

Allegato IV
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

In base alle analisi di dati preliminari grezzi di una sperimentazione clinica per la valutazione di Xofigo (radio Ra 223 dicloruro) in una popolazione di pazienti affetti da carcinoma prostatico asintomatico o lievemente sintomatico (ERA-223) [1], è stato riscontrato che nel braccio di trattamento (radio-223 dicloruro più abiraterone acetato e prednisone/prednisolone) le incidenze di fratture e di decessi emergenti dal trattamento sono aumentate rispetto al braccio di controllo (placebo più abiraterone acetato e prednisone/prednisolone).

Considerata la significatività dei risultati della sperimentazione clinica ERA-223, si è ritenuto opportuno riesaminarli attentamente nel contesto di tutti i dati disponibili relativi a radio-223 dicloruro, al fine di valutarne il potenziale impatto sul rapporto rischi/benefici di Xofigo nell'indicazione autorizzata del trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

Il 30 novembre 2017, a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione europea ha richiesto il parere dell'Agenzia sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Xofigo (radio Ra 223 dicloruro).

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Xofigo (radio-223 dicloruro) è un medicinale autorizzato con procedura centralizzata, indicato per il trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note.

Il PRAC ha esaminato le analisi dei dati ad interim di uno studio multicentrico di fase III randomizzato e controllato con placebo (15396/ERA-223) in pazienti naïve alla chemioterapia affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) asintomatico o lievemente sintomatico con metastasi ossee. Il PRAC ha esaminato anche i dati provenienti dallo studio clinico registrativo di fase III ALSYMPCA (15245/BC1-06), che ha corroborato l'autorizzazione all'immissione in commercio di Xofigo, oltre ai dati di altri studi conclusi e in corso resi disponibili dopo la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'efficacia clinica di radio-223 nell'indicazione autorizzata è stata stabilita durante la domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio sulla base della valutazione dei dati provenienti da uno studio registrativo (ALSYMPCA), che ha riscontrato un miglioramento della sopravvivenza globale e un ritardo nella comparsa di eventi scheletrici sintomatici. Al momento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, sulla base dei dati derivati da tale studio clinico registrativo, gli eventi avversi correlati a radio-223 sono stati ritenuti gestibili e di intensità minore rispetto a quelli associati all'uso di farmaci citostatici, anch'essi impiegati nella popolazione target.

Il PRAC ha osservato che lo studio ERA-223 comprendeva soggetti adulti naïve alla chemioterapia affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, senza metastasi viscerali note, il 46 % dei quali presentava metastasi ossee lievemente sintomatiche. Tali caratteristiche sono coerenti con l'indicazione autorizzata. Sulla base dei dati disponibili non è possibile dimostrare che gli esiti avversi nello studio ERA-223 siano dovuti a un meccanismo specificamente legato all'uso concomitante con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone. In linea con l'esito dell'incontro del gruppo consultivo scientifico (SAG) in materia di oncologia, il PRAC ha perciò ritenuto pertinenti tali risultati per l'indicazione autorizzata.

Considerati tutti i dati disponibili derivati dagli studi clinici e preclinici e dalla letteratura, il PRAC ha concluso che l'uso di radio-223 è associato a un aumento del rischio di frattura durante e dopo il

¹ Studio 15396 (ERA-223); NCT02043678; Studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, di radio-223 dicloruro in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone nel trattamento di soggetti asintomatici o lievemente sintomatici, naïve alla chemioterapia, affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) con metastasi prevalentemente ossee.

trattamento nell'indicazione autorizzata. Questo parere è stato condiviso anche dal SAG. L'entità di questo rischio non è stata pienamente chiarita, dato che in tutti gli studi disponibili, come osservato anche dal SAG, sono state individuate limitazioni significative riguardo alla raccolta di dati relativi alle fratture, tra cui l'assenza di un follow-up sistematico del rischio di frattura e l'assenza di un monitoraggio intensivo dello stato di salute dello scheletro. Resta il fatto che, nello studio ERA-223, tutte le fratture dovevano essere segnalate per un periodo prolungato rispetto allo studio ALSYMPCA e le tomografie computerizzate (CT)/ossee sono state eseguite nelle fasi di trattamento.

