

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Din analizele datelor preliminare brute provenite dintr-un studiu clinic care a evaluat utilizarea Xofigo (diclorură de radiu Ra223) la o populație de pacienți cu cancer de prostată asimptomatic sau ușor simptomatic (studiul ERA-223 [1]) a reieșit că incidența fracturilor și a deceselor apărute sub tratament a fost mai mare în brațul de tratament (diclorură de radiu-223 în asociere cu acetat de abirateronă și cu prednison/prednisolon) decât în brațul de control (placebo în asociere cu acetat de abirateronă și cu prednison/prednisolon).

Având în vedere importanța rezultatelor studiului clinic ERA-223, s-a considerat că acestea trebuie analizate cu atenție, în contextul tuturor datelor disponibile legate de utilizarea diclorurii de radiu-223, pentru a se evalua impactul potențial al acestora asupra raportului beneficiu-risc al Xofigo utilizat conform indicației aprobate, de tratament al adulților cu cancer de prostată rezistent la castrare, cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale cunoscute.

La 30 noiembrie 2017, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat avizul agenției cu privire la menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață pentru Xofigo (diclorură de radiu Ra223).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Xofigo (diclorură de radiu-223) este un medicament autorizat prin procedura centralizată, indicat pentru tratamentul adulților cu cancer de prostată rezistent la castrare, cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale cunoscute.

PRAC a studiat analizele intermediare ale datelor provenite dintr-un studiu de fază III multicentric, randomizat, controlat cu placebo (15396/ERA-223), efectuat la pacienți cu cancer de prostată rezistent la castrare (CPRC) asimptomatic sau ușor simptomatic, cu metastaze osoase, netratați anterior cu chimioterapie. PRAC a analizat, de asemenea, datele provenite din studiul clinic pivot de fază III ALSYMPCA (15245/BC1-06), care a stat la baza acordării autorizației de punere pe piață pentru Xofigo, precum și datele provenite din alte studii încheiate sau aflate în derulare, care au devenit disponibile după acordarea autorizației.

Eficacitatea clinică a radiului-223 în indicația aprobată a fost stabilită în timpul cererii inițiale de punere pe piață pe baza evaluării datelor provenite dintr-un studiu pivot (ALSYMPCA), în care s-au observat creșterea supraviețuirii generale și un interval mai lung până la producerea de evenimente simptomatice la nivelul sistemului osos. La momentul autorizării punerii pe piață, pe baza datelor obținute din studiul clinic pivot, reacțiile adverse asociate cu radiul-223 au fost considerate gestionabile și mai puțin intense decât cele asociate cu utilizarea medicamentelor citostatice care se folosesc și la populația țintă.

PRAC a remarcat că studiul ERA-223 a cuprins adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare netratați anterior cu chimioterapie, fără metastaze viscerale cunoscute, și că 46 % din aceștia aveau metastaze osoase ușor simptomatice. Aceste caracteristici sunt în concordanță cu indicația autorizată. Pe baza datelor disponibile, nu se poate demonstra că efectele adverse din ERA-223 sunt cauzate de mecanismul specific utilizării simultane cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon. Prin urmare, în concordanță cu concluzia reuniunii grupului științific consultativ (SAG) în domeniul oncologic, PRAC a considerat că aceste rezultate sunt relevante pentru indicația autorizată.

¹ Studiul 15396 (ERA-223); NCT02043678; un studiu de fază III randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, în care s-a administrat diclorură de radiu-223 în asociere cu acetat de abirateronă și cu prednison/prednisolon pentru tratarea unor subiecți cu cancer de prostată rezistent la castrare (CPRC) asimptomatic sau ușor simptomatic, cu metastaze predominant osoase, netratați anterior cu chimioterapie.

Analizând toate datele disponibile provenite din studii clinice, studii non-clinice și din literatura de specialitate, PRAC a concluzionat că utilizarea radiului-223 în indicația autorizată este asociată cu un risc crescut de fracturi în timpul tratamentului și după acesta. Această opinie a fost împărtășită și de către SAG. Amplasarea acestui risc nu a fost totuși pe deplin clarificată, întrucât astfel cum a remarcat și SAG, în toate studiile disponibile au fost identificate limitări semnificative în legătură cu colectarea datelor privind fracturile, inclusiv lipsa unei urmăriri sistematice a riscului de fracturi și lipsa unei monitorizări intensive privind sănătatea sistemului osos. În ERA-223 toate fracturile trebuiau raportate pe o perioadă mai îndelungată decât în ALSYMPCA, iar în faza de tratament au fost realizate tomografiile computerizate/osoase (CT).

