

## **Anexo IV**

### **Conclusões científicas**

## **Conclusões científicas**

A análise dos dados preliminares não processados de um ensaio clínico de avaliação de Xofigo, utilizado em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona numa população de doentes com carcinoma da próstata assintomático ou ligeiramente sintomático (ERA 223), identificou o aumento da incidência de fraturas e mortes no braço de tratamento (dicloreto de rádio-223 mais acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona) em comparação com o braço de controlo (placebo mais acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona).

Tendo em conta a relevância dos resultados do ensaio clínico ERA 223, considerou-se que eles deveriam ser revistos de forma aprofundada com base em todos os dados disponíveis relacionados com o dicloreto de rádio-223 (incluindo evidências provenientes de utilização não autorizada que possam ter impacto na utilização autorizada), a fim de poder avaliar o seu potencial impacto na relação benefício-risco de Xofigo na indicação autorizada de tratamento de adultos com carcinoma da próstata resistente à castração, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas.

Por conseguinte, em 30 de novembro de 2017, a CE iniciou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC uma avaliação do impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco de Xofigo e a emissão de uma recomendação quanto à manutenção, alteração, suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado deste medicamento.

A recomendação atual diz apenas respeito às medidas provisórias recomendadas pelo PRAC para o dicloreto de rádio-223, com base nos dados preliminares disponíveis neste momento. Estas medidas provisórias não afetam o resultado da análise em curso ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

### **Resumo da avaliação científica pelo PRAC**

Xofigo (dicloreto de rádio Ra223, daqui em diante designado como rádio-223) é um medicamento autorizado a nível central, indicado para o tratamento de adultos com carcinoma da próstata resistente à castração, com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas.

O PRAC teve em consideração a análise dos dados preliminares de um estudo aleatorizado, controlado por placebo, multicêntrico, de fase III (15396/ERA-223) em doentes não tratados previamente com quimioterapia, com carcinoma da próstata resistente à castração (CPRC) assintomático ou ligeiramente sintomático, com metástases ósseas. O PRAC teve também em consideração dados do ensaio clínico pivot ALSYMPCA, que corroboravam a autorização de introdução no mercado de Xofigo, assim como dados de outros estudos concluídos e em curso que ficaram disponíveis após a autorização de introdução no mercado.

A eficácia clínica do dicloreto de rádio-223 na indicação autorizada foi estabelecida durante o pedido inicial de autorização de introdução no mercado, com base na avaliação de dados de um estudo pivot de fase III (15245/BC1-06, ALSYMPCA), no qual foram observados uma melhoria da sobrevivência global e um retardamento dos eventos esqueléticos sintomáticos.

Com base nos dados disponíveis, o Estudo 15396 demonstra que, em doentes com CPRC assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, não tratados previamente com quimioterapia, o rádio-223 utilizado em associação com terapêutica concomitante com acetato de abiraterona e

prednisolona/prednisona, diminui a sobrevivência global e aumenta o risco de fraturas, quando comparado com placebo utilizado em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona. O PRAC concluiu ser improvável que os riscos observados se devessem a um desvio.

Embora não seja conhecido exatamente em que medida é utilizado o rádio-223 em associação com acetato de abiraterona e prednisolona/prednisona na prática clínica, dados provisórios de um estudo observacional (REASSURE) reportaram que 5 % dos doentes eram tratados com esta associação. Tendo em conta a gravidade destes resultados, o facto de eles terem sido observados numa população de doentes com características iniciais da doença, mas parcialmente sobreponíveis às descritas na indicação autorizada, e tendo em consideração que o mecanismo subjacente aos eventos observados continua, em grande medida, por explicar nesta fase, o PRAC considerou que, como medida provisória, a utilização de rádio-223 em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona deverá ser contraindicada. Os profissionais de saúde deverão ser informados do aumento da incidência de fraturas e mortes entre os doentes tratados com Xofigo em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona em comparação com os doentes tratados com placebo em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona no Estudo ERA-223, assim como da incidência reduzida de fraturas observada em ambos os braços de tratamento com a utilização concomitante de fármacos promotores da saúde óssea, como os bifosfonatos ou o denosumab.