Le analisi dei sottogruppi in ERA-223 suggeriscono che l'uso di bifosfonati e di denosumab ("agenti osteoprotettori" [BHA]) riduce il rischio di eventi di "sopravvivenza senza evento scheletrico sintomatico", in particolare fratture patologiche sintomatiche; la riduzione è stata più marcata nel gruppo trattato con radio-223. L'uso di questi medicinali ha altresì ridotto il rischio di tutte le fratture in entrambi i bracci di trattamento, ma non ha eliminato l'aumento del rischio nel gruppo trattato con radio-223 rispetto al braccio placebo. I risultati derivati da modelli di Cox stratificati e modelli di regressione logistica per le fratture, per gli studi ALSYMPCA ed ERA-223, sono relativamente coerenti, indicando che l'utilizzo di BHA è fortemente associato a una riduzione del rischio di frattura e del tempo alla prima frattura nel braccio trattato con radio-223 e nel braccio placebo in ERA-223, ma non nel braccio placebo in ALSYMPCA. Ciò denota che l'impiego di questi medicinali può minimizzare il rischio di frattura associato a radio-223, anche come monoterapia oncologica sistemica.

Nei dati di imaging disponibili, i tipi di fratture più comuni sono state le fratture osteoporotiche e quasi tutti i pazienti che hanno riportato tali fratture presentavano osteoporosi al basale. Il fatto che la maggior parte delle fratture si sia verificata al di fuori delle metastasi è motivo di preoccupazione e indica un sostanziale effetto "off-target" di radio-223 nello studio ERA-223. I dati derivati da uno studio di biodistribuzione hanno evidenziato che, nella maggior parte dei casi, i "punti caldi" dell'accumulo di radio-223 corrispondevano ai depositi tumorali; tuttavia, essi possono corrispondere anche a malattia non maligna, ad es. patologia ossea degenerativa. Si ritiene che Xofigo si accumuli nelle aree ad elevato turnover osseo, come le sedi di malattia ossea degenerativa (osteoporosi) o recente (micro-) frattura, aumentando il rischio di fratture. In analisi multivariate condotte nello studio ERA-223, l'anamnesi positiva per osteoporosi e il ridotto numero di metastasi al basale (< 6 vs ≥ 6) sono stati significativamente associati a un aumento del rischio di frattura nel braccio trattato con radio-223, ma non nel braccio placebo. Inoltre, nello studio ERA-223 i pazienti con meno di 6 metastasi ossee al basale hanno riferito un maggior numero di fratture e un tempo alla prima frattura più breve rispetto ai pazienti con 6 o più metastasi ossee; ciò potrebbe essere in parte spiegato dallo squilibrio al basale nella durata della precedente terapia di deprivazione androgenica. In ALSYMPCA, l'incidenza di fratture nei pazienti con meno di 6 metastasi ossee è stata approssimativamente doppia rispetto al gruppo placebo. Nelle analisi multivariate, il rischio di frattura tendeva ad aumentare nei pazienti con meno di 6 metastasi ossee, rispetto ai pazienti con 6 o più metastasi ossee, nel braccio trattato con radio-223. In conclusione, l'anamnesi positiva per osteoporosi e la minore estensione della malattia al basale sembrano essere fattori concomitanti essenziali per l'insorgenza di fratture e il tempo alla prima frattura nel braccio trattato con radio-223, mentre l'anamnesi positiva per osteoporosi e la presenza di meno di 6 metastasi ossee sono associate a un aumento del rischio di fratture nelle analisi *post-hoc*.