Analizele subgrupurilor din ERA-223 sugerează că utilizarea bifosfonaților și a denosumabului („agenți pentru sănătatea osoasă”) a redus riscul de evenimente de tipul „supraviețuire cu simptome, dar fără evenimente simptomatice la nivelul sistemului osos”, în special riscul de fracturi patologice simptomatice, reducerea fiind mai pronunțată în grupul tratat cu radiu-223. De asemenea, utilizarea acestor medicamente a redus riscul de apariție a tuturor tipurilor de fracturi în ambele brațe de tratament, dar nu a eliminat riscul crescut existent în brațul tratat cu radiu-223 față de brațul care a primit placebo. Rezultatele obținute din modelele Cox stratificate și din modelele de regresie logistică pentru fracturi aplicate studiilor ALSYMPCA și ERA-223 sunt relativ consecvente și indică faptul că utilizarea agenților de protecție osoasă este strâns legată de scăderea riscului de fracturi și a timpului scurs până la prima fractură în brațul tratat cu radiu-223 și în brațul care a primit placebo din ERA-223, dar nu și în brațul care a primit placebo din ALSYMPCA. Acest lucru indică faptul că utilizarea acestor medicamente poate reduce la minimum riscul de fracturi asociat cu radiul-223, inclusiv ca monoterapie antineoplazică sistemică.

În datele imagistice disponibile, cel mai frecvent tip de fractură a fost fractura osteoporotică, și aproape toți pacienții cu astfel de fracturi aveau osteoporoză la momentul inițial. Constatarea că majoritatea fracturilor s-au produs în afara zonelor cu metastaze reprezintă un motiv de îngrijorare și indică un efect nespecific substanțial al radiului-223 în studiul ERA-223. Datele obținute dintr-un studiu de biodistribuție au demonstrat că, în majoritatea cazurilor, punctele sensibile de acumulare a radiului-223 au corespuns depozitelor tumorale; totuși, acestea pot corespunde și unei boli benigne, de exemplu bolii osoase degenerative. Se presupune că Xofigo se acumulează în zone cu rată ridicată a reînnoirii osoase, de exemplu în zone cu boală osoasă degenerativă (osteoporoză) sau cu (micro-)fracturi recente, crescând riscul de fracturi. În analizele multivariate din ERA-223, antecedentele medicale de osteoporoză și prezența unui număr mai mic de metastaze la momentul inițial (< 6 față de ≥ 6) au fost asociate semnificativ cu creșterea riscului de fracturi în brațul tratat cu radiu-223, dar nu și în brațul tratat cu placebo. În plus, în ERA-223 pacienții cu mai puțin de 6 metastaze osoase la momentul inițial au prezentat mai multe fracturi și au avut un timp mai mic până la apariția primei fracturi decât cei care aveau 6 sau mai multe metastaze osoase; acest lucru poate fi explicat parțial prin dezechilibrul inițial în privința duratei terapiei de deprivare androgenică. În cadrul ALSYMPCA, incidența fracturilor la pacienții cu mai puțin de 6 metastaze osoase a fost aproximativ de două ori mai mare decât în grupul care a primit placebo. În analizele multivariate s-a constatat tendința ca riscul de fracturi să fie mai mare la pacienții cu mai puțin de 6 metastaze osoase decât la pacienții cu 6 sau mai multe metastaze osoase din brațul tratat cu radiu-223. În concluzie, antecedentele medicale de osteoporoză și extinderea mai mică a bolii la momentul inițial par a fi factorii principali care contribuie la apariția fracturilor și la durata intervalului de timp până la apariția primei fracturi în brațul tratat cu radiu-223, în sensul că antecedentele de osteoporoză corelate cu prezența a mai puțin de 6 metastaze osoase au fost asociate cu un risc crescut de fracturi în analizele *post-hoc*.

