

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

radium Ra223 dichloride

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Analizi ta' data preliminari mhux imnaddfa ta' prova klinika li evalwat Xofigo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone f'pazjenti b'kanċer tal-prostata mhux sintomatiku jew ftit sintomatiku (ERA 223), sabet li l-inċidenzi ta' fratturi u mwiet emergenti ta' trattament kienu miżjudin fil-fergħa ta' trattament (radium-223 dichloride flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone) meta mqabbla mal-fergħa ta' kontroll (placebo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone).

Fid-dawl tas-sinifikat tas-sejbiet tal-prova klinika ERA 223, tqies li għandhom jiġu eżaminati bir-reqqa fil-kuntest tad-data kollha disponibbli relatata ma' radium Ra223 dichloride (inkluż evidenza minn użu mhux awtorizzat li jista' jkollu impatt fuq l-użu awtorizzat) sabiex jiġi evalwat l-impatt potenzjali tagħhom fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xofigo fl-indikazzjoni awtorizzata tat-trattament ta' adulti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni, metastasi sintomatika fl-għadam u l-ebda metastasi vixxerali magħrufa.

Għalhekk fit-30 ta' Novembru 2017, il-KE tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC jevalwa l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xofigo u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhiex tinżamm, tiġi varjata, sospiża jew revokata.

Ir-rakkomandazzjoni attwali hija relatata biss ma' miżuri provviżorji rakkomandati mill-PRAC għal radium Ra223 dichloride abbażi tad-data preliminari disponibbli bħalissa. Dawn il-miżuri provviżorji huma mingħajr preġudizzju għar-riżultat tar-rieżami li għadu għaddej skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Xofigo (radium Ra223 dichloride, ukoll radium-223 hawnhekk) huwa prodott awtorizzat ċentralment indikat għat-trattament ta' adulti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni, metastasi sintomatika tal-għadam u l-ebda metastasi vixxerali magħrufa.

II-PRAC ikkunsidra analizi preliminari tad-data minn studju każwali ta' fażi III b'aktar minn ċentru wieħed (15396 / ERA-223) ikkontrollat bi placebo f'pazjenti li qatt ma ħadu l-kemoterapija qabel, b'kanċer mhux sintomatiku jew ftit sintomatiku tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni b'metastasi fl-għadam (CRPC, castration resistant prostate cancer). II-PRAC ikkunsidra wkoll data mill-prova klinika importanti ALSYMPCA li appoġġjat l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Xofigo, kif ukoll data minn studji oħrajn li saru u li għadhom għaddejjin li saru disponibbli mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

L-effikaċja klinika ta' radium-223 dichloride fl-indikazzjoni awtorizzata ġiet stabbilita waqt l-applikazzjoni inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ibbażata fuq il-valutazzjoni ta' data minn studju wieħed ċentrali ta' fażi III (15245/BC1-06, ALSYMPCA), fejn ġiet osservata kemm sopravivenza globali mtejbja kif ukoll avvenimenti skeletriċi sintomatiċi mdewma.

Ibbażat fuq id-data disponibbli, Studju 15396 juri li f'pazjenti mhux sintomatiċi jew ftit sintomatiċi u li qatt ma ħadu kimoterapija qabel b'CRPC, radium-223 flimkien ma' abiraterone acetate fl-istess fin u prednisolone/prednisone jnaqqas is-sopravivenza totali u jżid ir-riskju ta' ksur meta mqabbel ma'

placebo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone. II-PRAC ikkonkluda li r-riskji osservati x'aktarx li ma kinux dovuti għal preġudizzju.

Filwaqt li l-firxa eżatta ta' użu ta' radium-223 flimkien ma' abiraterone acetate u prednisolone/prednisone fil-prattika klinika mhix magħrufa, data interim minn studju osservatorju (REASSURE) irrapportat li 5% tal-pazjenti kienu kkurati b'din il-kombinazzjoni. Minhabba l-gravità ta' dawn ir-riżultati, il-fatt li kienu osservati f'popolazzjoni ta' pazjenti b'karatteristiċi ta' mard preċedenti iżda parzjalment jikkoinċidu ma' dak deskritt fl-indikazzjoni awtorizzata, u meta wiehed iqis li l-mekkaniżmu wara l-avvenimenti osservati għadu mhux spjegat f'dan l-istadju, il-PRAC ikkunsidra li, bħala miżura provvizorja, l-użu tar-radium-223 flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone għandu jkun kontraindikata. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom ikunu infurmati dwar iż-żieda fl-inċidenza ta' fratturi u mwiet fost pazjenti li kienu qed jirċievu Xofigo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone fi Studju ERA-223, u ta' inċidenza mnaqqsa ta' ksur osservat fiż-żewġ fergħat tat-trattament bl-użu konkorrenti ta' bisfosfonati jew aġenti tas-saħħa tal-għadam denosumab