Tenuto conto delle succitate osservazioni, il PRAC ritiene opportuno, prima di iniziare il trattamento con radio-223, valutare lo stato osseo, ad esempio mediante scintigrafia e misurazione della densità minerale ossea, nonché il rischio di frattura al basale per i pazienti, sulla base dei fattori di rischio noti e di quelli individuati in questa procedura (ad esempio, osteoporosi, meno di 6 metastasi ossee, medicinali che aumentano il rischio di frattura e basso indice di massa corporea). Altri fattori, come l'uso concomitante di steroidi, possono aumentare ulteriormente il rischio di frattura. In considerazione del rischio tardivo di fratture osservato, questi due aspetti devono essere attentamente monitorati per almeno 24 mesi dopo l'inizio del trattamento. Inoltre, prima di iniziare o riprendere il trattamento con Xofigo si devono considerare misure preventive, quali l'uso di bifosfonati o denosumab. Inoltre, nei pazienti con elevato

rischio di frattura al basale, deve essere attentamente valutato se il beneficio del trattamento supera il rischio.

Il PRAC ha osservato che, in ERA-223, la percentuale di pazienti deceduti con progressione non ossea (ad esempio, progressione linfonodale o epatica) era notevolmente più elevata nel braccio trattato con radio-223 rispetto al gruppo placebo (14,5 % [57/392] vs 7,4 % [29/394]). Nella popolazione generale è stato osservato anche un aumento del rischio di progressione non ossea radiologica nel gruppo trattato con radio-223, rispetto al gruppo placebo (HR 1,376; IC al 95 % [0,972, 1,948], $p = 0,07$), sollevando il timore che radio-223 possa promuovere le metastasi viscerali e linfonodali. Una tendenza simile è stata rilevata nello studio ALSYMPCA dove, nei pazienti deceduti per carcinoma prostatico, la percentuale di decessi dovuti a metastasi non scheletriche correlate al carcinoma prostatico è risultata più elevata nel braccio trattato con radio-223 rispetto al braccio placebo (38,1 % vs 27,3 %). Il PRAC ha preso atto dei timori sollevati al momento dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio, che segnalavano come l'incidenza di decesso non correlato a carcinoma prostatico nel gruppo trattato con radio-223 fosse inferiore rispetto al gruppo placebo, il che potrebbe indicare uno squilibrio nello stato di salute a favore del gruppo trattato con radio-223. Erano state sollevate anche altre preoccupazioni, quali la mancata dimostrazione di un effetto antitumorale diretto e il potenziale impatto dei medicinali concomitanti, come i bifosfonati. Tuttavia, a differenza di alcuni degli esperti del SAG, il PRAC ha ritenuto che i risultati di ERA-223 non pregiudicassero la validità generale del miglioramento della sopravvivenza globale osservato nello studio ALSYMPCA nel gruppo trattato con radio-223 rispetto al gruppo placebo, e ha osservato che il beneficio in termini di sopravvivenza globale persiste dopo la correzione per i principali fattori di confondimento. Inoltre, anche se non era stato dimostrato un effetto antitumorale diretto, come osservato anche al momento dell'autorizzazione, altri endpoint corroboravano il beneficio di radio-223. Un minore numero di pazienti nel gruppo trattato con radio-223 ha riportato eventi correlati all'apparato scheletrico e il tempo al primo evento correlato all'apparato scheletrico è stato più lungo in misura clinicamente significativa, con una differenza di sei mesi. Tutti gli aspetti dell'endpoint composito di eventi correlati all'apparato scheletrico si riferivano ad aspetti clinicamente pertinenti e vi è stato un effetto benefico coerente in tre dei quattro parametri dell'endpoint composito a favore di radio-223, laddove la radioterapia a fasci esterni (EBRT) rappresentava la componente dominante.

