Dicloruro de Radio
En el tratamiento del cáncer de próstata resistete a la castración
Informe de la Comisión de Farmacia y Terapéutica
HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Xofigo®
Presentaciones: Solución Inyect 1000 kBq/ml 1 vial 6ml
Laboratorio: Bayer Pharma AG
Precio adquisición: Precio final= 4.713,18 €.
Código ATC: Productos radiofarmacéuticos terapéuticos, varios. ATC: V10XX03

2.- Solicitud:

Dra. Mª José Méndez. FEA Oncología Médica. Fecha solicitud: 10 junio 2016

3.- Justificación y Resumen del informe:

3.1 Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) es una enfermedad con alto impacto en la calidad de vida del paciente dada la tendencia del tumor a inducir metástasis (CPRCm). Las metástasis ocurren con mayor frecuencia en el hueso. Las metástasis óseas provocan dolor y complicaciones esqueléticas (eventos óseos) que son una importante causa de morbilidad y de reducción de la calidad de vida en estos pacientes y se asocian con un mayor número de hospitalizaciones y gasto sanitario.
Los fármacos disponibles en España para el tratamiento del CPRCm son docetaxel, abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel. De acuerdo a las guías *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), estos fármacos se administran a los pacientes en función del uso previo de docetaxel (sí / no) y de si tienen enfermedad sintomática (sí / no). Para aquellos pacientes que han recibido docetaxel previamente, las opciones serían abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel y dicloruro de radio-223; para aquellos pacientes que no lo han recibido todavía y que son mínimamente sintomáticos, las opciones serían abiraterona, enzalutamida o dicloruro de radio-223. Para los pacientes con metástasis óseas sintomáticas y que no han recibido docetaxel, Radio 223 sería la única opción disponible.
Este radiofármaco es una opción en el arsenal terapéutico disponible actualmente para los pacientes con CPRC y con presencia de metástasis óseas. No reemplaza a otros tratamientos indicados, que además han demostrado una ganancia estimada de la mediana de supervivencia en el mismo orden de magnitud que la del dicloruro de radio-223 (^{223}Ra).

Ventajas:
Mejor seguridad:

- El perfil de acontecimientos adversos emergentes de Radio 223 fue similar al de placebo, independientemente de su gravedad.
- Se presentaron eventos adversos en el grupo de Radio 223 en un 93% de los pacientes, siendo considerados graves en un 46.8% de los casos y de grado 3 ó 4 en el 56.5%. Los respectivos datos en el grupo de placebo fueron 96.3%, 60.1% y 62.5%.
- La vía de eliminación del Radio 223 no es hepática, ni se ve alterada por el uso concomitante de inductores/inhibidores de sus distintas vías, como la CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 y la CYP2C19 entre otros.
- Al no ser un fármaco que tenga que estar asociado a mineralcorticoides no se asocia a los efectos de su uso prolongado (hipertensión, hipopotasemia, retención de líquidos o insuficiencia cardíaca entre otros).

Facilita la adherencia:

- Además de ser un tratamiento únicamente de 6 dosis, su administración intravenosa una vez al mes ha de estar controlada dado que ha de solicitarse la dosis específica de cada paciente.

Otras:

- El cáncer de próstata (CP) tiene una alta tendencia a metastatizar, en la mayoría de los casos al hueso. Las metástasis óseas pueden afectar hasta el 90% de los pacientes con CP y provocan complicaciones esqueléticas (eventos óseos) y dolor que son una importante causa de morbilidad y de reducción de la calidad de vida en estos pacientes y se asocian con un mayor número de hospitalizaciones y gasto sanitario.

- El dicloruro de radio-223, debido a su naturaleza calciomimética, presenta alta afinidad por el hueso. Una vez administrado, se distribuye rápidamente al hueso, donde actúa selectivamente en zonas de alta remodelación –como son las metástasis óseas.
- Una vez acumulado en las metástasis óseas, el dicloruro de radio-223 emite partículas α, con un efecto citotóxico potente y muy localizado debido a su corto alcance (< 100 μm).
- El dicloruro de radio-223 es el primer y único fármaco de acción específica sobre el hueso que incrementa la supervivencia global (reducción del riesgo de muerte del 30%).
- Retrasa también el tiempo hasta la aparición del primer evento óseo sintomático, y reduce un 34% el riesgo de padecer uno de estos eventos.
- El tratamiento con dicloruro de radio-223 se asoció a un menor deterioro de la CVRS respecto a placebo.
- La duración del tratamiento con radio-223 se limita a un máximo de 6 meses: 6 dosis administradas cada cuatro semanas

Se propone su inclusión como tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas que han recibido docetaxel o no candidatos a recibirlo.

- ☐ Reemplazará completamente al tratamiento actual.
- ☒ Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)
- ☐ Se añadirá al tratamiento actual para la inmensa mayoría de los pacientes.
- ☒ Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes.