Pe baza observațiilor menționate anterior, PRAC a considerat că înainte de începerea tratamentului cu radiu-223 trebuie să se evalueze statusul osos, folosind de exemplu scintigrafia și măsurarea densității minerale a oaselor, precum și riscul de fracturi al pacienților la momentul inițial, pe baza factorilor de risc cunoscuți și a celor identificați prin această procedură (de exemplu, osteoporoză,

mai puțin de 6 metastaze osoase, medicație care crește riscul de fracturi și indice de masă corporală mic). Alți factori, cum ar fi utilizarea concomitentă a steroizilor, poate crește și mai mult riscul de fracturi. Având în vedere riscul prelungit de fracturi observat, aceste două aspecte trebuie monitorizate atent timp de cel puțin 24 de luni după inițierea tratamentului. În plus, trebuie avute în vedere măsuri preventive, cum ar fi utilizarea bifosfonaților sau a denosumabului, înainte de începerea sau de reluarea tratamentului cu Xofigo. Suplimentar, la pacienții cu un risc inițial crescut de fracturi trebuie să se evalueze cu atenție dacă beneficiul tratamentului depășește riscul.

PRAC a remarcat că, în ERA-223, proporția pacienților decedați care prezentau progresie la nivel non-osos (de exemplu, progresie la nivelul ganglionilor limfatici sau al ficatului) a fost semnificativ mai mare în brațul tratat cu radiu-223 decât în grupul care a primit placebo (14,5 % [57/392] față de 7,4 % [29/394]). Și la nivelul populației generale a fost observat un risc crescut de progresie radiologică la nivel non-osos în grupul tratat cu radiu-223 față de grupul tratat cu placebo (RR 1,376; IÎ 95 % [0,972, 1,948], p=0,07), ceea ce a generat îngrijorarea că radiul-223 favorizează metastazele viscerale și la nivelul ganglionilor limfatici. O tendință similară a fost observată în ALSYMPCA, în care la pacienții care au decedat din cauza cancerului de prostată, proporția deceselor cauzate de metastaze non-osoase asociate cancerului de prostată a fost mai mare în brațul tratat cu radiu-223 decât în brațul care a primit placebo (38,1 % față de 27,3 %). PRAC a luat notă de motivele de îngrijorare exprimate la momentul acordării autorizației de punere pe piață inițiale, legate de faptul că incidența deceselor cu cauze altele decât cancerul de prostată în grupul tratat cu radiu-223 a fost mai scăzută decât în grupul tratat cu placebo, ceea ce ar putea indica diferențe mari în ceea ce privește starea de sănătate între cele două grupuri, în favoarea celui tratat cu radiu-223. Au fost exprimate și alte motive de îngrijorare, cum ar fi nedemonstrarea efectului antitumoral direct și posibilul impact al administrării concomitente a altor medicamente, cum ar fi bifosfonații. Cu toate acestea, spre deosebire de unii dintre experții SAG, PRAC a considerat că rezultatele ERA-223 nu afectează validitatea generală a îmbunătățirii supraviețuirii globale observate în ALSYMPCA în grupul tratat cu radiu-223 față de grupul tratat cu placebo și a remarcat că beneficiul supraviețuirii globale s-a menținut după ajustările efectuate ca urmare a factorilor majori de confuzie. În plus, deși nu a fost demonstrat un efect antitumoral direct, după cum s-a constatat și la momentul autorizării, alte criterii finale de evaluare au susținut beneficiul radiului-223. Mai puțini pacienți din grupul tratat cu radiu-223 au prezentat evenimente asociate sistemului osos (*skeletal-related events* – SRE), iar intervalul de timp până la apariția primului eveniment asociat sistemului osos a fost semnificativ mai lung din punct de vedere clinic, cu o diferență de șase luni. Toate aspectele criteriului final de evaluare compus SRE s-au referit la aspecte relevante din punct de vedere clinic, iar trei din cei patru parametri ai criteriului final de evaluare compus au prezentat un efect benefic consistent în favoarea radiului-223, componenta dominantă fiind administrarea radioterapiei prin iradiere externă (RTRE).