Pertanto, pur in presenza di limitazioni nell'estrapolazione della tendenza a un aumento della mortalità dallo studio ERA-223 ad ALSYMPCA, ma anche di difficoltà nel riconciliare gli esiti avversi osservati in ERA-223 con gli esiti favorevoli rilevati in ALSYMPCA, considerato che nello studio ERA-223 i pazienti presentavano CRPC metastatico meno avanzato, i dati disponibili sollevano timori riguardo all'uso di radio-223 nelle prime linee di terapia per i pazienti sintomatici.

In ALSYMPCA, i pazienti erano stati sottoposti a trattamento con docetaxel, oppure non erano idonei a docetaxel, non erano disposti a ricevere docetaxel o docetaxel non era disponibile per altra ragione. Di conseguenza, la popolazione di pazienti naïve alla chemioterapia inclusa nello studio ALSYMPCA non era ben definita e non si conoscono l'entità e le caratteristiche delle diverse sottopopolazioni. Lo studio ERA-223 è stato condotto esclusivamente in pazienti naïve alla chemioterapia, il che aumenta i timori rispetto al trattamento con radio-223 dei pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico naïve alla chemioterapia. Successivamente all'autorizzazione di radio-223, sono stati autorizzati abiraterone ed enzalutamide per i pazienti affetti da carcinoma prostatico naïve alla chemioterapia e dopo un regime a base di docetaxel, sulla base di dati affidabili che evidenziano un beneficio in termini di sopravvivenza globale (OS). La chemioterapia e, in una certa misura, abiraterone ed enzalutamide sono in grado di prendere come bersaglio le metastasi nodali e viscerali. La modalità d'azione di radio-223 si limita all'ambiente osseo e una percentuale significativa di uomini affetti da CRPC presentano malattia dei tessuti molli (nodali e/o viscerali), che in alcuni casi può non essere rilevata prima dell'inizio del trattamento. Inoltre, la fosfatasi alcalina mediana (ALP, una misura approssimativa di attività osteoblastica) dei pazienti nello studio ALSYMPCA era pari a 211 U/L, un valore relativamente elevato. Ad esempio, l'ALP mediana era notevolmente inferiore in uno studio di fase III che ha analizzato il beneficio del trattamento con enzalutamide in pazienti precedentemente trattati con docetaxel (115 U/L) o

abiraterone in pazienti naïve alla chemioterapia (91 U/L). Pertanto, un'altra popolazione di pazienti comprendente un gruppo di pazienti precedentemente trattati con docetaxel non replica automaticamente il tipo di pazienti arruolati nello studio ALSYMPCA in termini di estensione della malattia.

Nel complesso, il PRAC ha ritenuto che Xofigo dovesse essere utilizzato solo in monoterapia, o in associazione con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH), per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per l'mCRPC (diversa da analoghi dell'LHRH), o non idonei ai trattamenti sistemici per l'mCRPC disponibili. Questa opinione è stata corroborata in una certa misura da alcuni esperti del SAG, che hanno ritenuto radio-223 un'utile opzione di "ultima linea" in assenza di altri trattamenti preferibili a disposizione e hanno raccomandato la conduzione di una sperimentazione controllata randomizzata nei pazienti in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia per malattia metastatica. La limitazione di radio-223 oltre la terza linea di trattamento non è stata tuttavia sostenuta dal PRAC, in considerazione delle note problematiche di sicurezza con le linee successive di regimi chemioterapici e della limitatezza dei dati in merito al sequenziamento della terapia in questa popolazione di pazienti. Inoltre, diversi studi pubblicati indicano resistenze crociate di abiraterone ed enzalutamide o docetaxel nel contesto post-abiraterone.

