



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT/V1/02032015

Informe de Posicionamiento Terapéutico de radio-223 (^{223}Ra) (Xofigo[®])

Fecha de publicación: 2 de marzo de 2015

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud de primera magnitud. Se trata del tumor maligno más frecuente en varones europeos, con alrededor de 417.000 diagnósticos nuevos cada año. Se estima que, en España, unos 27.800 varones son diagnosticados anualmente de esta neoplasia. Alrededor de 5.500 fallecen como consecuencia de la misma y la prevalencia estimada a 5 años ronda los 102.000 pacientes (1-3).

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos donde la posibilidad de curación es elevada. Así, se estima que sólo en torno a un 5% de los pacientes se presentan en fase avanzada en el momento del diagnóstico. A éstos hay que sumar un 20-30% de pacientes que tras un diagnóstico de enfermedad localizada recaerán de forma sistémica.

En los pacientes con CP diseminado, el lugar predominante de enfermedad metastásica es el hueso. Las metástasis óseas (MO) son un evento frecuente (su frecuencia se estima entre el 65-85% en función de las series) y con repercusión clínica notable al generar síntomas como dolor, debilidad o deterioro funcional (4).

El tratamiento establecido para el cáncer de próstata avanzado incluye inicialmente la terapia de bloqueo androgénico. Este abordaje tiene una alta eficacia que se estima en un 80%. Sin embargo, la duración del beneficio es limitada en el tiempo con una mediana de 18-24 meses, progresando la mayoría de los pacientes a una situación denominada de “resistencia a la castración”. En este contexto existen opciones terapéuticas como los tratamientos que interfieren con el estímulo androgénico del crecimiento tumoral (abiraterona, enzalutamida), la inmunoterapia y la quimioterapia con taxanos, entre otros. Si los pacientes presentan metástasis óseas osteoblásticas multifocales se administran tratamientos sistémicos o radioterapia externa y, si son incontrolables, los radiofármacos terapéuticos con afinidad ósea pueden ofrecer beneficio paliativo significativo. Así, la decisión terapéutica está condicionada por la presencia o ausencia de síntomas, por el tiempo de doblaje del antígeno prostático específico (PSA) y por la distribución de la enfermedad metastásica (presencia o ausencia de metástasis viscerales versus solo enfermedad ósea).

DICLORURO DE RADIO-223(^{223}Ra) (XOFIGO[®])

Xofigo ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas (5).

Xofigo es un radiofármaco que se presenta como solución inyectable a una concentración de 1.000 kBq/ml. Cada vial de 6 ml contiene 6 MBq de dicloruro de radio-223(^{223}Ra) en la fecha y hora de referencia. El ^{223}Ra es un emisor alfa con un periodo de semidesintegración de 11,4 días. La desintegración radiactiva del ^{223}Ra genera radionucléidos de corto periodo de semidesintegración, emitiéndose un 95,3% de la energía en forma de partículas alfa (energía de 5-7,5 MeV), un 3,6% en forma de partículas beta

(promedio de energía de 0,445 MeV y 0,492 MeV) y un 1,1% en forma de radiación gamma (energía de 0,01-1,27 MeV).

Debe ser administrado exclusivamente por personal cualificado, que esté debidamente autorizado para el uso y manipulación de radionucléidos, en centros asistenciales autorizados y después de que el paciente haya sido evaluado por un médico cualificado.

La actividad recomendada del dicloruro de radio-223(^{223}Ra) es de un total de 6 inyecciones de 50 kBq por kg de peso corporal mediante inyección intravenosa lenta (hasta 1 min.), administradas cada una a intervalos de 4 semanas. No es necesario ajustar la actividad en pacientes ancianos, pacientes con insuficiencia hepática o insuficiencia renal.

Deben suprimirse los suplementos de calcio y fosfatos y/o vitamina D en los días previos al tratamiento con dicloruro de radio-223(^{223}Ra).

