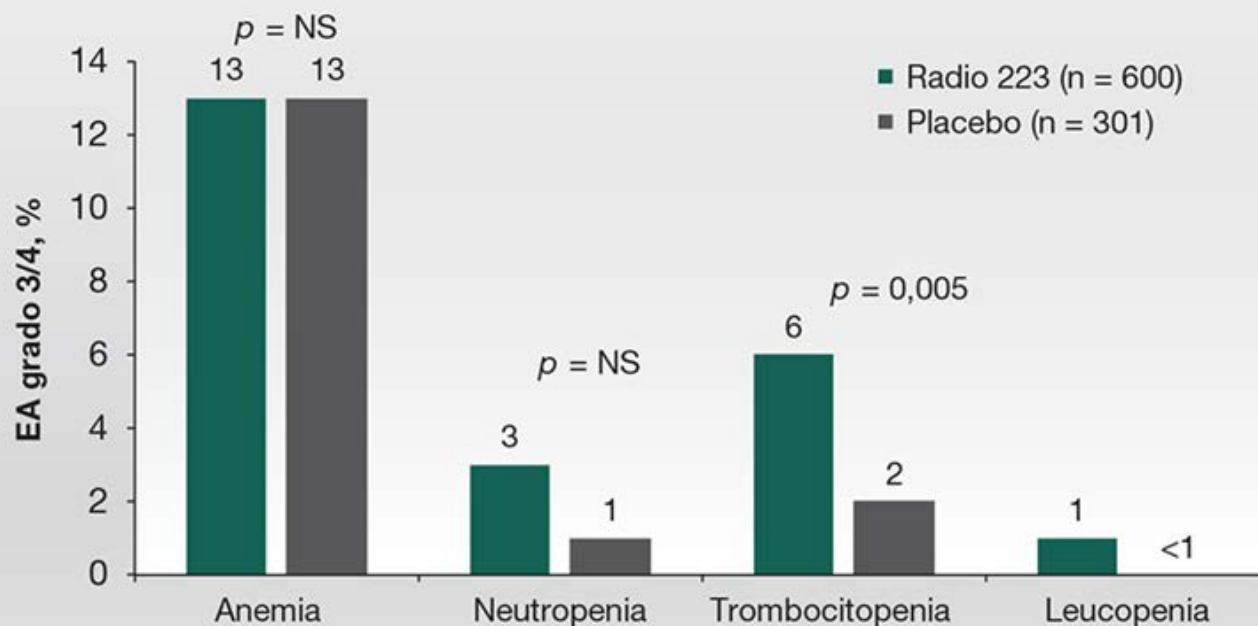
- La OS risulta maggiore nel sottogruppo di pazienti Radio-223 + denosumab rispetto al sottogruppo Radium 223.
- La OS risulta simile nel sottogruppo di pazienti che hanno ricevuto Radio-223 + bisfosfonati rispetto al sottogruppo Radium 223.



Somministrazione concomitante di calcio e vitamina D nei pazienti che assumono denosumab o acido zoledronico

SAFETY

Analisi post-hoc della tossicità ematologica nello studio ALSYMPCA: eventi avversi ematologici chiave¹



Analisi post-hoc della tossicità ematologica nello studio ALSYMPCA: i pazienti hanno ricevuto il radio 223 (n = 600) o placebo (n = 301); il 65% dei pazienti trattati con radio 223 e il 48% dei pazienti trattati con placebo ha ricevuto i 6 cicli completi. Sono stati analizzati i parametri ematologici e gli eventi avversi (EA); sono state effettuate analisi multivariate per valutare i fattori di rischio di base per le tossicità ematologiche separatamente per i pazienti trattati con radio 223 e placebo.

Analisi post-hoc della tossicità ematologica nello studio ALSYMPCA: fattori di rischio basali associati con tossicità ematologica¹

Tossicità

Anemia di grado 2-4



Fattore/i di rischio

- Estensione della malattia al basale (6-20 vs < 6 BM)
- Antigene prostatico specifico (PSA) elevato