Prin urmare, deși există limitări în extrapolarea la ALSYMPCA a tendinței de creștere a mortalității constatate în ERA-223, precum și dificultăți în concilierea rezultatelor adverse observate în ERA-223 cu rezultatele favorabile din ALSYMPCA, ținând cont de faptul că pacienții din ERA-223 aveau CPRC metastazat într-un stadiu mai puțin avansat, datele disponibile ridică motive de îngrijorare cu privire la utilizarea radiului-223 în liniile de tratament timpurii la pacienții simptomatici.

În ALSYMPCA, pacienții fie urmaseră tratament cu docetaxel, fie nu erau eligibili pentru tratamentul cu docetaxel, nu doreau să li se administreze docetaxel sau docetaxelul nu era disponibil pentru ei din alte motive. În consecință, populația de pacienți netratați anterior cu chimioterapie inclusă în studiul ALSYMPCA nu a fost bine definită, iar mărimea și caracteristicile diferitelor subpopulații nu sunt cunoscute. ERA-223 a fost realizat în exclusivitate pe pacienți netratați anterior cu chimioterapie, ceea ce adaugă un motiv suplimentar de îngrijorare privind tratarea cu radiu-223 a pacienților cu cancer de prostată metastazat netratați anterior cu chimioterapie. După autorizarea radiului-223, pentru pacienții cu cancer de prostată netratați anterior cu chimioterapie, dar tratați cu docetaxel, au fost autorizate abiraterona și enzalutamida, pe baza unor date solide care au

demonstrat beneficii în ceea ce privește supraviețuirea globală. Chimioterapia și, într-o oarecare măsură, abiraterona și enzalutamida sunt capabile să țintească metastazele ganglionare și viscerale. Mecanismul de acțiune al radiului-223 este limitat la mediul osos, însă o proporție semnificativă a bărbaților cu CPRC suferă de afecțiuni ale țesuturilor moi (ganglionar și/sau visceral), unele dintre acestea putând rămâne nedetectate înainte de inițierea tratamentului. În plus, pacienții din studiul ALSYMPCA au prezentat valori mediane relativ mari ale fosfatazei alcaline (FAL, o măsură aproximativă a activității osteoblastice), și anume 211 U/l. Ca exemplu, valoarea FAL mediană a fost evident mai scăzută într-un studiu de fază III care a investigat beneficiile tratamentului cu enzalutamidă la pacienții care urmaseră un tratament cu docetaxel (115 U/l) sau pe ale tratamentului cu abirateronă la pacienții netratați anterior cu chimioterapie (91 U/l). Prin urmare, alte populații de pacienți, inclusiv un grup de pacienți care a urmat un tratament cu docetaxel, nu reproduc neapărat tipul de pacienți înrolați în ALSYMPCA din punct de vedere al extinderii bolii.

În general, PRAC a considerat că Xofigo trebuie utilizat doar în monoterapie sau în asociere cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare metastazat (CPRCm), cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale cunoscute, aflați în progresie după administrarea a cel puțin două linii de terapie sistemică împotriva CPRCm (altele decât terapia cu analogi LHRH) sau neeligibili pentru niciunul din tratamentele sistemice disponibile împotriva CPRCm. Această opinie a fost susținută într-o oarecare măsură de unii experți ai SAG, care au considerat că radiul-223 este o opțiune utilă ca „ultimă linie de tratament” atunci când nu se preferă niciunul din celelalte tratamente disponibile și au recomandat realizarea unui studiu randomizat controlat pe pacienți aflați în progresie după cel puțin două linii anterioare de tratament pentru boală metastazată. PRAC nu a susținut însă restricționarea radiului-223 după a treia linie de tratament, având în vedere problemele de siguranță cunoscute în cazul liniilor succesive de regimuri chimioterapice și deoarece există puține date privind secvențierea terapiilor la această populație de pacienți. În plus, o serie de studii publicate indică apariția unor rezistențe încrucișate între abirateronă și enzalutamidă sau docetaxel, ulterior administrării abirateronei.

