

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Analyser af urensede foreløbige data fra en klinisk undersøgelse af Xofigo (radium Ra223 dichlorid) hos en patientpopulation med asymptomatisk eller mildt symptomatisk prostatakræft (ERA-223 [1]) viste, at incidensen af behandlingsrelaterede frakturer og dødsfald var højere i behandlingsgruppen (radium-223 dichlorid plus abirateronacetat og prednison/prednisolon) end i kontrolgruppen (placebo plus abirateronacetat og prednison/prednisolon).

I lyset af betydningen af fundene i den kliniske ERA-223-undersøgelse blev det vurderet, at de burde gennemgås grundigt i sammenhæng med alle tilgængelige data, der er relateret til radium-223 dichlorid for at vurdere deres eventuelle indvirkning på benefit/risk-forholdet for Xofigo i den godkendte indikation (behandling af voksne med kastrationsresistent prostatakræft med symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser).

Den 30. november 2017 anmodede Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 agenturet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Xofigo (radium Ra223 dichlorid) burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Xofigo (radium-223 dichlorid) er et centralt godkendt lægemiddel, der er indiceret til behandling af voksne med kastrationsresistent prostatakræft med symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser.

PRAC har vurderet analyser af foreløbige data fra en randomiseret, placebokontrolleret fase III-undersøgelse på flere forsøgscentre (15396/ERA-223) hos kemoterapi-naive patienter med asymptomatisk eller mildt symptomatisk kastrationsresistent prostatakræft med knoglemetastaser (CRPC). PRAC har også vurderet data fra den centrale kliniske fase III-undersøgelse ALSYMPCA (15245/BC1-06), der understøttede markedsføringstilladelsen for Xofigo, samt data fra andre afsluttede og igangværende undersøgelser, der er blevet tilgængelige efter markedsføringstilladelsen.

Den kliniske virkning af radium-223 i den godkendte indikation blev påvist i forbindelse med den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse på grundlag af en vurdering af data fra én central undersøgelse (ALSYMPCA), hvori der blev observeret en forbedret samlet overlevelse og forsinkede symptomatiske knoglehændelser. På tidspunktet for markedsføringstilladelse blev det ud fra dataene fra den centrale kliniske undersøgelse vurderet, at radium-223-relaterede bivirkninger var håndterbare og af lavere sværhedsgrad end bivirkningerne ved cytostatisk lægemidler, der også blev anvendt i målpopulationen.

PRAC bemærkede, at ERA-223 omfattede kemoterapi-naive voksne med kastrationsresistent prostatakræft uden kendte viscerale metastaser, hvor 46 % havde mildt symptomatiske knoglemetastaser. Disse karakteristika er konsistente med den godkendte indikation. Ud fra de tilgængelige data kan det ikke påvises, at de uønskede hændelser i ERA-223 skyldes en mekanisme, der er specifik for den samtidige anvendelse af abirateronacetat og prednison/prednisolon. I overensstemmelse med konklusionen fra mødet i den videnskabelige rådgivende gruppe for onkologi vurderer PRAC derfor, at disse fund er relevante for den godkendte indikation.

På grundlag af de tilgængelige data fra kliniske studier, prækliniske studier og litteraturen vurderer PRAC, at anvendelse af radium-223 er forbundet med en øget risiko for frakturer under og efter behandling i den godkendte indikation. Den videnskabelige rådgivende gruppe var også af denne opfattelse. Det er

¹ Studie 15396 (ERA-223), NCT02043678, en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-undersøgelse af radium-223 dichlorid i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon til behandling af kemoterapi-naive patienter med asymptomatisk eller mildt symptomatisk, hovedsageligt knoglemetastatisk, kastrationsresistent prostatakræft (CRPC)

dog ikke helt klarlagt, hvor stor denne risiko er – som den videnskabelige rådgivende gruppe også bemærker – da man i de tilgængelige studier har konstateret meget begrænset indsamling af data om frakturer samt manglende systematisk opfølgning på risikoen for frakturer og manglende intensiv overvågning af knoglesundheden. Alle frakturer i ERA-223 skulle indberettes for en længere periode end i ALSYMPCA, idet der blev udført knogle-CT-scanning i behandlingsfasen.

