

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los análisis de los datos preliminares no depurados de un ensayo clínico en el que se evaluó Xofigo (dicloruro de radio Ra223) en una población de pacientes con cáncer de próstata asintomático o levemente sintomático (ERA-223 [1]) revelaron que las incidencias de fracturas y muertes surgidas durante el tratamiento fueron mayores en el grupo de tratamiento (dicloruro de radio-223 más acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona) en comparación con el grupo de control (placebo más acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona).

A la vista de la importancia de los resultados del ensayo clínico ERA-223, se consideró que debían revisarse exhaustivamente en el contexto de todos los datos disponibles relacionados con el dicloruro de radio-223 para evaluar su posible repercusión en la relación riesgo/beneficio de Xofigo en la indicación autorizada del tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

El 30 de noviembre de 2017, en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Comisión Europea solicitó el dictamen de la Agencia sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de la comercialización de Xofigo (dicloruro de radio Ra223).

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Xofigo (dicloruro de radio-223) es un producto autorizado por el procedimiento centralizado que está indicado para el tratamiento de adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

El PRAC consideró los análisis de los datos intermedios de un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (15396/ERA-223) en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o levemente sintomático con metástasis óseas (CPRC) no tratados previamente con quimioterapia. El PRAC también tuvo en cuenta los datos del ensayo clínico de fase III fundamental ALSYMPCA (15245/BC1-06), que respaldó la autorización de comercialización de Xofigo, así como los datos de otros estudios finalizados y en curso que se han dado a conocer desde la autorización de comercialización.

La eficacia clínica del radio-223 en la indicación autorizada se estableció durante la solicitud de autorización de comercialización inicial sobre la base de la evaluación de los datos de un estudio fundamental (ALSYMPCA), en el que se observó una mejora de la supervivencia global y del tiempo hasta la aparición de episodios óseos sintomáticos. En el momento de la autorización de comercialización, basándose en los datos de ese ensayo clínico fundamental, los acontecimientos adversos relacionados con el radio-223 se consideraron controlables y de menor intensidad que los asociados al uso de los fármacos citostáticos que también se utilizan en la población objetivo.

El PRAC señaló que el estudio ERA-223 incluyó a adultos con cáncer de próstata resistente a la castración no tratados previamente con quimioterapia, sin metástasis viscerales conocidas, y de los cuales el 46 % tenía metástasis óseas levemente sintomáticas. Estas características son coherentes con la indicación autorizada. Según los datos disponibles, no puede demostrarse que los resultados adversos del estudio ERA-223 se deban al mecanismo específico del uso simultáneo con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona. En consonancia con el resultado de la reunión del Grupo de Asesoramiento Científico (SAG) sobre oncología, el PRAC consideró, por tanto, que estos resultados son relevantes para la indicación autorizada.

¹ Estudio 15396 (ERA-223); NCT02043678: Ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo del dicloruro de radio-223 en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona en el tratamiento de sujetos con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico con predominio óseo, asintomáticos o levemente sintomáticos, no tratados previamente con quimioterapia.

Teniendo en cuenta todos los datos disponibles procedentes de estudios clínicos y preclínicos y de la bibliografía, el PRAC concluyó que el uso del radio-223 se asocia a un aumento del riesgo de fracturas durante y después del tratamiento en la indicación autorizada. El SAG era de la misma opinión. Sin embargo, la magnitud de este riesgo no está totalmente dilucidada, ya que en todos los estudios disponibles, como también señaló el SAG, se identificaron limitaciones importantes en la recogida de datos sobre fracturas, como la falta de seguimiento sistemático del riesgo de fracturas y la falta de vigilancia intensiva de la salud ósea. No es menos cierto que, en el estudio ERA-223, se debían notificar todas las fracturas durante un periodo mayor que en el estudio ALSYMPCA y que se realizó una gammagrafía ósea/tomografía computarizada (TC) en la fase de tratamiento.