Deși majoritatea pacienților din ALSYMPCA primiseră anterior terapie cu docetaxel, nu există date privind utilizarea radiului-223 după mai multe linii de tratament. În plus, rezultatele celor două studii randomizate controlate care au fost finalizate nu sunt consecvente din punctul de vedere al supraviețuirii globale. Prin urmare, în conformitate cu recomandarea unora dintre experții SAG, PRAC a recomandat ca autorizația de punere pe piață pentru Xofigo să fie condiționată de realizarea unui studiu multicentric randomizat, dublu orb, care să caracterizeze suplimentar siguranța și eficacitatea medicamentului, în special riscul de fracturi și riscul de formare a unor metastaze viscerale și ganglionare în cazul indicației restrânse. În plus, pentru a obține date suplimentare în timp util, în conformitate cu recomandarea SAG, PRAC a recomandat de asemenea impunerea unui studiu non-intervențional de siguranță în perioada postautorizare, în vederea caracterizării suplimentare a siguranței medicamentului.

Întrucât setul de date a evoluat în timpul acestei proceduri, este de remarcat că dezechilibrul statistic semnificativ cu privire la mortalitate, observat în cadrul analizei intermediare a ERA-223 la momentul instituirii măsurilor provizorii (RR 1,347; ÎI 95 % [1,047, 1,732] p=0,02), nu a mai fost semnificativ din punct de vedere statistic în analiza ulterioară blocării bazei de date, la 8 iunie 2018 (RR 1,195; ÎI 95 % [0,950, 1,505] p=0,128). Această tendință rămâne însă un motiv de îngrijorare. În plus, au prezentat fracturi aproximativ de trei ori mai mulți pacienți din brațul tratat cu radiu-223 decât din brațul care a primit placebo. Este un fapt cunoscut că abiraterona crește riscul de fracturi, la fel ca prednisonul/prednisolonul, și nu poate fi exclus un efect sinergic al combinației acestor trei substanțe. Din datele observaționale reiese că radiul-223 este utilizat în practica clinică în asociere cu abiraterona (16 % conform datelor provizorii din studiul observațional REASSURE). În concluzie, PRAC a considerat că trebuie menținută contraindicația introdusă la

momentul instituirii măsurilor provizorii privind utilizarea radiului-223 în asociere cu abirateronă și cu prednison/prednisolon.

Deși din punct de vedere al mecanismului abiraterona ar putea avea un efect mai nociv asupra sănătății osoase decât antagoniștii receptorilor de androgen, având în vedere efectele farmacologice cunoscute ale acestei clase de medicamente asupra osului, riscul de fracturi poate fi și mai mare atunci când radiul-223 este asociat cu aceste medicamente. Datele provizorii provenite din REASSURE indică și utilizarea concomitentă cu enzalutamida (22 %). În mod similar, dat fiind că chimioterapia este autorizată pentru tratamentul CPRCm în asociere cu prednisonul/prednisolonul, despre care se știe că afectează negativ oasele, nu poate fi exclus un risc crescut suplimentar. În plus, deși o mică parte din pacienți au primit un antiandrogen de primă generație în faza de tratament cu radiu-223 din studiul ALSYMPCA, în prezent nu există date care să stabilească siguranța și eficacitatea radiului-223 în asociere cu alte terapii antineoplazice în afara analogilor LHRH. De asemenea, PRAC a luat notă de motivele de îngrijorare ale SAG privind asocierea cu orice alte tratamente eficiente (inclusiv cu chimioterapia), considerând că asocierea radiului-223 cu orice alte terapii antineoplazice trebuie evitată, cu excepția cazului în care pot fi determinate beneficiile și riscurile asocierii. S-a admis faptul că și analogii LHRH pot să afecteze osul prin reducerea densității minerale osoase, dar, atunci când sunt puși în balanță, LHRH fac parte din tratamentul standard de aur pentru cancerul de prostată metastazat. Prin urmare, se consideră esențial ca, la pacienții cu CPRCm, nivelurile de testosteron să fie menținute la nivelul asociat castrării. În plus, în ALSYMPCA au fost administrați analogi LHRH la 83,9 % din pacienți în timpul tratamentului cu radiu-223. În concluzie, recomandarea PRAC este de interzicere a asocierii radiului-223 cu alte terapii antineoplazice sistemice, în afara analogilor LHRH.