Filwaqt li f'dan l-istadju mhuwiex eskluż li l-għoti simultanju ta' radium-223 + abiraterone + prednisolone/prednisone huwa kritiku għar-riskji miżjuda sussegwenti ta' fratturi u mewt, ma jistax jiġi eskluż li r-riskji osservati jistgħu japplikaw għal riċetturi tal-androġeni effettivi oħra. Ir-riżultati interim tal-istudju REASSURE jirrappurtaw ukoll użu sinifikanti konkomitanti ma' enzalutamide fil-prattika klinika (22%). Meta wiehed iqis l-għażliet terapewtiċi attwali disponibbli għal pazjenti b'kanċer tal-prostata sintomatiku rezistenti għall-kastrazzjoni b'metastasi fl-għadam, il-PRAC ikkunsidra li bħala miżura provvizorja, fil-fuljett ta' tagħrif għandha tiżdied twissija li s-sigurtà u l-effikaċja ta' Xofigo flimkien ma' antagonisti ta' riċettur ta' androġeni tat-tieni generazzjoni bħal enzalutamide ma ġiex stabbilit.

Dawn ir-rakkomandazzjonijiet għandhom jiġu riflessi fil-fuljett ta' tagħrif u għandhom jiġu kkomunikati lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa permezz ta' ittra dedikata. Dawn il-miżuri se jkomplu jiġu riveduti bħala parti mill-proċedura għaddejja skont l-Artikolu 20.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakoviġilanza, b'mod partikolari rigward il-htieġa għal miżuri provvizorji skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Xofigo (radium Ra223 dichloride) filwaqt li qies ir-raġunijiet stabbiliti fl-Artikoli 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- II-PRAC irreveđa l-analiżi tad-data preliminari ta' Studju ERA 223 li ssuġġerixxa riskju akbar ta' ksur u mortalità meta kura b'radium Ra223 dichloride, meta mqabbla ma' placebo, tinbeda fl-istess ħin ma' abiraterone acetate u ma' kura ta' prednisone/prednisolone. II-PRAC ikkunsidra wkoll data oħra disponibbli, inkluża data oħra mill-prova klinika ALSYMPCA sottomessa b'appoġġ għall-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq, b'rabta mal-impatt potenzjali tar-riżultati tal-Istudju ERA 223 dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju r-riskju tad-radium Ra223 dichloride fl-indikazzjoni awtorizzata tiegħu.
- II-PRAC innota li l-użu tad-radium Ra223 dichloride fl-Istudju ERA 223 kien fi stadji aktar bikrija tal-marda, għalkemm parzjalment jikkoinċidu ma' dak inkluż fl-indikazzjoni awtorizzata. II-PRAC innota wkoll li d-data disponibbli turi li r-radium Ra223 dichloride jintuża sa ċertu punt fil-prattika klinika flimkien ma' anti-androġeni bħal abiraterone u enzalutamide.

- Wara r-reviżjoni tal-analiżi preliminari disponibbli, il-mekkaniżmu sottostanti għar-riskji akbar ta' ksur u mortalità osservati fl-ERA 233, u għalhekk l-impatt potenzjali ta' dawn is-sejbiet fl-indikazzjoni awtorizzata, jibqgħu incerti. Għalhekk u fid-dawl tal-gravità tal-avvenimenti osservati, il-PRAC irrakkomanda emendi provviżorji għall-fuljett ta' tagħrif għal kontraindikazzjoni fl-użu ta' radium Ra223 dichloride flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone u għandu jinforma dwar ir-riżultati tal-Istudju ERA 223.
- Barra minn hekk, fin-nuqqas ta' evidenza definita li r-riżultati osservati kienu speċifiċi għall-kombinazzjoni ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone, il-PRAC qies li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa u l-pazjenti għandhom jiġu mwissija li s-sigurtà u l-effikaċja tad-radium Ra223 dichloride flimkien ma' antagonisti ta' riċetturi ta' androġeni tat-tieni generazzjoni inkluż enzalutamide ma' gewx stabbiliti.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xofigo (radium Ra223 dichloride) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi provviżorji fl-informazzjoni tal-prodott li hemm qbil dwarhom. Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Xofigo (radium Ra223 dichloride).

Din ir-rakkomandazzjoni hija mingħajr preġudizzju għall-konklużjonijiet finali tal-proċedura li għadha għaddejja skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.