Los análisis de subgrupos del estudio ERA-223 indican que el uso de bisfosfonatos y denosumab («fármacos para la salud ósea» [FSO]) redujo el riesgo de supervivencia sin eventos óseos sintomáticos, en particular de fracturas patológicas sintomáticas; la reducción fue más pronunciada en el grupo del radio-223. El uso de estos medicamentos también redujo el riesgo de todas las fracturas en ambos grupos de tratamiento, pero no eliminó el aumento del riesgo en el grupo del radio-223 en comparación con el grupo del placebo. Los resultados de los modelos de Cox estratificados y los modelos de regresión logística para fracturas aplicados en los estudios ALSYMPCA y ERA-223 son relativamente uniformes, lo que indica que el uso de FSO se asocia estrechamente a una disminución del riesgo de fracturas y del tiempo hasta la primera fractura en el grupo tratado con radio-223 y en el grupo del placebo en el ERA-223, pero no en el grupo del placebo en el ALSYMPCA. Esto indica que el uso de estos medicamentos puede reducir al mínimo el riesgo de fracturas asociadas al radio-223, incluso cuando se utiliza como único tratamiento antineoplásico sistémico.

En los datos de imagen disponibles, el tipo de fractura más frecuente eran las fracturas osteoporóticas y casi todos los pacientes con estas fracturas tenían osteoporosis en el momento basal. El hallazgo de que la mayoría de las fracturas se produjeron fuera de las metástasis es preocupante e indica un efecto colateral considerable del radio-223 en el estudio ERA-223. Los datos de un estudio de biodistribución revelaron que, en la mayoría de los casos, las zonas de acumulación del radio-223 correspondían a depósitos tumorales; sin embargo, también pueden corresponder a enfermedades no malignas, por ejemplo, enfermedad ósea degenerativa. Se cree que Xofigo se acumula en zonas de recambio óseo elevado, como zonas de osteopatía degenerativa (osteoporosis) o de fracturas o microfracturas recientes, lo que incrementa el riesgo de fracturas. En los análisis multifactoriales del estudio ERA-223, los antecedentes médicos de osteoporosis y un menor número de metástasis basales (menos de 6 frente a 6 o más) se asociaron significativamente a un mayor riesgo de fracturas en el grupo del radio-223, pero no en el grupo del placebo. Además, en el estudio ERA-223, los pacientes con menos de 6 metástasis óseas en el momento basal sufrieron más fracturas y presentaron un tiempo hasta la primera fractura más corto que los que tenían 6 o más metástasis óseas; esto podría explicarse en parte por un desequilibrio basal en la duración del tratamiento de privación androgénica previo. En el estudio ALSYMPCA, la incidencia de fracturas en pacientes con menos de 6 metástasis óseas fue aproximadamente dos veces mayor que en el grupo del placebo. En los análisis multifactoriales, el riesgo de fracturas tendió a aumentar en los pacientes con menos de 6 metástasis óseas en comparación con los que tenían 6 o más metástasis óseas en el grupo de radio-223. En conclusión, los antecedentes médicos de osteoporosis y una menor extensión de la enfermedad en el momento basal parecen ser factores fundamentales que contribuyen a la aparición de fracturas y al tiempo hasta la primera fractura en el grupo del radio-223; los antecedentes de osteoporosis y la presencia de menos de 6 metástasis óseas se asocian a un mayor riesgo de fracturas en los análisis *a posteriori*.

Basándose en las observaciones mencionadas, el PRAC consideró que antes de iniciar el tratamiento con radio-223, debe evaluarse el estado óseo, por ejemplo, mediante una gammagrafía y la medición de la densidad mineral ósea, así como el riesgo basal de fracturas de los pacientes, basándose en los factores de riesgo conocidos y los identificados en este procedimiento (p. ej., osteoporosis, menos de 6 metástasis óseas, medicación que aumente el riesgo de fracturas y bajo índice de masa corporal). Otros factores, como el uso concomitante de esteroides, pueden aumentar aún más el riesgo de fracturas. En

vista del retraso observado del riesgo de fracturas, estos dos aspectos deben vigilarse estrechamente durante al menos 24 meses después del inicio del tratamiento. Además, se deben considerar medidas preventivas como el uso de bisfosfonatos o denosumab antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo. Asimismo, en los pacientes con un riesgo basal de fracturas elevado, es preciso evaluar minuciosamente si el beneficio del tratamiento es mayor que el riesgo.