Trombocitopenia di grado 2-4



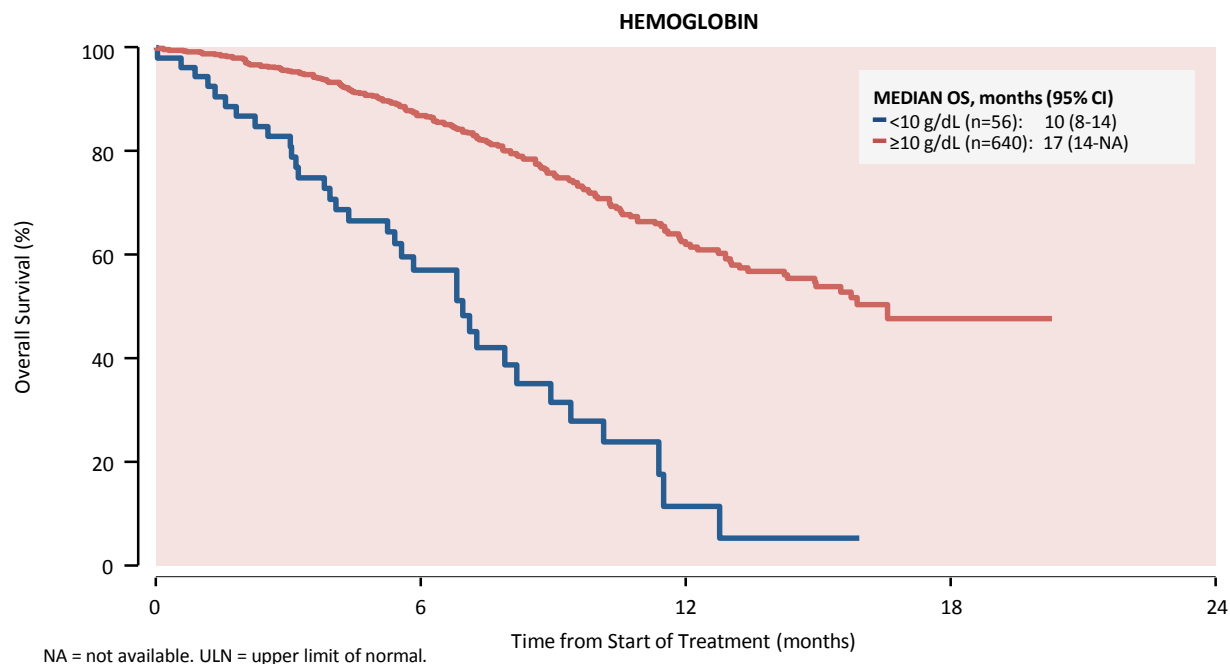
- Precedente terapia con docetaxel
- Diminuzione delle piastrine e dei livelli di emoglobina

Neutropenia



- Gli eventi relativi al placebo erano troppo pochi per valutarne il rapporto con l'effetto del trattamento

IEAP: ANALISI DI SOPRAVVIVENZA PER LIVELLI BASALI DI EMOGLOBINA



Comprendere la causa dell'anemia e intervenire opportunamente per compensarla aumenta le probabilità del paziente di riuscire a completare il trattamento con Radio-223 e trarne il massimo beneficio di sopravvivenza.

Radio 223 si deposita rapidamente nei siti delle metastasi ossee e viene eliminato per via intestinale

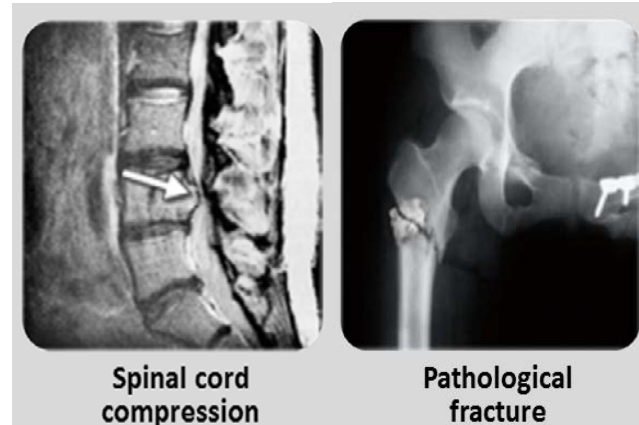
SI PUO' UTILIZZARE IN PRESENZA DI COMORBIDITA'

Terapia sintomatica (Loperamide, Mesalazina, Rifaximina ecc..)

- Controindicazioni: Morbo di Chron e/o Retto Colite Ulcerosa
- Particolare attenzione ai pazienti affetti da Diverticolosi e/o Diverticolite

1. Lewington V et al. *J Clin Oncol.* 2010;28(suppl): abstract e15009. **2.** Xofigo (radium Ra 223 dichloride) [prescribing information]. Wayne, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; May 2013.