Se utilizará en un 40% de los pacientes con CPRC, lo que supone una prevalencia actualmente de 3 pacientes, y una incidencia de 10-15 pacientes/año.

3.2.-Resumen del informe

Este informe está basado en el publicado en la web del grupo Génesis de la SEFH en mayo de 2016 (Delgado A, Flores S, Clopés A, Alegre E. Dicloruro de Radio. Cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas).

El tratamiento con Radio-223 ha demostrado en su estudio pivotal un aumento moderado de supervivencia vs. placebo (3,6 meses entre medianas), en pacientes no candidatos a docetaxel, que presentan dolor no controlado o que requiere tratamiento continuo, con metástasis exclusivamente óseas y que carecen de adenopatías mayores de 3 cm. Sin embargo, no se dispone de datos de calidad para evaluar el papel de radio-223 en pacientes que no han recibido docetaxel de forma comparada frente a enzalutamida, abiraterona o BST, ya que la población evaluada en el ensayo incluía tanto pacientes que no podían recibir quimioterapia como aquellos que no lo deseaban, con características clínicas posiblemente muy diferentes entre sí. No obstante, s plantea su uso en pacientes sintomáticos, donde abiraterona o enzalutamida no serían opciones válidas.

En el caso de pacientes que han progresado a Docetaxel, actualmente se dispone de diferentes opciones terapéuticas, de similar eficacia y perfil de seguridad: abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel. Según los resultados de las comparaciones indirectas realizadas por el NICE, radio-223 vs. Abiraterona y una comparación indirecta propias de radio-223 vs. Enzalutamida, parece razonable asumir que el radio-223, en pacientes que previamente han recibido docetaxel, tiene una eficacia similar a enzalutamida y abiraterona tanto en la mejora de la supervivencia global como en el tiempo hasta el primer evento óseo.

Radio-223 es un fármaco bien tolerado. Las reacciones adversas con mayor incidencia en el grupo de tratamiento son trombocitopenia y edema periférico. Las frecuentes son neutro, leuco y pancitopenia. En cuanto a gravedad, las más graves fueron trombocitopenia y neutropenia.

No se dispone de ensayos clínicos que indiquen si la administración concurrente o secuencial de todos los fármacos disponibles para el tratamiento del CP resistente a la castración (docetaxel, abiraterona, enzalutamida, radio-223) mejora los resultados en términos de beneficio clínico o calidad de vida versus la administración de dos-tres líneas de tratamiento, incluyendo docetaxel.

Por tanto la propuesta del Sº Farmacia es su inclusión como tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas que han recibido docetaxel o no candidatos a recibirlo, sin asociarse de forma concomitante a otro tratamiento posible (docetaxel, cabazitaxel, enzalutamida o abiraterona).

El planteamiento debe ser conjunto entre Urología y Oncología, para valorar que el paciente no sea candidato a docetaxel.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación
AEMPSy EMA (13/11/2013), FDA (05/2013): Tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

Mecanismo de acción.
El Radio-223 es un agente terapéutico emisor de partículas alfa. Su fracción activa Radio-223, en forma de dicloruro de radio, se comporta de forma similar al calcio y actúa selectivamente sobre el hueso en las zonas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita mineral ósea. La elevada transferencia de energía lineal de los emisores alfa (80 keV/micrómetro) genera una alta frecuencia de roturas del ADN de doble cadena en las células tumorales adyacentes, y en consecuencia, un potente efecto citotóxico. También ejerce efectos adicionales sobre el microambiente tumoral, incluyendo osteoblastos y osteoclastos, lo cual contribuye a la eficacia in vivo.

Posología, forma de administración.
50kBq por kg de peso corporal, administrados en intervalos de 4 semanas hasta completar 6 administraciones.
El volumen que se debe administrar a un paciente determinado se calcula utilizando:

- Peso corporal del paciente (kg).
- Nivel de dosificación (50 kBq/kg de peso corporal).
- Concentración de radiactividad del producto (1000 kBq/mL) en la fecha de referencia. La fecha de calibración aparece indicada en la etiqueta del vial y del envase de plomo.
- El factor de corrección para la desintegración (CD) para corregir la desintegración física. Con cada vial se facilita una tabla de estos factores.

El volumen a administrar es, por tanto: [peso corporal (kg)* actividad (50 kBq/kg)] / [factor CD * 1000 kBq/mL].

Preparación: Es una solución preparada para ser usada directamente y no debe diluirse ni mezclarse con ninguna solución.