El PRAC señaló que en el ERA-223, la proporción de pacientes que fallecieron con progresión no ósea (p. ej., progresión en los ganglios linfáticos o el hígado) fue notablemente mayor en el grupo del radio-223 que en el grupo del placebo (14,5 % [57/392] frente al 7,4 % [29/394]). En la población total también se observó un mayor riesgo de progresión radiológica de las lesiones no óseas en el grupo del radio-223 en comparación con el grupo del placebo (HR, 1,376; IC del 95 % [0,972, 1,948], $p = 0,07$), lo que plantea la preocupación de que el radio-223 estimula las metástasis viscerales y ganglionares. Se observó una tendencia similar en el estudio ALSYMPCA, en el que, entre los pacientes que fallecieron por cáncer de próstata, la proporción de muertes por metástasis no óseas relacionadas con el cáncer de próstata fue mayor en el grupo del radio-223 que en el grupo del placebo (38,1 % frente al 27,3 %). El PRAC señaló las dudas planteadas en el momento de la autorización de comercialización inicial de que la incidencia de muerte no relacionada con el cáncer de próstata en el grupo del radio-223 era menor que en el grupo del placebo, lo que podría indicar un desequilibrio en el estado de salud a favor del grupo tratado con radio-223. Se han planteado otras dudas, como la ausencia de demostración de un efecto antitumoral directo y la posible influencia de la medicación concomitante como los bisfosfonatos. Sin embargo, a diferencia de algunos de los expertos del SAG, el PRAC consideró que los resultados del ERA-223 no afectaban a la validez global de la mejoría de la supervivencia global observada en el estudio ALSYMPCA en el grupo del radio-223 en comparación con el grupo del placebo y señaló que el beneficio sobre la supervivencia global persistió después de ajustar respecto a factores de confusión importantes. Además, aunque no se había demostrado ningún efecto antitumoral directo, como también se señaló en el momento de la autorización, otros resultados respaldaron un efecto beneficioso del radio-223. Dentro del grupo tratado con radio-223, hubo menos pacientes que experimentaron complicaciones óseas y el tiempo hasta la primera complicación ósea fue significativamente mayor, con una diferencia de seis meses. Todos los aspectos del criterio de valoración combinado de complicaciones óseas se referían a aspectos clínicamente relevantes y hubo un efecto beneficioso uniforme en tres de los cuatro parámetros del criterio de valoración combinado a favor del radio-223, siendo la radioterapia externa (RTE) el componente predominante.

Por consiguiente, aunque existen limitaciones para extrapolar la tendencia al aumento de la mortalidad del estudio ERA-223 al estudio ALSYMPCA, pero también dificultades para conciliar los resultados adversos observados en el estudio ERA-223 con los resultados favorables del estudio ALSYMPCA, teniendo en cuenta que los pacientes del ERA-223 tenían un CPRC metastásico menos avanzado, los datos disponibles suscitan dudas sobre el uso del radio-223 en las primeras líneas de tratamiento en pacientes sintomáticos.

En el estudio ALSYMPCA, los pacientes habían terminado el tratamiento con docetaxel, no eran aptos para recibir docetaxel, no estaban dispuestos a recibir docetaxel o bien no podían disponer de docetaxel por otros motivos. En consecuencia, la población de pacientes no tratados previamente con quimioterapia incluida en el ensayo ALSYMPCA no estaba bien definida y se desconocen la magnitud y las características de las diferentes subpoblaciones. El estudio ERA-223 se llevó a cabo exclusivamente en pacientes no tratados previamente con quimioterapia, lo que supone una mayor inquietud para tratar con radio-223 a los pacientes con cáncer de próstata metastásico sin quimioterapia previa. Desde la autorización del radio-223, se han autorizado la abiraterona y la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata no tratados previamente con quimioterapia y que habían recibido docetaxel basándose en datos sólidos que demuestran un beneficio en la SG. La quimioterapia y, en cierta medida, la abiraterona y la enzalutamida son capaces de actuar específicamente sobre las metástasis ganglionares y viscerales. El mecanismo de acción del radio-223 se limita al entorno óseo y una proporción significativa de varones con CPRC tienen enfermedad de partes blandas (ganglionar o visceral), que en algunos casos podrían no detectarse antes

del inicio del tratamiento. Además, la mediana de fosfatasa alcalina (FA, una medida aproximada de la actividad osteoblástica) de los pacientes del estudio ALSYMPCA era de 211 U/l, un valor relativamente alto. Por ejemplo, la mediana de FA era notablemente inferior en un estudio de fase III en el que se investigó el beneficio terapéutico de la enzalutamida en pacientes que habían recibido docetaxel (115 U/l) o de la abiraterona en pacientes no tratados previamente con quimioterapia (91 U/l). Por consiguiente, otra población de pacientes que incluía un grupo que había recibido docetaxel no refleja automáticamente el tipo de pacientes que participaron en el ALSYMPCA en cuanto a la extensión de la enfermedad.