Delgruppeanalyser i ERA-223 viste, at anvendelse af bisfosfonater og denosumab ('knoglestyrkende midler') reducerede risikoen for "symptomatiske knoglehændelser", navnlig symptomatiske patologiske frakturer. Reduktionen var mest udtalt i radium-223-gruppen. Anvendelse af disse midler reducerede også risikoen for alle typer frakturer i begge behandlingsgrupper, men eliminerede ikke den øgede risiko i radium-223-gruppen sammenholdt med placebo-gruppen. Resultater fra stratificerede Cox-modeller og logistiske regressionsmodeller for frakturer for ALSYMPCA og ERA-223 er relativt konsistente og viser, at anvendelse af knoglestyrkende midler i høj grad er forbundet med reduceret risiko for frakturer og tid til første fraktur i radium-223-gruppen og placebo-gruppen i ERA-223, men ikke i placebo-gruppen i ALSYMPCA. Det viser, at anvendelse af disse lægemidler kan minimere risikoen for fakturer relateret til radium-223, herunder som enkelt systemisk kræftbehandling.

I henhold til de tilgængelige billeddata var den hyppigste type frakturer osteoporotiske frakturer, og næsten alle patienter med disse frakturer havde osteoporose ved *baseline*. Det forhold, at størstedelen af frakturerne ikke skete i nærheden af metastaser, er bekymrende og peger på en betydelig *off-target*-effekt af radium-223 i ERA-223. Data fra et biodistributionsstudie viste, at *hot spots* af radium-223-akkumulation i de fleste tilfælde svarede til aflejringer i tumorer, men de kan også svare til ikke-malign sygdom, f.eks. degenerativ knoglesygdom. Xofigo menes at akkumulere på steder med høj knogleomsætning, herunder steder med degenerativ knoglesygdom (osteoporose) eller nylige (mikro-)frakturer, så risikoen for frakturer øges. I multivariat-analyser i ERA-223 var osteoporose i anamnesen og et mindre antal metastaser ved *baseline* (< 6 vs. ≥ 6) i betydelig grad forbundet med øget risiko for frakturer i radium-223-gruppen, men ikke i placebo-gruppen. I ERA-223 fik patienter med mindre end 6 knoglemetastaser ved *baseline* desuden flere frakturer og havde kortere tid til første fraktur sammenholdt med dem, der havde 6 knoglemetastaser eller derover. Dette kan muligvis delvist forklares med en ubalance ved *baseline*, hvad angår længden af tidligere androgen deprivationsterapi. I ALSYMPCA var forekomsten af frakturer hos patienter med mindre end 6 knoglemetastaser ca. to gange større sammenholdt med placebo-gruppen. I multivariat-analyser var risikoen for frakturer som regel øget hos patienter med mindre end 6 knoglemetastaser sammenholdt med patienter med 6 knoglemetastaser eller derover i radium-223-gruppen. Osteoporose i anamnesen og mindre udbredt sygdom ved *baseline* synes således at være afgørende faktorer for forekomst af frakturer og tid til første fraktur i radium-223-gruppen, idet både osteoporose i anamnesen og mindre end 6 knoglemetastaser er forbundet med en øget risiko for frakturer i *post-hoc*-analyser.

På baggrund af ovennævnte observationer vurderer PRAC, at der inden start af radium-223-behandling bør ske vurdering af patientens knoglestatus, f.eks. ved scintigrafi og måling af knogleminiraltæthed, og patientens *baseline*-risiko for frakturer baseret på kendte risikofaktorer og risikofaktorer, der er identificeret i denne procedure (f.eks. osteoporose, mindre end 6 knoglemetastaser, lægemidler, der øger risikoen for frakturer, og lavt BMI). Andre faktorer som f.eks. samtidig brug af steroider kan øge risikoen for frakturer yderligere. Med den forsinkede risiko for frakturer, der er observeret, bør disse to forhold overvåges tæt i mindst 24 måneder efter behandlingsstart. Derudover bør forebyggende behandling med f.eks. bisfosfonater eller denosumab overvejes inden påbegyndelse eller genoptagelse af behandling med Xofigo. Hos patienter med høj *baseline*-risiko for frakturer bør fordelene ved behandlingen endvidere opvejes nøje mod risikoen.