La quimioterapia concomitante con Xofigo puede tener efectos aditivos sobre la supresión de la médula ósea.

Farmacología

El dicloruro de radio-223(^{223}Ra) es un radiofármaco para tratamiento emisor de partículas alfa. El radio (^{223}Ra) imita al calcio y se une selectivamente al hueso, específicamente a áreas de metástasis óseas, formando complejos con la hidroxiapatita ósea. La elevada energía de transferencia lineal de las partículas alfa (80 keV/micrómetro) ocasiona rupturas de las cadenas dobles de DNA en las células tumorales adyacentes con mucha frecuencia, causando un potente efecto citotóxico. También provoca efectos adicionales en el microambiente tumoral incluyendo los osteoblastos y osteoclastos. El recorrido de las partículas alfa del radio (^{223}Ra) es menor de 100 micrómetros (menos de 10 diámetros celulares), lo que minimiza el daño al tejido normal circundante.

Se dispone de un total de 7 estudios clínicos para avalar la eficacia y seguridad (incluyendo farmacocinética) del dicloruro de radio-223(^{223}Ra): 3 estudios fase I, 3 estudios fase II y el estudio pivotal fase III (6).

Eficacia

La eficacia del dicloruro de radio-223(^{223}Ra) ha sido evaluada en 921 pacientes de un ensayo clínico fase III (BC1-06, 15245 o ALSYMPCA) y en 286 pacientes incluidos en tres ensayos clínicos fase II (BC1-02, BC1-03 y BC1-04). Los pacientes debían estar diagnosticados de cáncer de próstata resistente a castración con metástasis óseas sintomáticas.

La posología propuesta para el estudio pivotal (un total de 6 inyecciones intravenosas de 50 kBq por kg de peso corporal administradas cada una a intervalos de 4 semanas) fue seleccionada teniendo en cuenta los resultados del estudio fase II BC01-04 de búsqueda de dosis, y también contribuyó el estudio fase I ATI-BC1.

El estudio ALSYMPCA fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en el que se comparó dicloruro de radio-223(^{223}Ra) y el mejor tratamiento estándar versus placebo y el mejor tratamiento estándar (5-7). Por tratamiento estándar se entendió radioterapia externa local, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrógenos, estrógenos, estramustina o ketoconazol.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sujetos adultos con adenocarcinoma de próstata, confirmado histológica o citológicamente, resistente a castración y con múltiples metástasis esqueléticas visibles en una gammagrafía ósea en las 12 semanas previas, previamente tratados con docetaxel, o no elegibles para docetaxel por su situación clínica o rechazo del paciente o no tenerlo disponible. Además se requirió un estado funcional en la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo (ECOG) de 0-2 y una expectativa de vida mayor de 6 meses. Se excluyeron pacientes con

metástasis viscerales y aquellos con linfadenopatía maligna mayor de 3 cm. También se excluyeron pacientes elegibles para tratamiento con primer ciclo de docetaxel o sometidos previamente a radioterapia externa hemicorporal. Asimismo se excluyeron aquellos que habían recibido en las 24 semanas previas tratamiento sistémico con estroncio (^{89}Sr), samario (^{153}Sm), renio (^{186}Re) o renio (^{188}Re).

La supervivencia global (SG) fue la variable principal del estudio. Como variables secundarias se incluyeron la respuesta de la fosfatasa alcalina (FA) total, eventos óseos y la progresión del PSA. Se midió la calidad de vida mediante un cuestionario genérico (EQ-5D) y uno específico (FACT-P).

Un total de 921 pacientes fueron aleatorizados (2:1) a dicloruro de radio-223(^{223}Ra) (n=614) 50 kBq/kg o a placebo (n=307), administrados como bolo intravenoso lentos 6 veces a intervalos de 4 semanas entre cada administración. Ambos grupos recibieron el mejor tratamiento estándar previamente mencionado. El estudio se llevó a cabo en 136 centros de 19 países. Se estratificó en función de los niveles de FA total (<220 U/l y \geq 220 U/l), tratamiento simultáneo con bifosfonatos (sí/no), y uso previo de docetaxel (sí/no).