En general, el PRAC consideró que Xofigo solo debe utilizarse —en monoterapia o en combinación con un análogo de la luliberina (LHRH)— para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm), metástasis óseas sintomáticas y ausencia de metástasis viscerales conocidas, en progresión después de al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico para el CPRCm (distintos de análogos de la LHRH) o no aptos para ningún tratamiento sistémico disponible para el CPRCm. Esta opinión fue respaldada en cierta medida por algunos expertos del SAG que consideraron que el radio-223 era una opción útil de «última línea» cuando no se desea utilizar otros tratamientos disponibles y recomendaron la realización de un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con progresión después de al menos dos líneas previas de tratamiento para la enfermedad metastásica. Sin embargo, el PRAC no respaldó la restricción del radio-223 más allá de la tercera línea de tratamiento en vista de los problemas de seguridad conocidos con las líneas posteriores de quimioterapia y porque existen pocos datos sobre la secuenciación del tratamiento en esta población de pacientes. Además, varios estudios publicados indican que existe resistencia cruzada de la abiraterona y la enzalutamida o el docetaxel después del tratamiento con abiraterona.

Aunque la mayoría de los pacientes del estudio ALSYMPCA habían recibido tratamiento previo con docetaxel, faltan datos sobre el uso de radio-223 después de líneas de tratamiento adicionales. Además, los resultados de supervivencia global de los dos ensayos aleatorizados y controlados finalizados no concuerdan. Por consiguiente, el PRAC, en consonancia con las indicaciones de algunos de los expertos en SAG, recomendó imponer como condición para la autorización de comercialización de Xofigo la realización de un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego para caracterizar mejor la seguridad y la eficacia, en particular el riesgo de fracturas y el riesgo de formación de metástasis viscerales y ganglionares en el contexto de la indicación restringida. Además, con el fin de obtener más datos de modo oportuno, de acuerdo con las indicaciones del SAG, el PRAC también recomendó la realización de un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la autorización para caracterizar mejor su seguridad.

A medida que el conjunto de datos fue evolucionando durante este procedimiento, se observa que el desequilibrio en la mortalidad estadísticamente significativo observado en el análisis intermedio del estudio ERA-223 en el momento de las medidas provisionales (HR: 1,347; IC del 95 % [1,047, 1,732]; $p = 0,02$) dejó de ser estadísticamente significativo en el análisis realizado tras el cierre de la base de datos el 8 de junio de 2018 (HR: 1,195; IC del 95 % [0,950, 1,505]; $p = 0,128$). Sin embargo, esta tendencia sigue siendo motivo de preocupación. Además, el número de pacientes que sufrieron fracturas fue unas tres veces mayor en el grupo del radio-223 que en el grupo del placebo. Se sabe que la abiraterona aumenta el riesgo de fracturas, al igual que la prednisona/prednisolona, y no puede descartarse un efecto sinérgico de la combinación triple. Datos observacionales han indicado que el radio-223 se utiliza en la práctica clínica en combinación con abiraterona (16 % según los datos intermedios del estudio observacional REASSURE). En general, el PRAC consideró que debía mantenerse la contraindicación para el uso de radio-223 en combinación con abiraterona y prednisona/prednisolona que se introdujo en el momento de las medidas provisionales.

Aunque, desde el punto de vista mecanístico, la abiraterona podría tener un efecto más negativo sobre la salud ósea que los antagonistas de los receptores de andrógenos, teniendo en cuenta los efectos farmacológicos conocidos de esta clase de medicamentos sobre el hueso, el riesgo de fracturas puede aumentar aún más cuando el radio-223 se combina con estos medicamentos. Los datos intermedios del estudio REASSURE también indican el uso concomitante con enzalutamida (22 %). De manera análoga,