PRAC bemærkede, at andelen af patienter i ERA-223, der døde med progression andre steder end i knoglerne (f.eks. progression i lymfeknuder eller lever), var betydeligt højere i radium-223-gruppen end i placebo-gruppen (14,5 % (57/392) vs. 7,4 % (29/394)). I den samlede population sås også en øget risiko for radiologisk progression andre steder end i knoglerne i radium-223-gruppen sammenholdt med placebo-gruppen (HR 1,376; 95 %-KI (0,972-1,948), p = 0,07). Det giver anledning til mistanke om, at

radium-223 fremmer viscerale metastaser og lymfeknudemetastaser. Der sås en tilsvarende tendens i ALSYMPCA; blandt de patienter, der døde som følge af deres prostatakræft, var andelen af dødsfald, som skyldtes prostatakræft-relaterede metastaser andre steder end i knoglerne, højere i radium-223-gruppen end i placebo-gruppen (38,1 % vs. 27,3 %). PRAC henviste til bekymringerne på tidspunktet for den oprindelige markedsføringstilladelse over, at forekomsten af dødsfald, der ikke var relateret til prostatakræft i radium-223-gruppen, var lavere end i placebo-gruppen, hvilket kunne pege på en ubalance i helbredstilstand i radium-223-gruppens favør. Der har også været andre bekymringer, f.eks. over manglende påvisning af direkte antitumor-effekt og over potentiel indvirkning af samtidige lægemidler (f.eks. bisfosfonater). Til forskel fra nogle af eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe vurderede PRAC imidlertid ikke, at resultaterne af ERA-223 påvirkede den overordnede validitet, hvad angår den forbedrede samlede overlevelse, der sås i ALSYMPCA i radium-223-gruppen sammenholdt med placebo-gruppen, og bemærkede, at fordelene, hvad angår samlet overlevelse, stadig gjaldt efter justering for væsentlige confoundere. Selvom der ikke er påvist nogen direkte antitumor-effekt, som det også blev bemærket på tidspunktet for godkendelse, understøttede andre endepunkter tillige fordelene ved radium-223. Færre patienter i radium-223-gruppen oplevede knoglerelaterede hændelser, og tiden til første knoglerelaterede hændelse var klinisk signifikant længere (forskul på seks måneder). Alle aspekter af det sammensatte endepunkt 'knoglerelaterede hændelser' omfattede klinisk relevante elementer, og der sås en konsistent gavnlige effekt, hvad angår tre ud af fire parametre for det sammensatte endepunkt i radium-223's favør, med ekstern stråleterapi som den dominerende komponent.

I betragtning af, at patienterne i ERA-223 havde mindre fremskreden metastatisk kastrationsresistent prostatakræft, kan tendensen mod øget mortalitet kun ekstrapoleres i begrænset omfang fra ERA-223 til ALSYMPCA, idet det er vanskeligt at afstemme de negative resultater i ERA-223 med de positive resultater i ALSYMPCA. De tilgængelige data giver derfor anledning til bekymring, hvad angår anvendelse af radium-223 i tidlige behandlingslinjer hos symptomatiske patienter.

I ALSYMPCA havde patienterne enten allerede fået docetaxel, var uegnede til docetaxel, ønskede ikke at få docetaxel eller kunne ikke få docetaxel af andre grunde. Den kemoterapi-naive patientpopulation, der var inkluderet i ALSYMPCA-studiet, var således ikke tydeligt defineret, og de forskellige delpopulationers omfang og karakteristika kendes ikke. ERA-223 omfattede kun kemoterapi-naive patienter, hvilket gør det endnu mere problematisk at give radium-223-behandling til kemoterapi-naive patienter med metastatisk prostatakræft. Siden godkendelsen af radium-223 er abirateron og enzalutamid blevet godkendt til behandling af kemoterapi-naive og docetaxel-erfarne prostatakræftpatienter baseret på solide data, der viser en fordel, hvad angår samlet overlevelse. Kemoterapi samt i et vist omfang abirateron og enzalutamid kan rettes mod lymfeknudemetastaser og viscerale metastaser. Radium-223's virkefelt er begrænset til knoglerne, og en betydelig andel af de mænd, der har kastrationsresistent prostatakræft, har sygdomme i det bløde væv (lymfeknuder og/eller indre organer), hvoraf nogle kan være uopdagede inden behandlingsstart. Derudover var median basisk fosfatase (ALP, et omtrentligt mål for osteoblastaktivitet) hos patienter i ALSYMPCA-studiet 211 E/l, hvilket er relativt højt. Median ALP var f.eks. betydeligt lavere i et fase III-studie, der undersøgte fordelene ved anvendelse af enzalutamid hos docetaxel-erfarne patienter (115 E/l) og abirateron hos kemoterapi-naive patienter (91 E/l). En anden patientpopulation med en gruppe docetaxel-erfarne patienter afspejler derfor ikke automatisk den type patienter, der er omfattet af ALSYMPCA, hvad angår sygdommens udbredelse.