COSA FARE SE.....



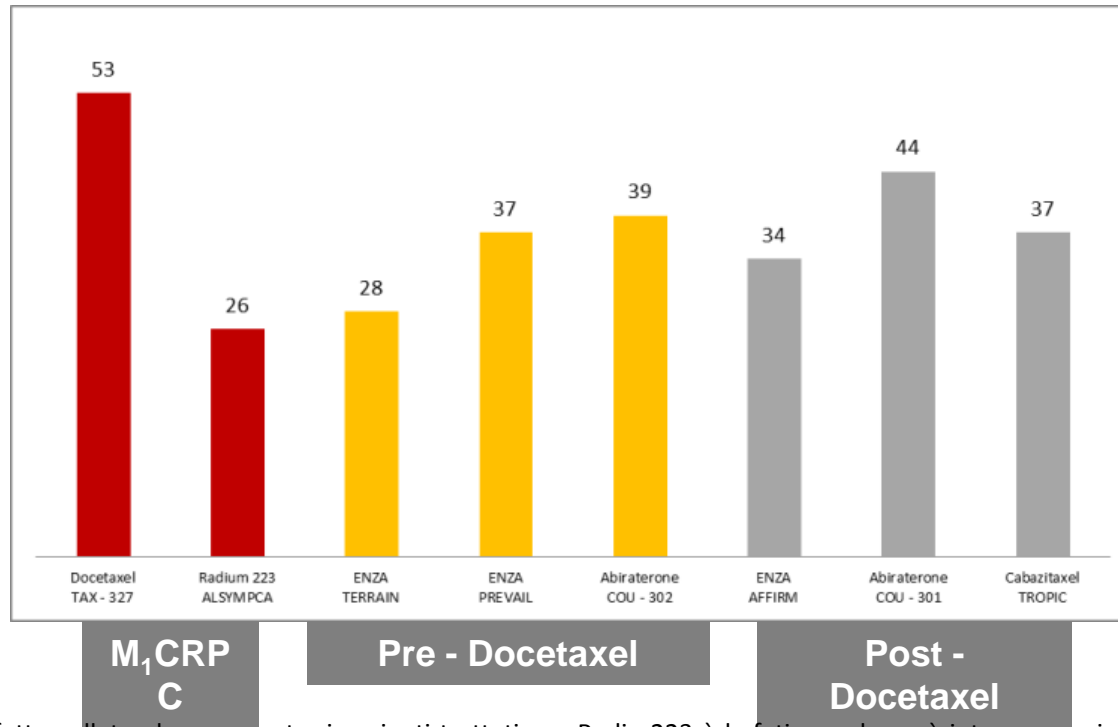
Compressione midollo spinale

Nei pazienti con compressione non trattata, imminente e accertata, del midollo spinale, la terapia standard indicata dal punto di vista clinico deve essere completata prima dell'inizio o della ripresa del trattamento con Xofigo

Fatture ossee

Nei pazienti con fratture ossee, la stabilizzazione ortopedica delle fratture deve essere effettuata prima dell'inizio o della ripresa del trattamento con Xofigo

INCIDENZA DELLA FATIGUE IN STUDI SU MCRPC



Un effetto collaterale comune tra i pazienti trattati con Radio-223 è la fatigue, che può interessare circa il 25% dei pazienti: incidenza inferiore a quella riscontrata durante terapie come docetaxel (pazienti con fatigue 53%), abiraterone (34-44%), enzalutamide (28-37%) e cabazitaxel (37%).

Take Home Messages

LE PECULIARITA' DI RADIUM-223

- **Meccanismo d'azione non sovrapponibile con altri farmaci.**
- **Consente il successivo impiego di CT.**
- **E' Efficace:**
 - **Incremento della sopravvivenza**
 - **Efficacia sul dolore**
 - **Efficacia sulla riduzione di eventi scheletrici**
- **E' ben tollerato**
- **Non presenta tossicità importanti:**
 - **In pazienti > 70 anni, in cui possono coesistere squilibri elettrolitici, disturbi cardiocircolatori, disidratazione**
 - **In pazienti con PS scaduto.**
 - **In pazienti con insufficienza renale o insufficienza epatica.**