dado que la quimioterapia está autorizada para el tratamiento del CPRCm en combinación con prednisona/prednisolona, que también afecta negativamente a los huesos, no puede descartarse un aumento adicional del riesgo. Además, aunque una pequeña proporción de pacientes recibieron un antiandrógeno de primera generación en la fase de tratamiento con radio-223 del estudio ALSYMPCA, actualmente no existen datos que confirmen la seguridad y la eficacia del radio-223 en combinación con tratamientos antineoplásicos distintos de los análogos de la LHRH. El PRAC también tomó nota de las dudas del SAG sobre la combinación con otros tratamientos eficaces (incluida la quimioterapia), y debe evitarse la combinación del radio-223 con otros tratamientos contra el cáncer a menos que puedan establecerse los beneficios y los riesgos de la combinación. Se reconoció que los análogos de la LHRH también pueden afectar negativamente a los huesos al reducir la densidad mineral ósea; sin embargo, teniendo en cuenta todos los factores, la LHRH forma parte del tratamiento de referencia del cáncer de próstata metastásico. Por consiguiente, se considera fundamental mantener las concentraciones de testosterona al nivel de castración en los pacientes con CPRCm. Además, en el ALSYMPCA, el 83,9 % de los pacientes recibieron análogos de la LHRH durante el tratamiento con radio-223. En conclusión, el PRAC desaconsejó la combinación del radio-223 con otros tratamientos antineoplásicos sistémicos distintos de los análogos de la LHRH.

En la mayoría de los pacientes que sufrieron una fractura en el estudio ERA-223, esta se produjo después de la última dosis de radio-223. Por consiguiente, es probable que el riesgo de fracturas con radio-223 persista después de la última inyección y puede aumentar aún más en los pacientes que reciban posteriormente abiraterona u otros medicamentos que también provoquen osteoporosis y fracturas. No existen datos clínicos que respalden una recomendación sobre un periodo de lavado entre la última inyección de radio-223 y la administración de abiraterona, aunque en los ensayos clínicos se recomienda actualmente un periodo de lavado de cuatro semanas entre el radio-223 y el tratamiento posterior. El PRAC reconoció la opinión del SAG de que deben establecerse periodos de lavado suficientes, incluso de los tratamientos previos, basados en la farmacodinamia y no solo en la farmacocinética. En ausencia de datos clínicos, el PRAC consideró que debe aconsejarse a los profesionales sanitarios que dejen un intervalo sin tratamiento basado en las semividas de eliminación de al menos 5 días tras el uso de abiraterona y antes de iniciar el tratamiento con radio-223 y de al menos 30 días después de la última dosis de radio-223 y antes de administrar un tratamiento antineoplásico sistémico posterior.

La definición de metástasis óseas levemente sintomáticas ha cambiado desde que se llevó a cabo el estudio ALSYMPCA. Sin embargo, dado que existe una preocupación importante en relación con la supervivencia global y el riesgo de fracturas en los pacientes asintomáticos del ensayo ERA-223 y que no se dispone de datos sustanciales del ALSYMPCA ni otros ensayos que indiquen un beneficio del radio-223 en estos pacientes, Xofigo no está autorizado en esta subpoblación y la relación riesgo/beneficio se considera negativa. No obstante, hay que señalar que algunos médicos pueden considerar apropiado extrapolar los resultados del ALSYMPCA a determinados pacientes asintomáticos con metástasis óseas (Conferencia de Consenso sobre el Cáncer de Próstata Avanzado [APCCC] celebrada en San Galo en 2015). En consecuencia, el PRAC recomendó incluir una advertencia en la información sobre el producto para destacar que no se recomienda el uso de Xofigo en esta población de pacientes.

Como ya se ha señalado, los pacientes con menos de 6 metástasis óseas presentaban un mayor riesgo de fracturas, tanto en el estudio ERA-223 como en el ALSYMPCA. Además, en el estudio ALSYMPCA no pudo demostrarse un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento sobre la supervivencia global en los subgrupos de pacientes con menos de 6 metástasis óseas (HR para el radio-223 frente al placebo de 0,901; IC del 95 % [0,553 - 1,466]). Por otra parte, como se señaló en el momento de la autorización de comercialización inicial, en el estudio ALSYMPCA se demostró un mejor efecto del radio-223 en los pacientes con FA total ≥ 220 U/I y, por tanto, en los pacientes con una actividad osteoblástica elevada y probablemente una mayor extensión de la enfermedad. De hecho, no pudo demostrarse un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento sobre la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con una FA total basal < 220 U/I (HR: 0,823; IC del 95 % [0,633 - 1,068], $p = 0,142$). Los datos intermedios de un estudio observacional mostraron que, entre los pacientes que utilizaron radio-223