La majoritatea pacienților care au prezentat o fractură în ERA-223, aceasta s-a produs după ultima doză de radiu-223. Prin urmare, este foarte posibil ca riscul de fracturi asociate cu radiul-223 să se mențină ulterior ultimei injecții și să crească și mai mult la pacienții care primesc ulterior abirateronă sau alte medicamente care pot de asemenea să cauzeze osteoporoză și fracturi. Nu există date clinice care să susțină recomandarea privind o perioadă de eliminare între ultima injecție cu radiu-223 și abirateronă, deși în studiile clinice se recomandă în prezent o perioadă de eliminare de patru săptămâni între radiu-223 și terapia ulterioară. PRAC a luat notă de opinia SAG conform căreia trebuie stabilite perioade de eliminare suficiente, inclusiv pentru terapiile anterioare, pe baza farmacodinamicii și nu doar a farmacocineticii. În absența datelor clinice, PRAC a considerat că profesioniștilor în domeniul sănătății trebuie să li se recomande ca după abirateronă să lase un interval fără tratament de cel puțin 5 zile, pe baza timpilor de înjumătățire prin eliminare, înainte de inițierea tratamentului cu radiu-223 și un interval de cel puțin 30 de zile după ultima doză de radiu-223 înainte de a fi administrat un tratament antineoplazic sistemic ulterior.

Definiția metastazelor osoase ușor simptomatice a evoluat de la momentul realizării ALSYMPCA. Cu toate acestea, dat fiind că există motive de îngrijorare semnificative cu privire la supraviețuirea globală și riscul de fracturi la pacienții asimptomatici din studiul ERA-223 și întrucât nu există date substanțiale provenite din ALSYMPCA sau din alte studii care să indice un beneficiu al radiului-223 la acești pacienți, Xofigo nu este autorizat la această subpopulație, iar raportul beneficiu-risc este considerat negativ. Este de remarcat faptul că o parte din medicii clinicieni ar putea să considere totuși potrivită extrapolarea rezultatelor ALSYMPCA la anumiți pacienți asimptomatici cu metastaze osoase [Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC), St. Gallen, 2015]. În consecință, PRAC a recomandat includerea unei atenționări în informațiile referitoare la medicament, pentru a sublinia faptul că utilizarea Xofigo este contraindicată la această populație de pacienți.

Așa cum s-a menționat mai sus, pacienții cu mai puțin de 6 metastaze osoase au prezentat un risc crescut de fracturi atât în ERA-223, cât și în ALSYMPCA. În plus, în ALSYMPCA nu a putut fi demonstrat un beneficiu al supraviețuirii globale semnificativ din punct de vedere statistic pentru tratament la subgrupurile de pacienți cu mai puțin de 6 metastaze osoase (RR pentru radiu-223

față de placebo 0,901; IÎ 95 % [0,553-1,466]). Mai mult, așa cum s-a observat la momentul acordării autorizației de punere pe piață inițiale, în ALSYMPCA s-a demonstrat un efect mai bun al radiului-223 la pacienții care au avut valoarea FAL totală ≥ 220 U/l, deci la pacienții care aveau activitate osteoblastică crescută și probabil o boală mai avansată. Într-adevăr, nu a putut fi demonstrat un beneficiu al supraviețuirii globale semnificativ din punct de vedere statistic pentru tratament la subgrupul de pacienți cu o valoare FAL totală la momentul inițial < 220 U/l (RR 0,823; IÎ 95 % [0,633-1,068], $p=0,142$). Datele provizorii provenite dintr-un studiu observațional au demonstrat că, dintre pacienții care au utilizat radiu-223 după cel puțin două linii de tratament, 12 % aveau < 6 metastaze osoase, iar valoarea FAL mediană la acest grup era decât cea a populației ALSYMPCA (167 U/l față de 211 U/l). Prin urmare, s-a remarcat că restrângerea indicației nu exclude în mod clar tratamentul pacienților cu metastaze osoase osteoblastice de nivel scăzut. Analizând această posibilitate prin prisma riscului de fracturi nou identificat, a mecanismului de acțiune al radiului-223 și a eficacității scăzute preconizate, PRAC a concluzionat că radiul-223 este contraindicat la pacienții cu un nivel scăzut de metastaze osoase osteoblastice.