Administración: Uso intravenoso. Es una solución transparente e incolora. Se debe administrar mediante inyección lenta, generalmente de hasta un minuto de duración. La vía o cánula de accesointravenoso debe lavarse con solución isotónica inyectable de cloruro de sodio 0,9% antes y después de la administración del radiofármaco.
Este fármaco debe ser recibido, usado y administrado únicamente por personal autorizado para la manipulación de radiofármacos. Dado su riesgo potencial, tanto por la radiación del propio fármaco como por la exposición a fluidos biológicos contaminados, deben tomarse medidas de protección frente a radiaciones. Si se produce una fuga de fármaco es recomendable el uso de soluciones de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

Farmacocinética.
Absorción: Su biodisponibilidad es del 100% ya que se administra vía intravenosa.
Distribución: Tras la inyección intravenosa, el radio^{223} se incorpora principalmente en los huesos y metástasis óseas o se excreta al intestino. A los quince minutos de la administración en sangre permanece el 20% de la actividad inyectada y a las 24 horas queda menos del 1%. Se distribuye a los comportamientos periféricos, a los diez minutos se observó actividad en el hueso y el intestino, y a las cuatro horas no se observó una captación significativa en otros órganos.
Biotransformación: No se metaboliza, es un isótopo que se desintegra.
Eliminación: La principal vía de administración es la excreción fecal. No hay datos que indiquen excreción hepatobiliar. La velocidad de eliminación es variable puesto que está condicionada por la velocidad de tránsito intestinal.

5.- Evaluación de la eficacia:

Para la evaluación de la eficacia se dispone del ensayo pivotal fase III, ALSYMPCA, que es el estudio incluido en los informes EPAR y CDER.

Double blind, randomized, multiple dose, phase III, multicentre study of Alpharadin in Symptomatic Hormone Refractory Prostate Cancer skeletal metastases.

-Nº de pacientes: 921pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, randomizado, estratificado según tratamiento previo con docetaxel, niveles basales de fosfatasa alcalina y tratamiento con bifosfonatos (809 pacientes en el momento del análisis intermedio).
-Diseño: Fase III, randomizado (2:1), doble ciego, multicéntrico, controlado por placebo.
-Tratamiento grupo activo (n=614): Dicloruro de radio-223: 50 kBq/kg de peso corporal, 6 administraciones, separadas entre ellas 4 semanas, y tratamiento de soporte según las prácticas de cada centro.
-Tratamiento grupo control (n=307): Placebo más tratamiento de soporte (BST) según las prácticas del centro.
-Criterios de inclusión: Cáncer de próstata resistente a la castración en progresión confirmada, con 2 o más metástasis óseas identificadas y sin metástasis viscerales, habiendo recibido docetaxel o no por motivos terapéuticos; pacientes sin posibilidad de usar Docetaxel en 6 meses o bien haber recibido Docetaxel previamente con un periodo de descanso de 4 semanas antes de recibir Radio 223; dolor no controlado o en tratamiento continuo para el dolor. enfermedad sintomática, con necesidad de tratamiento de forma regular en las 12 semanas previas; niveles de PSA de 5 ng/mL o superior y con evidencia de aumento progresivo (2 aumentos consecutivos); ECOG 0-2; esperanza de vida de 6 meses o más; funciones renal, hepática y hematológica adecuadas.
-Criterios de exclusión: Quimioterapia en las 4 semanas previas o sin recuperación de las reacciones adversas inducidas por ella; radioterapia externa hemicorporal, radioterapia sistémica con radioisótopos en las 24 semanas previas, trasfusión sanguínea o uso de factores estimuladores de eritropoyetina en las 4 semanas previas, linfadenopatía maligna mayor de 3 cm, historia de presencia de metástasis viscerales e inminente o presente compresión medular.