después de al menos dos líneas de tratamiento, el 12 % tenía menos de 6 metástasis óseas y la mediana de FA de este grupo era inferior a la observada en la población del estudio ALSYMPCA (167 U/I en comparación con 211 U/I). Por consiguiente, se señaló que la indicación restringida no excluye claramente el tratamiento de los pacientes con un nivel bajo de metástasis óseas osteoblásticas. Teniendo en cuenta esta posibilidad, a la vista del riesgo de fracturas recién identificado, del mecanismo de acción del radio-223 y de la menor eficacia esperada, el PRAC concluyó que no se recomienda el uso de radio-223 en los pacientes con un nivel bajo de metástasis óseas osteoblásticas.

Algunos expertos del SAG consideraron que el radio-223 podría ser una opción útil en monoterapia solo en aquellos pacientes con metástasis óseas muy sintomáticas. En el estudio ALSYMPCA, el radio-223 prolongó significativamente la supervivencia global en el grupo de pacientes que no utilizaban opioides (HR = 0,70; IC del 95 % [0,52–0,93]; p = 0,013); sin embargo, hubo diferencias basales a favor del radio-223. Dado que la clasificación de la intensidad del dolor ha cambiado desde que se llevó a cabo el estudio ALSYMPCA, existen ciertas dudas sobre si los datos revisados del ALSYMPCA definen adecuadamente a los pacientes clasificados como levemente sintomáticos. Aunque existe cierta coincidencia con el ERA-223 en la población del estudio definida como levemente sintomática, las diferencias en el término de quimioterapia previa y tratamiento combinado durante el estudio dificultan la extrapolación de los resultados negativos del ERA-223 a la población autorizada. El PRAC consideró que, en los adultos con CPRC y metástasis óseas levemente sintomáticas, es preciso evaluar minuciosamente si el beneficio del tratamiento es mayor que el riesgo, teniendo en cuenta que es probable que se requiera una elevada actividad osteoblástica para obtener un beneficio terapéutico.

En el estudio ERA-223, la mediana de la supervivencia global se redujo en 8,6 meses en el grupo de pacientes que recibieron 5 o 6 dosis de radio-223, en comparación con los que recibieron 5 o 6 dosis de placebo. Además, se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo de fracturas con el radio-223 en comparación con el placebo en el subgrupo de pacientes que recibieron 5 dosis o más, pero no se alcanzaron diferencias estadísticas en el subgrupo que recibió menos dosis; no obstante, el tamaño de la muestra de este último grupo era mucho menor. El PRAC consideró que, aunque no se ponía en duda la relación riesgo/beneficio de la posología establecida actualmente, debería investigarse más a fondo la hipótesis de que la posología es uno de los factores que pueden haber contribuido al aumento del riesgo de fracturas y mortalidad.

En vista de lo anterior, el PRAC recomendó realizar un estudio de biodistribución como condición obligatoria para la autorización de comercialización de Xofigo con el fin de caracterizar mejor la correlación entre la extensión de la enfermedad, la dosis y la distribución del radio-223 en las metástasis óseas frente a los focos con deterioro de la salud ósea (p. ej., osteoporosis) y frente a la estructura ósea normal.

El PRAC llegó a la conclusión de que la relación entre beneficio y riesgo sigue siendo positiva, siempre que Xofigo (dicloruro de radio Ra223) se utilice únicamente en monoterapia o en combinación con un análogo de la LHRH para el tratamiento de pacientes adultos con CPRCm, metástasis óseas sintomáticas y ausencia de metástasis viscerales conocidas, en progresión después de al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico para el CPRCm (distintos de análogos de la LHRH) o no aptos para ningún tratamiento sistémico disponible para el CPRCm, y de que se introduzcan cambios en la información sobre el producto para reducir al mínimo el riesgo de fracturas. Además, como condición para la autorización de comercialización, la eficacia y la seguridad del radio-223 deben caracterizarse más a fondo mediante la realización de un ensayo aleatorizado y controlado, un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la autorización y un estudio de biodistribución.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Xofigo (dicloruro de radio Ra223).