PRAC vurderer samlet set, at Xofigo kun bør anvendes som monoterapi eller i kombination med en GnRH-analog (gonadotropinfrigørende hormon) til behandling af voksne patienter, der har metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC) med symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser, hvor der ses progression efter mindst to tidligere linjer systemisk behandling af mCRPC (gælder ikke GnRH-analoger), eller som ikke er egnede til andre tilgængelige systemiske mCRPC-behandlinger. Dette synspunkt blev i et vist omfang støttet af nogle af eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe, der ser radium-223 som en nyttig 'sidstelinje'-mulighed, når andre tilgængelige behandlinger ikke foretrækkes, og som anbefaler gennemførelse af et randomiseret, kontrolleret studie af

patienter med sygdomsprogression efter mindst to tidligere terapilinjer til behandling af metastatisk sygdom. Begrænsning af radium-223 i forhold til tredjelinje-behandling blev dog ikke understøttet af PRAC i lyset af de kendte sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved efterfølgende kemoterapi-linjer, og da der kun foreligger begrænsede data om flere på hinanden følgende terapier i denne patientpopulation. Desuden viser en række publicerede studier krydsresistens mellem abirateron og enzalutamid eller docetaxel hos abirateron-erfarne patienter.

Størstedelen af patienterne i ALSYMPCA havde tidligere fået docetaxel, men der mangler data om anvendelse af radium-223 efter yderligere behandlingslinjer. Desuden er resultaterne af de to randomiserede, kontrollerede studier ikke konsistente med hensyn til samlet overlevelse. I overensstemmelse med holdningen hos nogle af eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe anbefaler PRAC derfor, at der som betingelse for markedsføringstilladelsen for Xofigo gennemføres et randomiseret, dobbeltblindet multicenterstudie til yderligere vurdering af sikkerhed og virkning, navnlig hvad angår risikoen for frakturer og risikoen for dannelse af metastaser i organer og lymfeknuder inden for rammerne af den begrænsede indikation. For med rettidig omhu at indhente flere data, jf. holdningen i den videnskabelige rådgivende gruppe, anbefaler PRAC derudover, at der stilles krav om gennemførelse af et ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter markedsføringen til yderligere vurdering af sikkerheden.

I løbet af denne procedure er datasættet blevet større, og det bemærkes, at den statistisk signifikante ubalance med hensyn til mortalitet i ERA-223-interimanalysen på tidspunktet for de foreløbige foranstaltninger (HR 1,347; 95 %-KI [1,047-1,732] $p = 0,02$) ikke længere var statistisk signifikant i analysen efter låsning af databasen den 8. juni 2018 (HR 1,195; 95 %-KI [0,950-1,505] $p = 0,128$). Denne tendens er imidlertid stadig bekymrende. Desuden var der ca. tre gange så mange patienter i radium-223-gruppen som i placebo-gruppen, der oplevede frakturer. Man ved, at abirateron, ligesom prednison/prednisolon, øger risikoen for frakturer, og en synergistisk effekt af trestofskombinationen kan ikke udelukkes. I henhold til observationsdata anvendes radium-223 i klinisk praksis i kombination med abirateron (16 % i henhold til interimdata fra observationsstudiet REASSURE). Samlet set vurderer PRAC, at den kontraindikation, der blev indført på tidspunktet for de foreløbige foranstaltninger, hvad angår anvendelse af radium-223 i kombination med abirateron og prednison/prednisolon, bør fastholdes.

Hvad angår mekanisme, kan abirateron potentielt have en mere negativ effekt på knoglesundheden end androgenreceptor-antagonister i betragtning af denne lægemiddelklassens kendte farmakologiske indvirkning på knoglerne, og en yderligere øget risiko for frakturer kan også ses, når radium-223 kombineres med disse lægemidler. Interimdataene fra REASSURE indikerer også samtidig anvendelse af enzalutamid (22 %). Da kemoterapi er godkendt til behandling af mCPRC i kombination med prednison/prednisolon, der også har negativ effekt på knoglerne, kan en yderligere øget risiko ikke udelukkes. En lille andel af patienterne fik et 1.-generations anti-androgen i radium-223-behandlingsfasen i ALSYMPCA, men der foreligger aktuelt ingen data, der klarlægger sikkerheden og virkningen ved radium-223 i kombination med andre kræftlægemidler end GnRH-analoger. PRAC bemærkede også den videnskabelige rådgivende gruppes bekymringer, hvad angår kombination med andre effektive behandlinger (herunder kemoterapi), og kombination af radium-223 og andre kræftlægemidler bør undgås, medmindre fordele og risici ved kombinationen kan klarlægges. Det anerkendtes, at GnRH-analoger også kan have negativ knogleeffekt ved at reducere knoglemineraltætheden, men GnRH-analoger betragtes alligevel som en del af den gyldne standardbehandling ved metastatisk prostatakræft. Det anses derfor for at være yderst vigtigt, at testosteron-koncentrationen holdes på kastrationsniveau hos patienter med mCRPC. I ALSYMPCA fik 83,9 % af patienterne desuden GnRH-analoger under behandlingen med radium-223. PRAC fraråder således, at radium-223 kombineres med andre systemiske kræftlægemidler end GnRH-analoger.