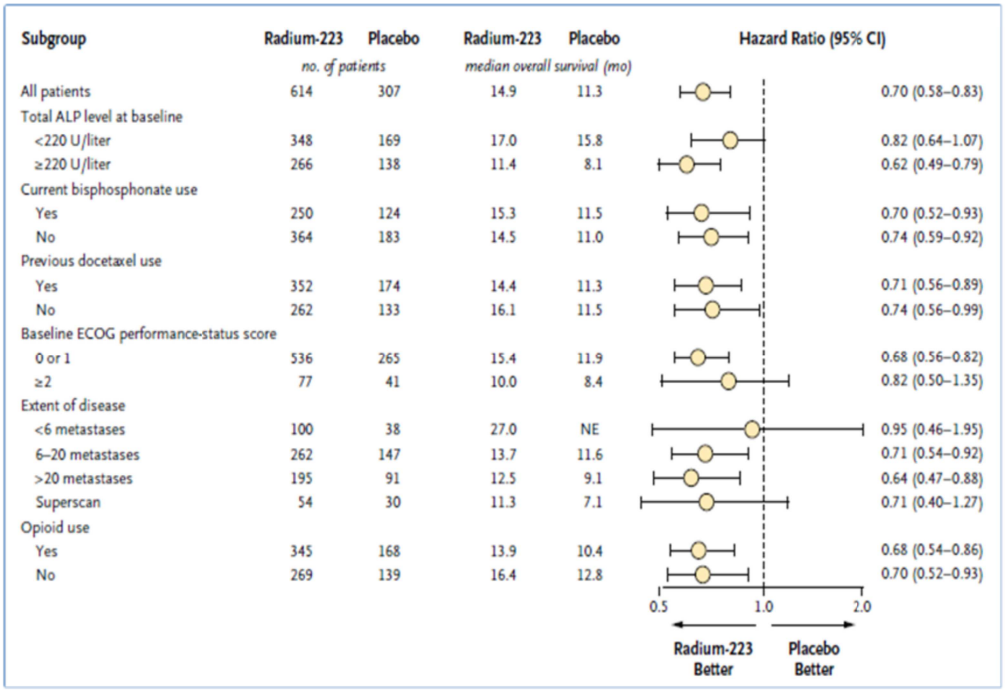
Resultados del análisis intermedio

Variable evaluada en el estudio (medianas, número de meses)	Radio223 N = 541	Placebo N = 268	HR	IC 95%	p
Resultado principal					
-SG (mediana, meses)	14,0	11,2	0,7	0,58 – 0,83	0,00185
Resultados secundarios de interés					
- T hasta progresión fosfatasa alcalina	NE	3,7	0,162	*(0,12 – 0,22)*	<0,00001
- T hasta progresión de PSA	3,6	3,4	0,67	*(0,54 – 0,83)*	<0,00015
- T hasta aparición 1er evento óseo sintomático:	13,5	8,4	0,61	*(0,46 – 0,81)*	<0,00046
· Radioterapia externa para alivio dolor.	17	10,8	0,65	*(0,48 – 0,83)*	0,00375
· Compresión de médula espinal.	NE	NE	0,44	*(0,22 – 0,88)*	0,01647
· Intervención quirúrgica.	NE	NE	0,80	*(0,27 – 2,44)*	0,69041
· Fracturas óseas.	NE	NE	0,45	*(0,24 – 0,86)*	0,01255

Resultados del análisis actualizado

Variable evaluada en el estudio (medianas, número de meses)	Radio223 N = 614	Placebo N = 307	HR	IC 95%	p
Resultado principal					
- SG (mediana, meses)	14,9	11,3	0,7	0,58 – 0,83	P < 0,001
Resultados secundarios de interés					
- T hasta progresión de FA	7,4	3,8	0,17	*(0,13 – 0,22)*	<0,001
- Tiempo hasta progresión de PSA	3,6	3,4	0,64	*(0,54 – 0,77)*	<0,001
- T hasta aparición 1er evento óseo sintomático.	15,6	9,8	0,64	*(0,54 – 0,77)*	<0,001

* En informe EPAR. *Superscan: Captación difusa, intensa del esqueleto en el escáner; T = tiempo; NE: no alcanzado



Cuando se comprueba el análisis de los resultados de la SG por subgrupos, parece que el efecto del medicamento es consistente en todos los subgrupos predeterminados, con la posible excepción de los determinados según el nivel de ALP. Este subgrupo estaba pre-especificado, la interacción estadística es dudosa (p=0,099 para homogeneidad en prueba Q de Cochrane calculada con Metasurv), la plausibilidad biológica es reducida y no es comprobable la consistencia.
En consecuencia, la interacción resulta dudosa. El beneficio, aun en pacientes con ALP menor, está proximo a la significación estadística. Es un indicio, por el momento poco sólido, de una posible mayor eficacia en pacientes con ALP elevada, y menor en el resto.

Validez interna.
Correcta. Existe bajo riesgo de sesgo en el diseño del ensayo.

Validez externa
-La principal limitación es la inclusión de dos poblaciones diferentes, una candidata a docetaxel y otra no, pero analizando de forma conjunta pacientes que por sus características clínicas no pueden recibirlo con otros que no desean recibirlo, aunque sus condiciones lo permitan. Sobre este punto, diferentes organismos han indicado que además de que los resultados clínicos pueden no ser superponibles, el comparador elegido podría no ser el más adecuado. Por ejemplo en el grupo de pacientes que no han recibido docetaxel por rechazo del paciente podría haberse elegido docetaxel como comparador en otro grupo de similares características basales.
-Actualmente ya hay disponibles otros tratamientos, frente a los que no se ha comparado.
-No se incluyeron pacientes con metástasis viscerales. También se excluyen pacientes con linfadenopatía>3cm. Por tanto se incluían pacientes con mejor pronóstico que los evaluados en la práctica habitual.

A continuación se muestran comparaciones indirectas frente a Abiraterona y Enzalutamida.