Anche se la maggior parte dei pazienti in ALSYMPCA aveva ricevuto una precedente terapia a base di docetaxel, mancano i dati relativi all'uso di radio-223 dopo ulteriori linee di trattamento. Inoltre, i risultati delle due sperimentazioni controllate randomizzate concluse non sono coerenti in termini di sopravvivenza globale. Il PRAC, in linea con il parere di alcuni degli esperti del SAG, ha perciò raccomandato l'obbligo, come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio di Xofigo, di condurre uno studio multicentrico in doppio cieco randomizzato al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia, in particolare il rischio di frattura e il rischio di formazione di metastasi viscerali e nodali nei contesti dell'indicazione limitata. Inoltre, al fine di ottenere ulteriori dati in modo tempestivo, in linea con il parere del SAG, il PRAC ha raccomandato anche l'obbligo di condurre uno studio di sicurezza non interventistico dopo l'autorizzazione per caratterizzare ulteriormente la sicurezza.

Considerata l'evoluzione del set di dati durante questa procedura, si sottolinea che lo squilibrio statisticamente significativo in termini di mortalità osservato nell'analisi ad interim di ERA-223 al momento delle misure provvisorie (HR 1,347; IC al 95 % [1,047, 1,732] p = 0,02) non era più statisticamente significativo nell'analisi successiva alla chiusura del database l'8 giugno 2018 (HR 1,195; IC al 95 % [0,950, 1,505] p = 0,128). Questa tendenza è tuttavia ancora motivo di preoccupazione. Inoltre, il numero di pazienti che hanno avuto fratture è stato circa tre volte superiore nei pazienti del braccio trattato con radio-223 rispetto al braccio placebo. Abiraterone è noto per aumentare il rischio di frattura, così come prednisone/prednisolone, e non è possibile escludere un effetto sinergico della tripla associazione. Dati osservazionali hanno riferito che radio-223 è utilizzato nella pratica clinica in associazione con abiraterone (16 % sulla base dei dati ad interim derivati dallo studio osservazionale REASSURE). Nel complesso, il PRAC ha ritenuto che dovesse essere mantenuta la controindicazione, introdotta contestualmente alle misure provvisorie, per l'uso di radio-223 in associazione con abiraterone e prednisone/prednisolone.

Anche se dal punto di vista del meccanismo abiraterone potrebbe potenzialmente avere un effetto più negativo sulla salute ossea rispetto agli antagonisti dei recettori degli androgeni, considerati i noti effetti farmacologici di questa classe sulle ossa, un ulteriore aumento del rischio di fratture può verificarsi anche quando radio-223 è associato a questi medicinali. I dati ad interim dello studio REASSURE indicano anche un uso concomitante con enzalutamide (22 %). Analogamente, poiché la chemioterapia è autorizzata per il trattamento dell'mCRPC in associazione con prednisone/prednisolone, anch'esso noto per gli effetti avversi sulle ossa, non è possibile escludere un ulteriore aumento del rischio. Inoltre, anche se una piccola percentuale di pazienti ha ricevuto antiandrogeni di prima generazione nella fase di trattamento con radio-223 nello studio ALSYMPCA, non vi sono attualmente dati che dimostrino la sicurezza e l'efficacia di radio-223 in associazione con terapie oncologiche diverse dagli analoghi dell'LHRH. Il PRAC

ha altresì preso nota dei timori espressi dal SAG riguardo all'associazione con qualsiasi altro trattamento efficace (inclusa la chemioterapia); pertanto, l'associazione di radio-223 con altre terapie oncologiche deve essere evitata a meno che non sia possibile accertare i benefici e i rischi di tale associazione. È stato riconosciuto che gli analoghi dell'LHRH possono avere inoltre un effetto avverso sulle ossa per via della riduzione della densità minerale ossea; tuttavia, nel complesso, gli LHRH rientrano nel trattamento standard di riferimento per il carcinoma prostatico metastatico. Si ritiene perciò essenziale mantenere i livelli di testosterone a livelli di castrazione nei pazienti affetti da mCRPC. Inoltre, nello studio ALSYMPCA l'83,9 % dei pazienti aveva ricevuto analoghi degli LHRH durante il trattamento con radio-223. In conclusione, il PRAC sconsiglia l'associazione di radio-223 con altre terapie oncologiche sistemiche diverse dagli analoghi degli LHRH.