La mayoría de los pacientes que recibieron dicloruro de radio-223(^{223}Ra) fueron de raza caucásica (94%), con una edad media de 70 años (con rango de 49 a 90 años). Todos los pacientes tenían un estado dentro de la escala ECOG de 0 a 2 (87% ECOG 0-1). Un 57% de los pacientes tenían FA total <220 U/l, un 41% recibían tratamiento con bifosfonatos y un 43% no habían recibido tratamiento previo con docetaxel. Un 46% de los pacientes presentaban dolor leve, escala 1 de dolor de la OMS. Respecto al número de metástasis, un 16% presentaban menos de 6, 43% presentaban de 6-20 metástasis y un 41% mostraron más de 20 o superscan. En general, no se observaron diferencias entre grupos en las variables basales demográficas, factores de estratificación y características de la enfermedad.

En un análisis intermedio pre-especificado con fecha de corte de 14 de octubre de 2010, se observó una mejoría significativa en la variable principal del ensayo de SG (p<0,0019) (test de log-rank estratificado) (tabla 1). La recomendación del Comité de Monitorización de Datos Independiente fue parar el estudio para realizar el análisis intermedio ya que el análisis principal de eficacia de SG había superado el límite predefinido de eficacia.

Tabla 1: Supervivencia global (población por intención de tratar, análisis intermedio y análisis actualizado)

	Análisis intermedio		Análisis actualizado	
	Xofigo n = 541	Placebo n = 268	Xofigo n = 614	Placebo n = 307
Número de muertes (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Mediana (meses) (95% IC)	14,0 (12,1–15,8)	11,2 (9,0–13,2)	14,9 (13,9–16,1)	11,3 (10,4–12,8)
Hazard ratio (95% IC)	0,695 (0,552–0,875)		0,695 (0,581–0,832)	
p (bilateral)	0,00185		0,00007	

En un análisis con datos más maduros, análisis actualizado (tabla 1), los resultados de SG a fecha 15 de julio de 2011 mostraron una mejoría significativa de SG (p<0,0001) [HR 0,695 IC95% (0,58-0,83)]. Las medianas de supervivencia ofrecen una ganancia estimada de 3,6 meses (14,9 y 11,3 meses de SG para dicloruro de radio-223(^{223}Ra) y placebo, respectivamente). El porcentaje de pacientes fallecidos a los 36 meses fue de un 54% y 64% para dicloruro de radio-223(^{223}Ra) y placebo, respectivamente asociado a

una reducción del 30% en el riesgo de muerte (hazard ratio, 0,70; 95% CI, 0,58 a 0,83; P<0,001).

En el análisis de subgrupos, la variable de SG mostró la solidez de los datos, independientemente de los 3 estratos predefinidos. Así, en el análisis según uso previo de docetaxel, el tratamiento con dicloruro de radio-223 mostró un aumento significativo de la supervivencia independientemente del uso previo o no de docetaxel [HR 0,71 IC 95% (0,57-0,89); HR 0,75 IC 95% (0,56-0,99), respectivamente].

Las variables secundarias principales también mostraron una mejoría significativa en el grupo de Xofigo en comparación con placebo (ver tabla 2 al final del documento).

No se lograron resultados clínicamente relevantes en los cuestionarios sobre calidad de vida.

Además del estudio pivotal ALSYMPCA, se presentaron los resultados del estudio BC1-02, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, de fase II, en el que se evaluó la eficacia del dicloruro de radio-223(^{223}Ra) en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas dolorosas (6). Concretamente, se incluyeron pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata con metástasis óseas múltiples ó 1 lesión dolorosa con 2 elevaciones consecutivas de los niveles de PSA medidas en un intervalo de al menos 2 semanas.

Un total de 64 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a dicloruro de radio-223(^{223}Ra) (n=33) 50 kBq/kg o a placebo (n=31), administrados como 4 inyecciones a intervalos de 4 semanas entre cada administración.

