

**Allegato IV**  
**Conclusioni scientifiche**

## **Conclusioni scientifiche**

In base alle analisi di dati preliminari non verificati di una sperimentazione clinica che valuta l'efficacia di Xofigo in associazione con abiraterone acetato e predisone/prednisolone, in una popolazione di pazienti affetti da carcinoma della prostata asintomatico o lievemente sintomatico (ERA 223), è stato riscontrato che nel braccio di trattamento (radio-223 dicloruro associato ad abiraterone acetato e predisone/prednisolone) le incidenze di fratture e di decessi emergenti dal trattamento sono aumentate rispetto al braccio di controllo (placebo associato ad abiraterone acetato e predisone/prednisolone).

Considerando l'importanza dei risultati della sperimentazione clinica ERA 223, si è ritenuto necessario esaminarli accuratamente nel contesto di tutti i dati disponibili relativi a radio-223 dicloruro (ivi comprese le evidenze derivanti dall'uso non autorizzato che potrebbero influire sull'uso autorizzato), al fine di valutare il loro impatto potenziale sul rapporto beneficio/rischio 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 la CE ha quindi avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza, chiedendo al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto beneficio/rischio di Xofigo e di emanare una raccomandazione su mantenimento, variazione, sospensione o revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio di questo prodotto.

La presente raccomandazione riguarda unicamente le misure provvisorie raccomandate dal PRAC per radio-223 dicloruro in base ai dati preliminari disponibili attualmente. Tali misure provvisorie non pregiudicano il risultato della procedura di revisione in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

### **Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC**

Xofigo (radio Ra 223 dicloruro, qui indicato anche come radio-223) è un prodotto 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 di dati preliminari di uno studio multicentrico di fase III randomizzato e controllato con placebo (15396/ERA-223) in pazienti naive alla chemioterapia e affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) asintomatico o lievemente sintomatico con metastasi ossee. Il PRAC ha esaminato anche dati provenienti da uno studio clinico registrativo ALSYMPCA, che ha corroborato l'autorizzazione all'immissione in commercio di Xofigo, oltre a dati di altri studi conclusi e in corso resi disponibili da quando è stata concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio.

L'efficacia clinica di radio-223 dicloruro nell'indicazione autorizzata è stata stabilita durante la domanda di autorizzazione iniziale all'immissione in commercio, in base alla valutazione di dati provenienti da uno studio registrativo di fase III (15245/BC1-06, ALSYMPCA), che ha riscontrato un miglioramento della sopravvivenza globale e un ritardo nella comparsa di eventi scheletrici sintomatici.

Sulla base dei dati disponibili, dallo Studio 15396 emerge che in pazienti naive alla chemioterapia e affetti da CRPC asintomatico o lievemente sintomatico, radio-223 associato all'uso concomitante di abiraterone acetato e prednisolone/prednisone riduce la sopravvivenza globale e aumenta il rischio di fratture rispetto al placebo associato ad abiraterone acetato e prednisone/prednisolone. Il PRAC ha concluso che è improbabile che i rischi osservati siano dovuti a distorsione.

Pur non essendo nota l'estensione esatta dell'uso di radio-223 in combinazione con abiraterone acetato e prednisolone/prednisone nella pratica clinica, dai dati *ad interim* di uno studio osservazionale (REASSURE) risulta che il 5 % dei pazienti è stato trattato con questa combinazione. Data l'importanza di questi risultati, il fatto che siano stati osservati in una popolazione di pazienti con malattia in stadio anteriore, ma fossero in parte sovrapponibili a quanto riportato nell'indicazione autorizzata, e considerando che il meccanismo alla base degli eventi osservati rimane ampiamente inspiegabile in questa fase, il PRAC ha ritenuto necessario controindicare l'uso di radio-223 associato ad abiraterone acetato e prednisone/prednisolone come misura provvisoria. Gli operatori sanitari devono essere informati in merito all'aumento dell'incidenza di fratture e decessi presso pazienti trattati con Xofigo in combinazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo associato ad abiraterone acetato e prednisone/prednisolone nello Studio ERA-223, nonché in merito all'incidenza ridotta di fratture osservata in entrambi i bracci di trattamento con l'uso concomitante di bisfosfonati o agenti osteoprotettori come denosumab.

Benché, in questa fase, non sia escluso che la somministrazione concomitante di radio-223 + abiraterone + prednisolone/prednisone abbia rilevanza critica per quanto riguarda l'aumento dei conseguenti rischi di fratture e di mortalità, non si può escludere neppure che i rischi osservati possano valere anche per altri antagonisti efficaci dei recettori androgeni. I risultati *ad interim* dello studio REASSURE riportano altresì un uso concomitante significativo di enzalutamide nella pratica clinica (22 %). Considerando le attuali opzioni terapeutiche a disposizione dei pazienti affetti da carcinoma prostatico sintomatico resistente alla castrazione con metastasi ossee, il PRAC ha ritenuto che, come misura provvisoria, occorra includere nelle informazioni sul prodotto un'avvertenza per indicare che la sicurezza e l'efficacia di Xofigo in associazione con antagonisti dei recettori androgeni di seconda generazione come enzalutamide non sono state stabilite.

Queste raccomandazioni dovrebbero essere riportate nelle informazioni sul prodotto e comunicate agli operatori sanitari attraverso una specifica lettera. Tali misure saranno ulteriormente esaminate nell'ambito della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20.

### **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 relativi alla farmacovigilanza, in particolare per quanto riguarda la necessità di misure provvisorie a norma dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 per Xofigo (radio Ra 223 dicloruro), tenendo conto dei motivi di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE;
- il PRAC ha rivisto le analisi dei dati preliminari dello Studio ERA 223 in base a cui il trattamento con radio Ra 223 dicloruro, quando viene avviato in concomitanza con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone, comporta un aumento del rischio di frattura e di mortalità rispetto al placebo, e ha esaminato anche altri dati disponibili, ivi compresi ulteriori 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 beneficio/rischio di radio Ra 223 dicloruro nella sua indicazione autorizzata;
- il PRAC ha osservato che, nello Studio ERA 223, radio Ra 223 dicloruro è stato utilizzato nei primi stadi della malattia, benché con esiti in parte sovrapponibili a quanto riportato nell'indicazione autorizzata, e ha altresì osservato che, in base ai dati disponibili, radio Ra 223 dicloruro è utilizzato in una certa misura nella pratica clinica in combinazione con anti-androgeni (per esempio abiraterone ed enzalutamide);

- a seguito dell'esame delle analisi preliminari disponibili, il meccanismo sottostante all'aumento dei rischi di frattura e di mortalità osservati nello Studio ERA 223 e, di conseguenza, il potenziale impatto di questi risultati nell'indicazione autorizzata rimangono incerti. Pertanto, e considerando l'importanza degli eventi osservati, il PRAC ha raccomandato di modificare provvisoriamente le informazioni sul prodotto per controindicare l'uso di radio Ra 223 dicloruro in combinazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone e comunicare i risultati dello Studio ERA 223;
- inoltre, in assenza di evidenze definite che dimostrino che i risultati osservati riguardavano specificamente la combinazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone, il PRAC ha ritenuto che gli operatori sanitari e i pazienti debbano essere avvertiti che la sicurezza e l'efficacia di radio Ra 223 dicloruro in combinazione con antagonisti dei recettori androgeni di seconda generazione (enzalutamide incluso) non sono state stabilite.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto beneficio/rischio di Xofigo (radio Ra 223 dicloruro) rimanga favorevole, fatte salve le 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).

La presente raccomandazione non pregiudica le conclusioni finali della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.