Per la maggior parte dei pazienti che hanno riportato una frattura nello studio ERA-223, questa si è verificata dopo la dose finale di radio-223. Pertanto, è probabile che il rischio di frattura con radio-223 persista oltre l'ultima iniezione e possa ulteriormente aumentare nei pazienti che ricevono successivamente abiraterone o altri medicinali anch'essi in grado di causare osteoporosi e fratture. Non vi sono dati clinici a sostegno della raccomandazione di un periodo di washout tra l'ultima iniezione di radio-223 e abiraterone, sebbene nelle sperimentazioni cliniche si raccomandi attualmente un periodo di washout di quattro settimane tra radio-223 e la terapia successiva. Il PRAC ha preso atto del parere del SAG riguardo alla necessità di stabilire periodi di washout sufficienti, anche riguardo alle terapie precedenti, basati sulla farmacodinamica e non solo sulla farmacocinetica. In assenza di dati clinici, il PRAC ha ritenuto opportuno consigliare agli operatori sanitari di concedere un intervallo senza trattamento, sulla base delle emivite di eliminazione, di almeno 5 giorni dopo l'interruzione di abiraterone e prima di iniziare il trattamento con radio-223 e di almeno 30 giorni tra l'ultima dose di radio-223 e la somministrazione di un successivo trattamento oncologico sistemico.

La definizione di metastasi ossee lievemente sintomatiche si è evoluta da quando è stato condotto lo studio ALSYMPCA. Tuttavia, considerata la presenza di un timore significativo riguardo alla sopravvivenza globale e al rischio di frattura nei pazienti asintomatici dello studio ERA-223 e l'assenza di dati sostanziali derivati dallo studio ALSYMPCA o da altre sperimentazioni indicanti un beneficio di radio-223 in questi pazienti, Xofigo non è autorizzato in questa sottopopolazione e il rapporto rischi/benefici è considerato negativo. Si precisa che una percentuale di medici può comunque considerare appropriato estrapolare i risultati di ALSYMPCA a determinati pazienti asintomatici con metastasi ossee (St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) del 2015). Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato l'inserimento di un'avvertenza nelle informazioni sul prodotto, per sottolineare che l'uso di Xofigo non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Come osservato in precedenza, i pazienti con meno di 6 metastasi ossee presentavano un maggiore rischio di frattura sia in ERA-223 sia in ALSYMPCA. Inoltre, nello studio ALSYMPCA non è stato possibile dimostrare un beneficio del trattamento statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale nei sottogruppi di pazienti con meno di 6 metastasi ossee (HR per radio-223 rispetto al placebo 0,901; IC al 95 % [0,553 - 1,466]). Come osservato al momento dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio, in ALSYMPCA è stato dimostrato un migliore effetto di radio-223 nei pazienti con ALP totale ≥ 220 U/L e quindi nei pazienti con elevata attività osteoblastica e probabilmente maggiore estensione della malattia. Infatti, non è stato possibile dimostrare un beneficio del trattamento statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale nemmeno nel sottogruppo di pazienti con ALP totale al basale < 220 U/L (HR 0,823; IC al 95 % [0,633 - 1,068], $p = 0,142$). I dati ad interim di uno studio osservazionale hanno dimostrato che, tra i pazienti che hanno utilizzato radio-223 dopo almeno due linee di terapia, il 12 % aveva < 6 metastasi ossee e l'ALP mediana di questo gruppo era inferiore rispetto a quella della popolazione ALSYMPCA (167 U/L rispetto a 211 U/L). Pertanto, si è osservato che l'indicazione limitata non esclude chiaramente il trattamento di pazienti con basso livello di metastasi ossee osteoblastiche. Considerata questa possibilità, alla luce del rischio di frattura di nuova individuazione, del meccanismo d'azione di radio-223 e della minore efficacia prevista, il PRAC ha

concluso che radio-223 non è raccomandato nei pazienti con basso livello di metastasi ossee osteoblastiche.