Radio-Abiraterona
No se lleva a cabo en este informe al disponer de una elaborado por el NICE en 2014, ya discutida ampliamente tanto por la Industria como posteriormente por el Comité de expertos. En este análisis se concluye que:
- La comparación frente a abiraterona sólo es válida en pacientes que hubieran recibido previamente docetaxel ya que éste fármaco sigue siendo el gold-estándar en el tratamiento de primera línea de estos pacientes.
-Aunque las características entre los ensayos clínicos de ambos fármacos tienen ligeras diferencias, particularmente en la definición de progresión, SA scores y la forma estadística de manejar los datos censurados, puede considerarse que las poblaciones son comparables y que dicha comparación indirecta puede llevarse a cabo.
-Es razonable asumir que abiraterona y radio-223 tienen una eficacia similar en prolongar tanto el tiempo hasta progresión como la supervivencia global.

Radio-Enzalutamida
Los datos referentes a la enzalutamida se han obtenido de los ensayos pivotales:

1. Scher HI et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med. 2011; 364: 1995-2005.
2. Parker C., et al. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate càncer. New Engl J Med 2013; 369:213-23.

Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)						
	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Tipo Pacientes	Resultados grupo control (medianas) cx	Dosis
Radio-223 vs. Placebo+prednisona	Aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Estratificado. Radio vs Placebo 601/300	V. primaria: - SG	14,4 meses	CRPC tratados con docetaxel y metástasis óseas y no viscerales.	11,3 (IC 95% 9.3-14,9)	Radio IV, 1 inyección/ 4 semanas, 6 en total vs placebo.
Enzalutamida vs. Placebo	Fase III, doble ciego, aleatorizado. Enzalutamida vs placebo	V. primaria: - SG	14,4 meses	Pacientes con mCRPC tratados previamente con docetaxel.	13.6 meses (IC 95% 11.3-15.8)	160 mg enzalutamida/ día.

COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
SUPERVIVENCIA GLOBAL	Eventos tto / Nº de pacientes (n1/N)	Eventos control / Nº de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
Radio	333/614	195/398	0,70 (IC95% 0,58 a 0,83)	<0,001
Enzalutamida	308/800	212/399	0,63 (IC95% 0,53 a 0,75)	<0,001
Comparación indirecta ajustada				
	RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)		p	
Radio vs Enzalutamida	**0,87** (IC95% 0,72 a 0,98)		<0,05	
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D.Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.				

*SG Supervivencia global;
En la comparación indirecta ajustada por el método de Bucher con la calculadora de Wells, obtenemos en SG una diferencia no significativa para radio-223 vs. enzalutamida. Por tanto, no tenemos evidencia objetiva de que radio-223 sea más eficaz que enzalutamida (ni al contrario).

En cualquier caso, las comparaciones realizadas, tanto la del NICE como la propia vs. enzalutamida se han realizado únicamente en el subgrupo de pacientes que había recibido previamente docetaxel previamente ya que las características basales de los tres grupos de pacientes no son completamente iguales, aunque el panel de expertos del NICE consideró que sí lo suficientemente homogéneas como para poder extraer conclusiones.

6.- Evaluación de la seguridad

6.1.-Descripción de los efectos secundarios más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los eventos adversos relacionados con el fármaco más frecuentes fueron: anemia (31% en ambos brazos), diarrea (25 y 15 %, en brazo de fármaco y placebo, respectivamente), náuseas (36 y 35%), fatiga (26 %), dolor óseo (50 y 62 %), estreñimiento (18 y 21 %) y vómitos (18 y 14 %). En el informe de la FDA, añaden también el edema periférico.
Los eventos adversos relacionados con el fármaco grado 3-4 fueron: trombocitopenia (6,3 y 2%) y edema periférico (13 y 10%). Las frecuentes son neutropenia, leucopenia y pancitopenia. La trombocitopenia grados 3 y 4 fue menor en pacientes no tratados previamente con docetaxel (57%), con un nadir a las 2-3 semanas de la administración.
Los eventos adversos relacionados con el fármaco más graves fueron: trombocitopenia (11,5 vs 5,6% de los pacientes) y neutropenia (5 y 1% de los pacientes).