Las variables principales del estudio fueron el tiempo hasta el primer evento óseo, y el cambio en los niveles de FA específica ósea a las 4 semanas después de la última inyección.

El seguimiento de 24 meses se completó en un 30% y 10% de los sujetos en el grupo de dicloruro de radio-223(^{223}Ra) y placebo, respectivamente. Los resultados de las variables co-primarias se presentan en las tablas 3 y 4.

Tabla 3: Tiempo hasta el primer evento óseo (semanas)

		Xofigo n = 33	Placebo n = 31	P
Población por protocolo	n observados	25	25	0,2144
	Media (DE)	15,1 (14,0)	14,0 (12,5)	
	Mediana	16,0	11,0	
	n censurados (%)	6 (19%)	2 (7%)	
Población total del análisis	n observados	26	21	0,2570
	Media (DE)	15,0 (13,7)	18,8 (11,6)	
	Mediana	14,0	26,0	
	n censurados (%)	7 (21%)	6 (22%)	

Asimismo se presentaron los resultados del estudio BC1-03, un ensayo aleatorizado, a doble ciego, de fase II, en el que se evaluó la relación entre la dosis de radio-223 y la respuesta en términos de control del dolor en pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas dolorosas (6). Un total de 100 pacientes fueron aleatorizados para recibir una inyección única de dicloruro de radio-223(^{223}Ra) (5, 25, 50 y 100 kBq/kg peso corporal). Más de la mitad de los reclutados presentaban ECOG de 1 y en 42% de los casos la extensión de la enfermedad era grado 3 (>20 metástasis).

La variable principal del estudio fue el índice de dolor. Se observó una relación dosis-respuesta en la semana 2 (p=0,035) con índice promedio mayor en los 2 grupos de menor dosis (4,8 y 4,1 para los grupos de 5 y 25 kBq/kg peso corporal, respectivamente) comparado con los 2 grupos de mayor dosis (3,9 tanto para 50 como 100 kBq/kg peso corporal).

Tabla 4: Cambio en los niveles de FA específica ósea a las 4 semanas después de la última inyección

		Xofigo n = 33	Placebo n = 31	p
Población por protocolo	n observados	33	28	
	Respuesta de FA específica ósea confirmada (50%) (n, %)	24 (73)	4 (14)	0,0000
	Reducción \geq 50% en niveles séricos (n, %)	27 (82)	7 (25)	0,0000
	Cambio relativo frente a basal (mediana)	-66	9	<0,001
Población total del análisis	n observados	31	27	
	Respuesta de FA específica ósea confirmada (50%) (n, %)	23 (74)	4 (15)	0,0000
	Reducción \geq 50% en niveles séricos (n, %)	26 (84)	7 (26)	0,0000
	Cambio relativo frente a basal (mediana)	-66	9	<0,001

Seguridad

Los datos de seguridad se basan fundamentalmente en 600 pacientes del estudio pivotal ALSYMPCA, todos ellos que debían ser tratados con un total de 6 inyecciones intravenosas de 50 kBq/kg de dicloruro de radio-223(²²³Ra) a intervalos de 4 semanas entre cada administración. El estudio pivotal se considera la principal fuente de datos para la población diana.

En el mismo, la duración media de tratamiento fue de 141 días para el grupo de dicloruro de radio-223(²²³Ra) y de 128 días para los pacientes del grupo placebo, con un número medio de dosis de 5,1 y 4,5, respectivamente. Un total de 105 (17,5%) de los pacientes recibieron tratamiento con Xofigo durante menos de 13 semanas, y 212 (35,3%) casos recibieron menos de las 6 inyecciones planificadas con 18 (3%) casos recibiendo tan sólo 1 inyección.

Se presentaron eventos adversos en el grupo de Xofigo en un total de 558 (93%) pacientes, siendo considerados graves en 281 (46,8%) de los casos y de grado 3 ó 4 en 339 (56,5%). Los respectivos datos en el grupo de placebo fueron 290 (96,3%), 181 (60,1%) y 188 (62,5%).

