

Anexa IV
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Din analizele datelor preliminare brute provenite dintr-un studiu clinic care a evaluat utilizarea Xofigo în asociere cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon la o populație de pacienți cu cancer de prostată asimptomatic sau cu simptomatologie ușoară (studiul ERA 223) a reieșit că incidența fracturilor apărute sub tratament și a deceselor a fost mai mare în brațul de tratament (diclorură de raniu 223 în asociere cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon) comparativ cu brațul de control (placebo în asociere cu acetat de abirateronă și 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 corelate cu utilizarea diclorurii de raniu 223 (inclusiv dovezi provenite din utilizarea în afara indicației aprobate care ar putea avea influență asupra utilizării conform indicației autorizate) în vederea evaluării impactului potențial al acestora asupra raportului beneficiu-risc al Xofigo utilizat conform indicației aprobate pentru tratamentul adulților cu cancer de prostată rezistent la castrare, cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale cunoscute.

Prin urmare, la 30 noiembrie 2017, CE a inițiat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Xofigo și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață pentru acest medicament trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată.

Recomandarea de față se referă doar la măsurile provizorii recomandate de PRAC pentru diclorura de raniu 223, pe baza datelor preliminare disponibile în prezent. Aceste măsuri provizorii nu aduc atingere rezultatului evaluării aflate în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Xofigo (diclorură de raniu Ra223, denumită în acest document și raniu-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 analizat datele preliminare 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 cu simptomatologie ușoară cu metastaze osoase, netratați anterior cu chimioterapie. PRAC a analizat de asemenea datele provenite din studiul clinic pivot ALSYMPCA care a stat la baza acordării autorizației de punere pe piață pentru Xofigo, dar și datele provenite din alte studii încheiate și aflate în derulare care au apărut după acordarea acesteia.

Eficacitatea clinică a diclorurii de raniu 223 în indicația aprobată a fost stabilită în timpul cererii inițiale de punere pe piață pe baza evaluării datelor provenite dintr-un studiu pivot de fază III (15245/BC1-06, ALSYMPCA), în care s-a observat creșterea supraviețuirii generale și un interval mai lung până la producerea evenimentelor simptomatice la nivelul scheletului osos.

Pe baza datelor disponibile, studiul 15396 demonstrează că la pacienții cu CPRC asimptomatic sau cu simptomatologie ușoară netratați anterior cu chimioterapie, tratamentul cu raniu-223 utilizat în asociere cu acetat de abirateronă și prednisolon/prednison determină scăderea supraviețuirii generale și creșterea riscului de fracturi comparativ cu utilizarea placebo în asociere cu acetat de abirateronă și

prednison/prednisolon. PRAC a concluzionat că este puțin probabil ca riscurile observate să fie consecința erorii sistematice.

Deși nu se cunoaște cu precizie amploarea utilizării radiului-223 în asociere cu acetat de abirateronă și prednisolon/prednison în practica clinică, conform datelor intermediare provenite dintr-un studiu observațional (REASSURE), 5% dintre pacienți au fost tratați cu această combinație terapeutică. Având în vedere severitatea acestor rezultate, observarea acestora în cadrul unei populații de pacienți cu caracteristici de boală mai precoce, care se suprapune însă parțial peste cea descrisă în indicația aprobată, și ținând cont de faptul că mecanismul care stă la baza evenimentelor observate este în mare parte neelucidat în momentul de față, PRAC a considerat că, ca măsură provizorie, trebuie contraindicată utilizarea radiului-223 în asociere cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon. Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie informați cu privire la incidența crescută a fracturilor și deceselor în rândul pacienților tratați cu Xofigo în asociere cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon comparativ cu cei tratați cu placebo în asociere cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon în studiul ERA-223, dar și la incidența redusă a fracturilor observată în ambele brațe de tratament în condițiile utilizării concomitente cu agenți pentru sănătatea osoasă, bifosfonați sau denosumab.