Adverse Event	Radium-223 (N=600)				Placebo (N=301)			
	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*	All Grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5*
	number of patients (percent)							
Hematologic								
Anemia	187 (31)	65 (11)	11 (2)	0	92 (31)	37 (12)	2 (1)	1 (<1)
Thrombocytopenia	69 (12)	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	17 (6)	5 (2)	1 (<1)	0
Neutropenia	30 (5)	9 (2)	4 (1)	0	3 (1)	2 (1)	0	0
Nonhematologic								
Constipation	108 (18)	6 (1)	0	0	64 (21)	4 (1)	0	0
Diarrhea	151 (25)	9 (2)	0	0	45 (15)	5 (2)	0	0
Nausea	213 (36)	10 (2)	0	0	104 (35)	5 (2)	0	0
Vomiting	111 (18)	10 (2)	0	0	41 (14)	7 (2)	0	0
Asthenia	35 (6)	5 (1)	0	0	18 (6)	4 (1)	0	0
Fatigue	154 (26)	21 (4)	3 (1)	0	77 (26)	16 (5)	2 (1)	0
Deterioration in general physical health	27 (4)	9 (2)	2 (<1)	5 (1)	21 (7)	8 (3)	2 (1)	2 (1)
Peripheral edema	76 (13)	10 (2)	0	0	30 (10)	3 (1)	1 (<1)	0
Pyrexia	38 (6)	3 (1)	0	0	19 (6)	3 (1)	0	0
Pneumonia	18 (3)	9 (2)	0	4 (1)	16 (5)	5 (2)	2 (1)	0
Urinary tract infection	47 (8)	7 (1)	0	0	28 (9)	4 (1)	1 (<1)	1 (<1)
Weight loss	69 (12)	4 (1)	0	0	44 (15)	5 (2)	0	0
Anorexia	102 (17)	9 (2)	0	0	55 (18)	2 (1)	0	0
Decreased appetite	35 (6)	2 (<1)	0	0	13 (4)	0	0	0
Bone pain	300 (50)	120 (20)	5 (1)	0	187 (62)	74 (25)	3 (1)	0
Muscular weakness	9 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0	17 (6)	6 (2)	0	0
Pathologic fracture	22 (4)	13 (2)	0	0	15 (5)	8 (3)	1 (<1)	0
Progression of malignant neoplasm	77 (13)	9 (2)	4 (1)	55 (9)	44 (15)	4 (1)	1 (<1)	33 (11)
Dizziness	43 (7)	2 (<1)	0	0	26 (9)	2 (1)	0	0
Spinal cord compression	25 (4)	14 (2)	6 (1)	1 (<1)	23 (8)	16 (5)	1 (<1)	0
Insomnia	27 (4)	0	0	0	21 (7)	1 (<1)	0	0
Hematuria	30 (5)	7 (1)	0	0	15 (5)	3 (1)	0	0
Urinary retention	25 (4)	9 (2)	0	0	18 (6)	6 (2)	0	0
Dyspnea	49 (8)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)	26 (9)	7 (2)	0	3 (1)

Hay que tener en cuenta que, previamente a la randomización, el 58% y el 57% de los pacientes del grupo tratamiento y control respectivamente habían recibido docetaxel. Además, la media de la duración del tratamiento fueron 20 semanas con el radiofármaco y 18 semanas con el placebo.
Las discontinuaciones debidas a efectos adversos ocurrieron en el 17 % de los pacientes de radiofármaco y en el 21 % de los del grupo placebo. Destacan las reacciones hematológicas como una de las principales causas de discontinuación.

El número de pacientes que presentó algún acontecimiento adverso tras la administración de la inyección fue consistentemente inferior en el grupo tratado con dicloruro de radio-223 en comparación con placebo para todos los acontecimientos adversos analizados. No se observaron diferencias en la incidencia de acontecimientos adversos de grado 3 ó 4 entre ambos grupos de tratamiento.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
Trombocitopenia y neutropenia
El 11,5% de los pacientes tratados y el 5,6% de los tratados con placebo presentaron trombocitopenia (de todos los grados). Se observó trombocitopenia de grados 3 y 4 en el 6,3% de los pacientes tratados y en el 2% de los tratados con placebo. En conjunto, la frecuencia de la trombocitopenia de grados 3 y 4 fue más baja en los pacientes que no habían recibido previamente docetaxel (el 2,8% en los pacientes tratados con radio 223 frente al 0,8% en los tratados con placebo) que en los que sí lo habían recibido. En el EOD4 ("*superscan*") de los pacientes, se notificó trombocitopenia (todos los grados) en el 19,6% de los pacientes tratados con radio 223 y en el 6,7% de los tratados con placebo.

Se notificó neutropenia (de todos los grados) en el 5% de los pacientes tratados con Radio 223 y en el 1% de los tratados con placebo. Se observó neutropenia de grados 3 y 4 en el 2,2% de los pacientes tratados con radio 223 y en el 0,7% de los tratados con placebo. En un estudio de fase I, los niveles mínimos de los recuentos de neutrófilos y plaquetas se produjeron 2 a 3 semanas después de la administración intravenosa de una dosis única de Xofigo®.

Neoplasias malignas secundarias
Radio 223 contribuye a la exposición del paciente a la radiación acumulada global a largo plazo. La exposición a la radiación acumulada a largo plazo puede estar asociada con un incremento del riesgo de cáncer y de anomalías hereditarias. En particular, puede aumentar el riesgo de osteosarcoma, síndrome mielodisplásico y leucemia. No se han notificado casos de cáncer causados por Radio 223 en los ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años.