Un total de 380 pacientes (63,3%) presentaron eventos adversos relacionados con Xofigo, y fueron graves en 72 casos (12%). Las reacciones adversas más comunes notificadas con dicloruro de radio-223(²²³Ra) incluyen náuseas (36%), diarrea (25%), vómitos (19%), trombocitopenia (12%), neutropenia (5%) y leucopenia (4%). Las reacciones adversas más graves son trombocitopenia y neutropenia.

Entre las reacciones adversas de especial interés se describieron reacciones en el punto de inyección, otros tumores, trombocitopenia y neutropenia, osteonecrosis de la mandíbula y trastornos oculares. Los casos descritos de otro tumor primario durante el desarrollo clínico no se pudieron relacionar con dicloruro de radio-223(²²³Ra).

En resumen, los datos indican que el aparato gastrointestinal y las células sanguíneas son los órganos diana en toxicidad.

DISCUSIÓN

La indicación autorizada de dicloruro de radio-223(²²³Ra) es el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas. Por tanto, de esta indicación se desprende que puede administrarse tanto en pacientes sin tratamiento previo con quimioterapia como en pacientes que no han respondido a quimioterapia de primera línea.

El tratamiento actual del cáncer de próstata metastásico resistente a castración incluye medicamentos que interfieren con la estimulación androgénica del crecimiento del cáncer de próstata (abiraterona, enzalutamida), inmunoterapia (Sipuleucel-T) y quimioterapia citotóxica con taxanos (docetaxel y cabazitaxel) (8-10). No existen tratamientos curativos.

Xofigo es un radiofármaco para tratamiento marcado con radio (²²³Ra) emisor de partículas alfa. No existen actualmente radiofármacos emisores alfa aprobados en la Unión Europea. Es una opción terapéutica novedosa que, por su mecanismo de acción como emisor alfa, difiere tanto de los tratamientos existentes que son antihormonales o quimioterápicos como de ciertos radiofármacos emisores beta autorizados. La afección del dicloruro de radio-223(²²³Ra) por el hueso permite que sea captado selectivamente y retenido de forma prolongada en áreas con aumento de actividad osteoblástica y, así, depositar radiación de energía elevada (alfa) en las mismas. Se recomienda que los pacientes tengan un rastreo óseo previo para tener una valoración global de su afectación ósea.

Otros radiofármacos terapéuticos actualmente autorizados, como el samario (¹⁵³Sm) leixidronam (Quadramet) y el cloruro de estroncio (⁸⁹mSr) (Metastron), tienen también afinidad por el tejido esquelético y se concentran en áreas de intercambio óseo asociados con hidroxiapatita (11,12). Sin embargo, son radiofármacos emisores de partículas beta que, debido a su largo recorrido, provocan toxicidad de las células hematopoyéticas de la médula ósea. Por tanto, se restringe su uso principalmente como tratamiento paliativo del dolor óseo en pacientes con metástasis esqueléticas osteoblásticas (11,12). Actualmente su uso es escaso y se prescriben únicamente en estadios muy avanzados de la enfermedad, a medida que disminuye la calidad de vida, y después de otros tratamientos (13).

El dicloruro de radio-223(²²³Ra) emite partículas alfa, que tienen recorrido más corto que las partículas beta permitiendo así reducir la toxicidad a los tejidos sanos adyacentes a la metástasis como por ejemplo la médula ósea. En este sentido, la dosis de radiación absorbida por la médula ósea de un adulto es de 4 Gy para Quadramet, 1,7 Gy para Metastron y 0,49 Gy para Xofigo.