Alcuni degli esperti del SAG ritenevano che radio-223 potesse essere un'alternativa utile come sola monoterapia nei pazienti con metastasi ossee altamente sintomatiche. Nello studio ALSYMPCA, radio-223 ha prolungato significativamente la sopravvivenza globale nel gruppo che non utilizzava oppioidi (HR = 0,70; IC al 95% [0,52–0,93]; p = 0,013); tuttavia, vi erano differenze al basale a favore di radio-223. Poiché la classificazione della severità del dolore si è evoluta dopo la conduzione dello studio ALSYMPCA, è tuttora incerto se i dati di ALSYMPCA rivisti definiscano in modo adeguato i pazienti classificati come lievemente sintomatici. Pur essendovi una sovrapposizione con ERA nella popolazione di studio definita come lievemente sintomatica, le differenze in termini di chemioterapia precedente e associazione di trattamento durante lo studio rendono difficile estrapolare i risultati negativi di ERA-223 alla popolazione autorizzata. Il PRAC ha ritenuto che, negli adulti affetti da CRPC e con metastasi ossee lievemente sintomatiche, il beneficio del trattamento dovesse essere attentamente valutato rispetto ai rischi, considerato che affinché il trattamento produca un beneficio è probabilmente richiesta un'elevata attività osteoblastica.

Nello studio ERA-223, la sopravvivenza globale mediana era ridotta di 8,6 mesi nel gruppo di pazienti trattati con 5 o 6 dosi di radio-223, rispetto a quelli che avevano ricevuto 5 o 6 dosi di placebo. Inoltre, un aumento statisticamente significativo del rischio di frattura con radio-223 rispetto al placebo è stato osservato nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto ≥ 5 dosi, tuttavia non si sono raggiunte differenze statistiche nel sottogruppo trattato con un numero minore di dosi; le dimensioni del campione in quest'ultimo gruppo erano tuttavia molto minori. Il PRAC ha ritenuto che, pur non contestando il rapporto rischi/benefici della posologia attualmente stabilita, l'ipotesi che la dose sia uno dei fattori che possono avere contribuito all'aumento del rischio di frattura e di mortalità deve essere oggetto di ulteriore indagine.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC ha raccomandato l'obbligo di condurre uno studio di biodistribuzione come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio di Xofigo, al fine di caratterizzare ulteriormente la correlazione tra l'estensione della malattia, la dose e la distribuzione di radio-223 nelle metastasi ossee rispetto alle aree di compromissione ossea (ad es. osteoporosi), rispetto alla struttura ossea normale.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici rimane positivo, a condizione che Xofigo (radio Ra 223 dicloruro) sia utilizzato esclusivamente in monoterapia o in associazione con analoghi degli LHRH, per il trattamento di pazienti adulti affetti da mCRPC, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per l'mCRPC (diverse dagli analoghi degli LHRH), o non idonei ai trattamenti sistemici per l'mCRPC disponibili, e che vengano inserite modifiche nelle informazioni sul prodotto al fine di minimizzare il rischio di frattura. Inoltre, come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio, l'efficacia e la sicurezza di radio-223 devono essere ulteriormente caratterizzate mediante la conduzione di una sperimentazione controllata randomizzata, di uno studio di sicurezza non interventistico dopo l'autorizzazione e di uno studio di biodistribuzione.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che:

- il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante da dati di farmacovigilanza per Xofigo (radio Ra 223 dicloruro);
- il PRAC ha riesaminato le analisi dei dati preliminari dello studio ERA-223, che hanno evidenziato un aumento del rischio di frattura e un tendenziale aumento del rischio di mortalità rispetto al placebo quando il trattamento con radio-223 è stato associato con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone; il PRAC ha considerato anche tutti gli altri dati disponibili, ivi compresi i dati provenienti dallo studio clinico ALSYMPCA presentati a supporto dell'autorizzazione iniziale

all'immissione in commercio, in relazione al potenziale impatto dei risultati dello studio ERA-223 sul rapporto rischi/benefici di radio-223 nell'indicazione autorizzata; il PRAC ha anche considerato i pareri espressi dal gruppo di consulenza scientifica in materia di oncologia;