7.- Evaluación del coste

7.1. Coste-incremental

	Abiraterona Pre-Qt 250mg / comprimido	Enzalutamida post QT	Docetaxel 160mg	Cabazitaxel*	Abiraterona Post-Qt	RADIO-223 1000 kBq/ml 1 vial 6ml
Precio unitario (PVL -7.5% + 4%)	22,62 €	22,62 €	22,86 €	3.944,20 €	22,62 €	4.713,80 €
Posología		160 mg/24h	75 mg/m^2/3 sem Se administrarán, de forma continua, 5 mg/12h de prednisona	20 mg/m^2 IV/ 3 semanas + prednisona (hasta un máx de 10 ciclos)	1.000 mg/24h+ prednisona (hasta progresión)	50 kBq/kg /28 días (hasta un máximo de 6 inyecciones)
Coste día (PVL -7.5% +4%)	90,48 €	90,48 €	1,15 €	125,71 €	90,48 €	168,35 €
Coste mes (30 días) / Coste Ciclo	2.714,28 €	2.714,28 €	22.91 €	2.640 €	2.714,28 €	4.713,80 €
Duración media del tratamiento (meses)	15,9	8,5	9,5	6	10,1	14,4 meses post quimioterapia
Coste Tto completo - meses	43.157,05 €	23.071,38 €	218,5 €	15.840 €	27.414,23 €	28.282 €
Coste incremental	+14.875,05 €	-5.210,62 €	-28.063,5 €	-12.442 €	+868,57 €	Referencia

*Coste del cabazitaxel reformulado a viales de 40mg

7.2. Coste-eficacia incremental
El coste eficacia incremental frente a las alternativas disponibles se reduce a un análisis de minimización de costes (ver tabla anterior) , al considerar que la eficacia es similar.

7.3. Impacto
Según la solicitante, se estima en 10-15 pacientes cada año, lo que podrían suponer un impacto de unos 282.820 a 424.430 euros/año si se adicionara a la alternativa posible. El verdadero impacto vendrá dado por la alternativa disponible a la que sustituya en cada caso (ver tabla anterior).

8.- Evaluaciones por Organismos Independientes

NICE

Recommendations
Radium-223 dichloride is recommended as an option for treating adults with hormone-relapsed prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known viscer al metastases, only if they have had treatment with docetaxel, and the company provides radium-223 dichloride with the discount agreed in the patient access scheme

Conclusiones del IPT:
El dicloruro de radio-223(223Ra) está indicado en el tratamiento de los pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. La administración del medicamento ha conseguido un efecto positivo en los eventos óseos sintomáticos y en los marcadores óseos, sin añadir toxicidad reseñable en comparación con placebo teniendo en cuenta la esperanza de vida de los pacientes. Xofigo es una opción más en el arsenal terapéutico disponible actualmente, tanto prequimioterápica como postquimioterapia, para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración y con presencia de metástasis óseas y ausencia de enfermedad visceral. Se desconoce el efecto de este tratamiento en pacientes con quimioterapia citostática concomitante o en aquellos en los que estén recibiendo terapia hormonal con abiraterona o enzalutamida. Según los datos actuales, y considerando las limitaciones de la comparación, la mielosupresión producida por el dicloruro de radio-223(223Ra) es menor que con los radiofármacos con avidez ósea autorizados exclusivamente para paliar el dolor óseo metastásico. Estos tienen actualmente un uso escaso y en fases avanzadas de la enfermedad. El dicloruro de radio-223(223Ra) ha demostrado actuar además para aumentar la supervivencia global y, por tanto, puede indicarse en fases más tempranas aunque queda por determinar los riesgos a largo plazo del fármaco, como la aparición de tumores secundarios. La posología autorizada del dicloruro de radio-223(223Ra) es aceptable hasta disponer de datos adicionales de optimización de dosis.
La elección entre Xofigo® y sus alternativas terapéuticas debe hacerse en base a criterios de eficiencia.

9.- Conclusiones

El tratamiento actual para el cáncer de próstata resistente a castración incluye fármacos que han demostrado ganancia de SG en ensayos en fase 3, en un segmento relativamente limitado de la población potencial. Sin embargo, los resultados no pueden compararse directamente entre ellos debido a la falta de estudios aleatorizados comparativos y a las diferencias en las poblaciones reclutadas, especialmente si consideramos la presencia de metástasis viscerales.

Abiraterona en combinación con Prednisona está indicado y comercializado para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración metastásico de pacientes que han progresado al tratamiento con docetaxel y de pacientes que no han recibido quimioterapia previa siempre que estén asintomáticos o levemente sintomáticos.
Enzalutamida está indicado y comercializado para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a castración metastásico de pacientes que han progresado o no al tratamiento con docetaxel y de pacientes que no han recibido quimioterapia previa siempre que estén asintomáticos o con poco dolor, incluso en pacientes que presentan metástasis viscerales (hígado o pulmón).