Los resultados del estudio principal ALSYMPCA de dicloruro de radio-223(²²³Ra), en términos de SG, se consideran clínicamente relevantes en estadios tumorales avanzados. La ganancia de aproximadamente 3,6 meses en SG para el tratamiento con dicloruro de radio-223(²²³Ra) respecto a placebo se traduce en una mediana de esperanza de vida de 14,9 meses, y una supervivencia a los 36 meses del 46% de los pacientes, asociado a una reducción del 30% en el riesgo de muerte. Los resultados de la variable SG fueron consistentes entre los diferentes estratos de la aleatorización, tanto en pacientes que habían recibido previamente docetaxel como en aquellos que no lo habían recibido.

Los resultados de las variables secundarias apoyan el efecto positivo del tratamiento con dicloruro de radio-223(²²³Ra) en los eventos óseos sintomáticos (por ejemplo, el uso de la radioterapia externa para aliviar el dolor) y en los marcadores óseos, confirmando su eficacia en las metástasis óseas.

El tratamiento actual para el cáncer de próstata resistente a castración incluye fármacos que han demostrado ganancia en la 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.

Durante el desarrollo clínico del dicloruro de radio-223(²²³Ra), este no se comparó directamente con otros medicamentos

autorizados para tratamiento sistémico del cáncer de próstata, ni con otros radiofármacos autorizados para paliar el dolor en la enfermedad ósea. Tampoco se estableció la seguridad y eficacia del uso concomitante de quimioterapia citostática.

Este radiofármaco es una opción en el arsenal terapéutico disponible actualmente para los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración 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(²²³Ra): 4,6 meses para abiraterona (8,14), 4,8 meses para enzalutamida (9,15), 4,1 meses para Sipuleucel-T (16), 2,9 meses para docetaxel (17) y 2,4 meses para cabazitaxel (10,18). Sin embargo, tal comparación es metodológicamente sesgada y también arriesgada debido sobre todo a las diferencias en la naturaleza de las metástasis. Así, de todos ellos, únicamente Sipuleucel-T analizó el subgrupo de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a castración, metástasis óseas y sin metástasis viscerales conocidas aunque las metástasis óseas eran asintomáticas o mínimamente sintomáticas.

Las reacciones adversas del dicloruro de radio-223(²²³Ra) (gastrointestinales y hematológicas) fueron manejables y de menor intensidad que las asociadas con el uso de citostáticos alternativos (por ejemplo, docetaxel). A pesar de que no se disponga de datos sobre la tolerabilidad a la quimioterapia tras la administración de dicloruro de radio-223(²²³Ra), no es previsible que ésta se vea afectada debido a la baja toxicidad hematológica de este radiofármaco. Los riesgos a largo plazo, como tumores secundarios, no son un problema importante considerando la esperanza de vida de la población con cáncer de próstata avanzado.

Según la posología autorizada de Xofigo, el radiofármaco se administra en función del peso corporal del paciente, y no de cálculos dosimétricos basados en imágenes específicos del paciente (que permiten adaptar perfectamente la dosis a cada paciente individual, de forma que puede administrarse la mayor dosis de radiación posible a las lesiones óseas mientras se limita la dosis a los órganos y tejidos críticos por debajo de un umbral para los efectos biológicos negativos) (19). Utilizando la alternativa de la dosis fija (por peso corporal) se ignora la variabilidad farmacocinética entre pacientes y también la extensión del posible acúmulo de Xofigo (que depende de factores como la dosis administrada, la carga metastásica, y la localización y permeabilidad de las lesiones óseas). Sin embargo, el radio (²²³Ra) se acumula rápidamente en el hueso y las lesiones óseas y además se excreta rápidamente por vía intestinal, lo que reduce substancialmente la variabilidad específica del paciente de la actividad en la lesión.

Aunque el estudio BC1-04 de búsqueda de dosis evaluó la eficacia y seguridad en ciclos espaciados 6 semanas, quedó justificado seleccionar un intervalo de 4 semanas suponiendo que las reacciones adversas hematológicas se resolvían en la mayoría de los pacientes a las 3 semanas y en todos ellos a las 4 semanas. El número total de dosis autorizadas es aceptable hasta que se disponga de más datos de optimización de dosis.