Unii din experții SAG au considerat că radiul-223 ar putea fi o opțiune utilă ca monoterapie doar la pacienții cu metastaze osoase extrem de simptomatice. În ALSYMPCA, radiul-223 a prelungit în mod semnificativ supraviețuirea globală în grupul utilizatorilor de medicamente non-opioide (RR = 0,70; IÎ 95 % [0,52-0,93]; $p = 0,013$), însă la momentul inițial existau diferențe în favoarea radiului-223. Întrucât clasificarea severității durerii a evoluat de la realizarea ALSYMPCA, există unele incertitudini legate de definirea adecvată a pacienților clasificați ca ușor simptomatici în datele ALSYMPCA care au fost evaluate. Deși există o suprapunere cu ERA-223 în ceea ce privește populația din studiu definită ca fiind ușor simptomatică, diferențele din punctul de vedere al chimioterapiei anterioare și al asocierii terapeutice folosite în timpul studiului îngreunează extrapolarea rezultatelor negative ale ERA-223 la populația autorizată. PRAC a considerat că, la adulții cu CPRC și metastaze osoase simptomatice ușoare, trebuie să se evalueze cu atenție dacă beneficiul tratamentului depășește riscurile, ținând cont că este foarte posibil ca pentru obținerea unui beneficiu să fie necesară o activitate osteoblastică crescută.

În ERA-223, supraviețuirea globală mediană a fost cu 8,6 luni mai mică în grupul de pacienți care au primit 5 sau 6 doze de radiu-223 decât la cei care au primit 5 sau 6 doze de placebo. În plus, a fost observată o creștere semnificativă statistic a riscului de fracturi asociate cu radiul-223, comparativ cu placebo, la grupul de pacienți care au primit ≥ 5 doze, dar nu s-a obținut o diferență semnificativă statistic în subgrupul care a primit mai puține doze – dimensiunea eșantionului din acest din urmă grup a fost totuși mult mai mică. PRAC a considerat că, deși nu este suficientă pentru a pune sub semnul întrebării raportul beneficiu-risc al dozei stabilite în prezent, ipoteza că dozarea reprezintă unul din factorii care pot să fi contribuit la creșterea riscului de fracturi și a mortalității trebuie investigată în continuare.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a recomandat impunerea unui studiu de biodistribuție drept condiție pentru acordarea autorizației de punere pe piață a Xofigo, în vederea caracterizării suplimentare a corelației dintre extinderea bolii, doză și distribuția radiului-223 în metastazele osoase, față de alte zone în care este afectată sănătatea osoasă (de exemplu, osteoporoză) și față de structura osoasă normală.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv, cu condiția ca Xofigo (diclorură de radiu Ra223) să fie utilizat doar în monoterapie sau în asociere cu un analog LHRH pentru tratamentul adulților cu CPRCm, cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale cunoscute, aflați în progresie după cel puțin două linii anterioare de terapie sistemică pentru CPRCm (altele decât analogii LHRH) sau care nu sunt eligibili pentru niciun tratament sistemic disponibil pentru CPRCm, precum și ca în informațiile referitoare la medicament să fie introduse modificări menite să reducă la minimum riscul de fracturi. În plus, autorizația de punere pe piață trebuie să fie condiționată și de caracterizarea suplimentară a eficacității și siguranței radiului-223,