- il PRAC ha osservato che, nello studio ERA-223, radio-223 è stato utilizzato in pazienti naïve alla chemioterapia nei primi stadi della malattia, benché in parte sovrapponibile a quanto riportato nell'indicazione autorizzata. Considerati tutti i dati disponibili, il PRAC ha concluso che radio-223 è associato a un aumento del rischio di frattura durante il trattamento e per diversi mesi dopo la sua cessazione.
- Il PRAC ha ritenuto che i risultati dello studio ERA-223 rafforzassero le incertezze riguardo all'entità del beneficio osservato nello studio ALSYMPCA al momento dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio, in particolare nei pazienti con un minore carico di malattia, e riguardo alla potenziale promozione della progressione della malattia non ossea da parte di radio-223. Il PRAC ha perciò ritenuto necessarie misure per minimizzare questi rischi, ivi compreso evitare l'uso del medicinale in contesti simili a quelli dello studio ERA-223.
- Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato di limitare l'indicazione di radio-223 all'uso in monoterapia, o in associazione con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH), per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per l'mCRPC (diversa da analoghi dell'LHRH), o non idonei ai trattamenti sistemici per l'mCRPC disponibili. Il PRAC ha altresì ritenuto che radio-223 dovesse essere controindicato in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone.
- Inoltre, considerato il maggiore rischio di frattura e la possibilità di un aumento della mortalità, il PRAC raccomanda di non utilizzare radio-223 in pazienti con sole metastasi ossee asintomatiche o in associazione con altre terapie oncologiche attive sistemiche. Si raccomanda di prevedere intervalli senza trattamento prima e dopo il trattamento con radio-223.
- Visto l'aumento del rischio di frattura, le incertezze emerse e l'assenza di prove significative che dimostrino che i benefici osservati nello studio ALSYMPCA sono applicabili ai pazienti con basso livello di metastasi ossee osteoblastiche, il PRAC raccomanda di non utilizzare radio-223 in questi pazienti e, nei pazienti con metastasi ossee lievemente sintomatiche, di utilizzare radio-223 solo se si prevede che i benefici superino i rischi.
- Inoltre, il PRAC ritiene che, al fine di minimizzare il rischio di frattura, gli operatori sanitari debbano valutare lo stato osseo e il rischio di frattura al basale per tutti i pazienti, prima di iniziare il trattamento con radio-223, e di monitorare i pazienti per almeno 24 mesi. Deve essere considerato l'impiego di bifosfonati o denosumab. Nei pazienti ad alto rischio di frattura, il trattamento con radio-223 deve essere iniziato solo se i benefici attesi si ritengono superare i rischi associati.
- Infine, il PRAC raccomanda l'obbligo, come condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio di Xofigo, di condurre una sperimentazione clinica controllata randomizzata, uno studio di sicurezza non interventistico dopo l'autorizzazione e uno studio di biodistribuzione, al fine di caratterizzare ulteriormente la sicurezza e l'efficacia di radio-223, inclusi i meccanismi responsabili dell'aumento del rischio di frattura, e il possibile rischio di aumento della mortalità segnalato nello studio ERA-223.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Xofigo (radio Ra 223 dicloruro) rimanga favorevole, fatte salve le condizioni concordate per l'autorizzazione all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Xofigo (radio Ra 223 dicloruro).

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusione generale

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici di Xofigo (radio Ra 223 dicloruro) resti favorevole, fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto e alle condizioni.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Xofigo (radio Ra 223 dicloruro).