CONCLUSIÓN

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.

REFERENCIAS

1. González del Alba A. Cáncer de próstata. Disponible en <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/prostata> (acceso 28 de octubre de 2013).
2. Incidencia del cáncer de próstata. Disponible en <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdeprostate/Paginas/incidencia.aspx> (acceso 17 de noviembre de 2013).
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.) Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar;132(5):1133-45.
4. Duran I et al. *Clin Transl Oncol*. 2014 Mar;16(3):322-9.
5. Ficha técnica de Xofigo. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf
6. Assessment report for Xofigo (cloruro de radio (223)Ra). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002653/WC500156174.pdf
7. 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.
8. Assessment report for Zytiga (abiraterone). EMA/CHMP/755312/2012. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500137814.pdf (acceso 20 de noviembre de 2013)



9. Assessment report for Xtandi (enzalutamide). EMA/CHMP/383457/2013. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002639/WC500144998.pdf (acceso 20 de noviembre de 2013)
10. Assessment report for Jevtana (cabazitaxel). EMA/CHMP/66633/2011. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002018/WC500104766.pdf (acceso 20 de noviembre de 2013)
11. Ficha técnica de Quadramet. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000150/WC500041751.pdf (acceso 20 de noviembre de 2013)
12. Información de Metastron. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=59337>
13. Current use and future needs of radiopharmaceuticals labelled with radionuclides produced in reactors and possible alternatives. Workshop outcome and recommendations. EMA/150127/2010. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/06/WC500093525.pdf (acceso 20 de noviembre de 2013)
14. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, 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;13:983-92.
15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367(13):1187-97.
16. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363(5):411-22.
17. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26:242-5.
18. 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; 376:1147-54.
19. Stabin MG. Dosimetric and radiobiological considerations. In: Ell PJ, Gambhir SS. *Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment*. Third Edition. Churchill Livingstone 2004; pp. 363-73.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Enrique González Billalabeitia

Servicio de Oncología. Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Raúl Martínez Lázaro

Servicio de Medicina Nuclear. Idcsalud Hospital Albacete. Albacete

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oncología Médica y el Grupo Español de Pacientes con Cáncer han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.

Tabla 2: Variables secundarias de eficacia del estudio ALSYMPCA (análisis intermedio)

		Incidencia		Análisis tiempo al evento (95% IC)			
		[n (%)] de pacientes		[mediana del n° de meses]		Hazard ratio <1 favorece a Xofigo	p-value
		Xofigo n = 541	Placebo n = 268	Xofigo n = 541	Placebo n = 268		
Eventos óseos simptomáticos (EOS)	Variable composición de EOS	132 (24,4%)	82 (30,6%)	13,5 (122–196)	8,4 (7,2–NE) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Componentes de EOS						
	Radioterapia externa para aliviar el dolor	122 (22,6%)	72 (26,9%)	17,0 (129–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Compresión de la médula espinal	17 (3,1%)	16 (6,0%)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Cirugía	9 (1,7%)	5 (1,9%)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Fracturas óseas	20 (3,7%)	18 (6,7%)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
	Progresión de FA total ^c	79 (14,6%)	116 (43,3%)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	<0,00001
	Progresión de PSA ^d	288 (53,2%)	141 (52,6%)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015

FA = fosfatasa alcalina; IC = intervalo de confianza; NE = no estimable; PSA = antígeno prostático específico; EOS = eventos óseos sintomáticos
a. Definida como cualquiera de los siguientes factores: uso de radioterapia externa para aliviar el dolor, o fractura patológica, o compresión de la médula espinal, o cirugía ortopédica relacionada con el tumor.

b. No estimable debido a eventos insuficientes después de la mediana

c. Definida como un incremento $\geq 25\%$ frente al valor basal/nadir

d. Definida como un incremento $\geq 25\%$ y un incremento del valor absoluto de $\geq 2\text{ng/ml}$ frente al valor basal/nadir.