El estudio pivotal de Radio-223 en pacientes no candidatos a docetaxel, que presentan dolor no controlado o que requiere tratamiento continuo, con metástasis exclusivamente óseas y que carecen de adenopatías mayores de 3 cm, aporta un aumento moderado de supervivencia vs. placebo (3,6 meses entre medianas). Sin embargo, no se dispone de datos de calidad para evaluar el papel de radio-223

en pacientes que no han recibido docetaxel de forma comparada frente a enzalutamida, abiraterona o BST, ya que la población evaluada en el ensayo incluía tanto pacientes que no podían recibir quimioterapia como aquellos que no lo deseaban, con características clínicas posiblemente muy diferentes entre sí.

También se han publicado dos ensayos clínicos que han posicionado a docetaxel en combinación con análogos LHRH, como tratamiento de elección en un gran número de pacientes, incluyendo aquellos con más de 4 focos de metástasis óseas y con enfermedad metastásica de inicio, siempre que tengan buen estado general y no presenten contraindicaciones para la misma.

En el caso de pacientes que han progresado a Docetaxel, actualmente se dispone de diferentes opciones terapéuticas, de similar eficacia y perfil de seguridad: abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel.

Según los resultados de las comparaciones indirectas realizadas por el NICE, radio-223 vs. Abiraterona y una comparación indirecta propias de radio-223 vs. Enzalutamida, parece razonable asumir que el radio-223, en pacientes que previamente han recibido docetaxel, tiene una eficacia similar a enzalutamida y abiraterona tanto en la mejora de la supervivencia global como en el tiempo hasta el primer evento óseo.

Radio-223 es un fármaco bien tolerado. Las reacciones adversas con mayor incidencia en el grupo de tratamiento son trombocitopenia y edema periférico. Las frecuentes son neutro, leuco y pancitopenia. En cuanto a gravedad, las más graves fueron trombocitopenia y neutropenia.

No se dispone de ensayos clínicos que indiquen si la administración concurrente o secuencial de todos los fármacos disponibles para el tratamiento del CP resistente a la castración (docetaxel, abiraterona, enzalutamida, radio-223) mejora los resultados en términos de beneficio clínico o calidad de vida versus la administración de dos-tres líneas de tratamiento, incluyendo docetaxel.

Por tanto la propuesta del Sº Farmacia es su inclusión como tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas que han recibido docetaxel o no candidatos a recibirlo, sin asociarse de forma concomitante a otro tratamiento posible (docetaxel, cabazitaxel, enzalutamida o abiraterona).

10.-Bibliografía

- Delgado A, Flores S, Clopés A, Alegre E. Dicloruro de Radio. Cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Disponible enhttp://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?ption=com_content&view=article&id=16&Itemid=19 (Consultado el 14/6/2016).
- Ficha Técnica Xofigo® (Dicloruro de radio Ra223). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Consultado [04/10/2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do.
- Informe EPAR Xofigo®. Agencia Europea del Medicamento (EMA). Consulta [04/10/2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf.
- Prostate cancer: diagnosis and Treatment. National Institute for Health and Care Excellence. NICE. NICE clinical guideline, issued January 2014. http://www.nice.org.uk/cg175.
- Arrabal-Martín M, et al. Acetato de abiraterona pre quimioterapia. Propuesta de un algoritmo de tratamiento en el carcinoma de próstata resistente a castración. Actas Urol Esp. 2013. http://dx.doi.org/10.1016/j.acuro.2013.10.008.
- Pinto A, Cruz P. Radium-223 chloride: a new treatment option for metastatic castration-resistant prostate carcinoma. Drugs R D. 2012 Dec 1;12(4):227-33.
- Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K et al. Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. Eur J Cancer. 2014 Jun;50(9):1617-27
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369(3):213-23.
- Parker CC, Pascoe S, Chodacki A et al. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 2013 Feb;63(2):189-97.
- Nilsson S, Franzén L, Parker C et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Clin Genitourin Cancer. 2013 Mar;11(1):20-6

- National Institute For Health and Care Excellence. Appraisal consultation document. Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cáncer with bone metastases. (acceso 19 de Diciembre de 2014).
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sterberg C, Miller K et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367: 1187-97.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de radio-223 (223Ra) (Xofigo®) . Fecha de publicación: 2 de marzo de 2015.. Consulta [25/02/2015]. Disponible en: http:\\ http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-radio-223-xofigo.pdf
- El Cáncer en España: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104582-el-cancer-en-espana-2014?start=1#content.
- Registro Nacional de Cáncer de Próstata: Asociación Española de Urología; 2010. Disponible desde:http://www.aeu.es/userfiles/Presentacion_Datos_Nacionales_Registro_Nacional_CaP.pdf.
- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, van den Bergh RCN, Bolla M, van Cateren NJ. Guidelines on prostate cancer: European Association of Urology; 2014. Disponible en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/09%20Prostate%20Cancer_LRLV2.pdf.
- Cáncer de próstata: Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos cancer/genitourinario/prostata?start=10#content
- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. Int J Clin Pract. 2011;65(11):1180-92.