prin realizarea unui studiu randomizat controlat, a unui studiu de siguranță non-intervențional în perioada postautorizare și a unui studiu de biodistribuție.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, ca urmare a analizării datelor legate de farmacovigilență pentru Xofigo (diclorură de raniu Ra223).
- PRAC a evaluat analizele datelor preliminare din studiul ERA-223, care au indicat o creștere a riscului de fracturi și o tendință de creștere a riscului de mortalitate comparativ cu placebo atunci când tratamentul cu raniu-223 a fost asociat cu tratamentul cu acetat de abirateronă și cu prednison/prednisolon. De asemenea, PRAC a analizat toate celelalte date disponibile, inclusiv datele provenite din studiul clinic ALSYMPCA, care a stat la baza acordării autorizației de punere pe piață inițiale, din perspectiva impactului potențial al rezultatelor studiului ERA-223 asupra raportului beneficiu-risc asociat raniului-223 în cadrul indicației autorizate. PRAC a luat în considerare și opiniile exprimate de grupul științific consultativ în domeniul oncologic.
- PRAC a observat că în cadrul studiului ERA-223 raniu-223 a fost utilizat la pacienți netratați anterior cu chimioterapie, aflați în stadii incipiente ale bolii, existând totuși o suprapunere parțială cu stadiul vizat de indicația autorizată. După analizarea tuturor datelor disponibile, PRAC a concluzionat că raniu-223 este asociat cu un risc crescut de fracturi, atât în timpul tratamentului, cât și timp de câteva luni după finalizarea acestuia.
- PRAC a considerat că rezultatele ERA-223 au adăugat câteva incertitudini la cele existente privind amploarea beneficiului remarcat în ALSYMPCA la momentul acordării autorizației de punere pe piață inițiale, în special la pacienții cu boală în stadiu incipient, precum și privind potențialul raniului-223 de a facilita progresia bolii la nivel non-osos. Prin urmare, PRAC a considerat că sunt necesare măsuri de reducere la minimum a acestor riscuri, inclusiv de prevenire a utilizării medicamentului în condiții similare celor din ERA-223.
- În consecință, PRAC a recomandat ca indicația pentru raniu-223 să fie restrânsă la utilizarea în monoterapie sau în asociere cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH), pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare metastazat (CPRCm), cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale cunoscute, aflați în progresie după administrarea a cel puțin două linii de terapie sistemică împotriva CPRCm (altele decât terapia cu analogi LHRH) sau neeligibili pentru niciun tratament sistemic disponibil împotriva CPRCm. În plus, PRAC a considerat că raniu-223 trebuie să fie contraindicat în asociere cu acetat de abirateronă și cu prednison/prednisolon.
- Mai mult, ținând cont de riscul crescut de fracturi și de posibila creștere a mortalității, PRAC recomandă ca raniu-223 să nu fie utilizat la pacienții care au doar metastaze osoase asimptomatice, și nici în asociere cu alte terapii antineoplazice sistemice active. Înainte și după tratamentul cu raniu-223 se recomandă să existe intervale fără tratament.
- Având în vedere creșterea riscului de fracturi, incertitudinile exprimate și absența dovezilor semnificative că se pot obține beneficiile observate în ALSYMPCA la pacienți cu un nivel scăzut de metastaze osoase osteoblastice, PRAC recomandă ca raniu-223 să nu fie utilizat la acești pacienți, iar la pacienții cu metastaze osoase simptomatice ușoare să se utilizeze raniu-223 doar dacă se preconizează că beneficiile depășesc riscurile.
- Suplimentar, PRAC a considerat că, în vederea reducerii la minimum a riscului de fracturi, profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să evalueze pentru toți pacienții statusul osos și

riscul de fracturi la momentul inițial, înainte de începerea tratamentului cu radiu-223, și să monitorizeze pacienții timp de cel puțin 24 de luni. Trebuie avută în vedere utilizarea bifosfonaților sau a denosumabului. La pacienții cu risc crescut de fracturi, tratamentul cu radiu-223 trebuie inițiat doar dacă se consideră că beneficiile preconizate depășesc riscurile asociate cu tratamentul.

- În fine, PRAC a recomandat ca autorizația de punere pe piață pentru Xofigo să fie condiționată de realizarea unui studiu clinic randomizat controlat, a unui studiu de siguranță non-intervențional în perioada postautorizare și a unui studiu de biodistribuție, astfel încât să se caracterizeze suplimentar siguranța și eficacitatea radiului-223, inclusiv mecanismele responsabile pentru creșterea riscului de fracturi și riscul posibil de creștere a mortalității raportate în ERA-223.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Xofigo (diclorură de radiu Ra223) rămâne favorabil sub rezerva condițiilor convenite pentru autorizația de punere pe piață și ținând cont de modificările convenite care trebuie aduse informațiilor referitoare la medicament.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Xofigo (diclorură de radiu Ra223).

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al Xofigo (diclorură de radiu Ra223) rămâne favorabil sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Xofigo (diclorură de radiu Ra223).