- El PRAC revisó los análisis de los datos preliminares del estudio ERA-223 que mostraban un aumento del riesgo de fracturas y una tendencia a un aumento del riesgo de mortalidad en comparación con el placebo cuando el tratamiento con radio-223 se combinaba con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona. El PRAC también tuvo en cuenta todos los demás datos disponibles, incluidos los datos del ensayo clínico ALSYMPCA que respaldó la autorización de comercialización inicial, en relación con la posible repercusión de los resultados del estudio ERA-223 sobre la relación riesgo/beneficio del radio-223 en la indicación autorizada. El PRAC también tuvo en cuenta los puntos de vista expresados por el grupo de asesoramiento científico sobre oncología.
- El PRAC señaló que en el estudio ERA-223 el radio-223 se utilizó en pacientes en las primeras fases de la enfermedad no tratados previamente con quimioterapia, aunque este uso se solapó parcialmente con el incluido en la indicación autorizada. Teniendo en cuenta todos los datos disponibles, el PRAC concluyó que el radio-223 se asocia a un aumento del riesgo de fracturas durante el tratamiento y durante varios meses después de su finalización.
- El PRAC consideró que los resultados del estudio ERA-223 acrecentaban las incertidumbres relativas al grado de beneficio observado en el estudio ALSYMPCA en el momento de la autorización de comercialización inicial, sobre todo en pacientes con una menor carga de enfermedad, y a la posibilidad de que el radio-223 favorezca la progresión de la enfermedad no ósea. Por tanto, el PRAC consideró que se necesitan medidas para reducir al mínimo estos riesgos, como la prevención del uso del producto en contextos similares a los del ERA-223.
- En consecuencia, el PRAC recomendó que se limite la indicación del radio-223 a su uso en monoterapia o en combinación con un análogo de la luliberina (LHRH) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm), metástasis óseas sintomáticas y ausencia de metástasis viscerales conocidas, en progresión después de al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico para el CPRCm (distintos de análogos de la LHRH) o no aptos para ningún tratamiento sistémico disponible para el CPRCm. El PRAC consideró además que debía contraindicarse el radio-223 en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona.
- Además, teniendo en cuenta el mayor riesgo de fracturas, y dado que es posible que exista un aumento de la mortalidad, el PRAC recomienda no utilizar radio-223 en pacientes que tengan solo metástasis óseas asintomáticas ni en combinación con otros tratamientos oncológicos activos sistémicos. Se recomienda dejar intervalos sin tratamiento antes y después del tratamiento con radio-223.
- A la vista del aumento del riesgo de fracturas, de las incertidumbres planteadas y de la ausencia de pruebas significativas de que los beneficios observados en el estudio ALSYMPCA puedan aplicarse a los pacientes con un nivel bajo de metástasis óseas osteoblásticas, el PRAC recomienda no utilizar radio-223 en estos pacientes y, en los pacientes con metástasis óseas levemente sintomáticas, utilizar radio-223 únicamente si se prevé que los beneficios sean mayores que los riesgos.
- Además, el PRAC consideró que, para reducir al mínimo el riesgo de fracturas, los profesionales sanitarios deben evaluar el estado óseo y el riesgo basal de fracturas de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con radio-223 y vigilar a los pacientes durante al menos 24 meses. Debe considerarse el uso de bisfosfonatos o denosumab. En los pacientes con un riesgo de fracturas elevado, únicamente debe empezarse a administrarse radio-223 si se considera que los beneficios esperados son mayores que los riesgos asociados al tratamiento.
- Por último, el PRAC recomendó como condición obligatoria para la autorización de comercialización de Xofigo la realización de un ensayo clínico aleatorizado y controlado, un estudio no intervencionista de seguridad posterior a la autorización y un estudio de

biodistribución, con el fin de caracterizar más a fondo la seguridad y la eficacia del radio-223, incluidos los mecanismos responsables del aumento del riesgo de fracturas y el posible riesgo de aumento de la mortalidad descrito en el ERA-223.

Por todo lo expuesto, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Xofigo (dicloruro de radio Ra223) sigue siendo favorable, siempre que se cumplan las condiciones acordadas en la autorización de comercialización, y teniendo en cuenta las modificaciones acordadas de la información sobre el producto.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Xofigo (dicloruro de radio Ra223).

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se muestra de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Conclusiones generales

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de Xofigo (dicloruro de radio Ra223) sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones de la información sobre el producto y en las condiciones descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de Xofigo (dicloruro de radio Ra223).