Deși în momentul de față se admite faptul că utilizarea concomitentă de radiu-223 + abirateronă + prednisolon/prednison are un rol esențial în creșterea ulterioară a riscului de producere a fracturilor și deceselor, nu se poate exclude nici faptul că riscurile observate ar putea fi asociate altor antagoniști eficienți ai receptorilor pentru androgen. Conform rezultatelor intermediare ale raportului studiului REASSURE, în practica clinică se înregistrează de asemenea o rată semnificativă de tratament concomitent cu enzalutamidă (22%). Având în vedere opțiunile terapeutice disponibile în prezent pentru tratamentul pacienților cu cancer de prostată rezistent la castrare simptomatic care prezintă metastaze osoase, PRAC a considerat că în informațiile referitoare la produs trebuie inclus, ca măsură provizorie, un avertisment conform căruia nu au fost încă stabilite siguranța și eficacitatea tratamentului cu Xofigo în asociere cu antagoniști ai receptorilor pentru androgen de generația a doua, cum ar fi enzalutamida.

Aceste recomandări trebuie să fie incluse în informațiile referitoare la produs și să fie comunicate profesioniștilor din domeniul sănătății prin intermediul unei scrisori redactate în acest scop. Aceste măsuri vor continua să fie evaluate ca parte a procedurii în curs realizate în temeiul articolului 20.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a analizat procedura sub incidența articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pe baza datelor de farmacovigilență, în special în ceea ce privește necesitatea măsurilor provizorii în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Xofigo (diclorură de radiu Ra223) și în temeiul motivelor invocate la articolul 116 din Directiva 2001/83/CE.
- PRAC a evaluat analizele datelor preliminare din studiul ERA 223 care au sugerat existența unui risc crescut de fracturi și mortalitate în condițiile inițierii tratamentului cu diclorură de radiu Ra223, comparativ cu placebo, în combinație cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon. PRAC a evaluat de asemenea alte date disponibile, inclusiv date suplimentare provenite din studiul clinic ALSYMPCA depuse pentru a argumenta acordarea autorizației de punere pe piață inițiale, din perspectiva corelației cu impactul potențial al rezultatelor studiului ERA 223 asupra raportului beneficiu-risc asociat diclorurii de radiu Ra223 în cadrul indicației aprobate.

- PRAC a observat că în cadrul studiului ERA 223 diclorura de radium Ra223 a fost utilizată în stadii mai precoce de boală, existând cu toate acestea o rată parțială de coincidență cu modul de utilizare inclus în indicația aprobată. PRAC a remarcat de asemenea că datele disponibile indică faptul că, în practica clinică, diclorura de radium Ra223 este utilizată într-o anumită măsură în combinație cu agenți anti-androgenici cum ar fi abirateronă și enzalutamidă.
- În urma evaluării analizelor preliminare disponibile, mecanismul subiacent al creșterii riscului de fracturi și mortalitate observat în cadrul studiului ERA 233, și implicit impactul potențial al acestor rezultate în ceea ce privește indicația aprobată, continuă să fie incerte. Având în vedere acest aspect și severitatea evenimentelor observate, PRAC a recomandat efectuarea unor modificări provizorii la informațiile referitoare la produs pentru a contraindica utilizarea diclorurii de radium Ra223 în asocieri cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon și pentru a reflecta rezultatele provenite din studiul ERA 223.
- În plus, în absența unor dovezi clare potrivit cărora rezultatele observate au fost specifice asocierii cu acetat de abirateronă și prednison/prednisolon, PRAC a considerat că profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții trebuie avertizați că siguranța și eficacitatea tratamentului cu diclorură de radium Ra223 în asocieri cu antagoniști ai receptorilor pentru androgen de generația a doua, inclusiv cu enzalutamidă, nu au fost încă stabilite.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Xofigo (diclorură de radium Ra223) rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor provizorii convenite aduse informațiilor referitoare la produs. În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Xofigo (diclorură de radium Ra223).

Această recomandare nu aduce atingere concluziilor finale ale procedurii aflate în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.