Embora nesta fase não se tenha excluído a hipótese de a administração concomitante de rádio-223 + abiraterona + prednisolona/prednisona ser crucial para o aumento do risco subsequente de fraturas e morte, não é possível excluir também que os riscos observados podem ser aplicados a outros antagonistas de recetores de androgénio eficazes. Os resultados provisórios do estudo REASSURE reportam também uma utilização concomitante significativa com enzalutamida na prática clínica (22 %). Considerando as opções terapêuticas atualmente disponíveis para doentes com carcinoma da próstata resistente à castração, sintomático e com metástases ósseas, o PRAC considerou que, como medida provisória, deverá ser incluído na informação do medicamento um aviso que alerte para o facto de não ter sido estabelecida a segurança e a eficácia de Xofigo utilizado em associação com antagonistas dos recetores de androgénio de segunda geração, como a enzalutamida.

Estas recomendações devem ser refletidas na informação do medicamento e comunicadas aos profissionais de saúde através de uma carta própria. Estas medidas serão alvo de revisão adicional no âmbito do procedimento em curso ao abrigo do artigo 20.º.

### **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando que:

- O PRAC considerou o procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância, em particular no que diz respeito à necessidade de medidas provisórias de acordo com o artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, de Xofigo (dicloreto de rádio Ra223), tendo em conta os fundamentos referidos nos artigos 116.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O PRAC reviu as análises dos dados preliminares do Estudo ERA 223, que sugeria o aumento do risco de fratura e mortalidade nos casos em que o tratamento com dicloreto de rádio Ra223 é iniciado em concomitância com o tratamento com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona, em comparação com o placebo. O PRAC teve também em consideração outros dados disponíveis, inclusive outros dados do ensaio clínico ALSYMPCA apresentados para corroborar a autorização de introdução no mercado inicial, relativamente ao potencial impacto dos resultados do Estudo ERA 223 sobre a relação benefício-risco do dicloreto de rádio Ra223 na indicação autorizada.

- O PRAC observou que a utilização de dicloreto de rádio Ra223 no Estudo ERA 223 tinha ocorrido em fases mais iniciais da doença, embora parcialmente sobreponíveis às incluídas na indicação autorizada. O PRAC observou também que os dados disponíveis demonstram que o dicloreto de rádio Ra223 é utilizado, em certa medida, na prática clínica, em associação com antiandrogénios como a abiraterona e a enzalutamida.
- Além da revisão das análises preliminares disponíveis, o mecanismo subjacente ao aumento dos riscos de fratura e mortalidade observados no ERA 223 e, por conseguinte, o potencial impacto destes achados na indicação autorizada, continua incerto. Consequentemente, e tendo em consideração a gravidade dos eventos observados, o PRAC recomendou alterações provisórias à informação do medicamento, mediante as quais é contraindicada a utilização de dicloreto de rádio Ra223 em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona, bem como a disponibilização de informações sobre os resultados do Estudo ERA 223.
- Além disso, na ausência de provas definitivas de que os resultados observados foram específicos da associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona, o PRAC considerou que os profissionais de saúde e os doentes deverão ser alertados para o facto de não terem sido estabelecidas a segurança e a eficácia do dicloreto de rádio Ra223, em associação com antagonistas recetores do androgénio de segunda geração, incluindo enzalutamida.

Tendo em conta o que foi atrás referido, o Comité considera que a relação risco-benefício de Xofigo (dicloreto de rádio Ra223) permanece favorável, sob reserva das alterações provisórias acordadas à informação do medicamento. Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado de Xofigo (dicloreto de rádio Ra223).

Esta recomendação não afeta as conclusões finais do procedimento em curso nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004.