For de fleste af de patienter, der oplevede en fraktur i ERA-223, skete dette efter deres sidste dosis radium-223. Det er derfor sandsynligt, at risikoen for frakturer ved anvendelse af radium-223 vedvarer ud over den sidste injektion og kan øges yderligere hos patienter, der efterfølgende får abirateron eller andre lægemidler, som også kan forårsage osteoporose og frakturer. Der er ingen kliniske data, der understøtter en anbefaling om en udvaskningsperiode mellem den sidste injektion af radium-223 og

abirateron, selvom man i kliniske studier aktuelt anbefaler en 4-ugers udvaskningsperiode mellem radium-223 og efterfølgende behandling. PRAC anerkender den videnskabelige rådgivende gruppes holdning om, at tilstrækkelige udvaskningsperioder, herunder for tidligere terapier, bør fastsættes ud fra både farmakodynamik og farmakokinetik. På grund af manglende kliniske data vurderer PRAC, at lægerne bør rådes til at indføre en behandlingsfri pause (baseret på eliminationshalveringstid) på mindst 5 dage efter abirateron inden behandlingsstart af radium-223 og i mindst 30 dage efter den sidste dosis radium-223, før et efterfølgende systemisk kræftlægemiddel administreres.

Definitionen af mildt symptomatiske knoglemetastaser har udviklet sig, siden ALSYMPCA blev gennemført. Da der er væsentlige bekymringer, hvad angår samlet overlevelse og risiko for frakturer hos asymptomatiske patienter fra ERA-223-studiet, og da ingen væsentlige data fra ALSYMPCA eller andre studier peger på en fordel ved radium-223 hos disse patienter, er Xofigo imidlertid ikke godkendt til denne delpopulation (benefit/risk-forholdet vurderes at være negativt). Det bemærkes, at en andel af klinikerne alligevel kan finde det relevant at ekstrapolere resultaterne af ALSYMPCA til visse asymptomatiske patienter med knoglemetastaser (St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) i 2015). PRAC anbefaler derfor at indføre en advarsel i produktinformationen for at understrege, at anvendelse af Xofigo ikke anbefales hos denne patientpopulation.

Som anført ovenfor havde patienter med under 6 knoglemetastaser en øget risiko for frakturer i både ERA-223 og i ALSYMPCA. Desuden kunne der i ALSYMPCA, hvad angår samlet overlevelse, ikke påvises en statistisk signifikant fordel i delgrupperne af patienter med under 6 knoglemetastaser (HR for radium-223 ift. placebo 0,901; 95 %-KI [0,553-1,466]). Som bemærket på tidspunktet for den oprindelige markedsføringstilladelse blev der derudover påvist en bedre radium-223-effekt i ALSYMPCA hos patienter med total ALP ≥ 220 E/l og dermed hos patienter, der havde høj osteoblastaktivitet og sandsynligvis større sygdomsudbredelse. Der kunne således heller ikke påvises en statistisk signifikant fordel, hvad angår samlet overlevelse, i delgruppen af patienter med total *baseline*-ALP < 220 E/l (HR 0,823; 95 %-KI [0,633-1,068], $p = 0,142$). Interimdata fra et observationsstudie viste, at der blandt patienter, der fik radium-223 efter mindst to behandlingslinjer, var 12 %, som havde < 6 knoglemetastaser, og at den mediane ALP i denne gruppe var lavere end i ALSYMPCA-populationen (167 E/l sammenholdt med 211 E/l). Det blev derfor bemærket, at den begrænsede indikation ikke tydeligt udelukker behandling af patienter med et lavt antal osteoblastiske knoglemetastaser. I betragtning af denne mulighed, den nylig identificerede risiko for frakturer, radium-223's virkningsmekanisme og den lavere forventede effekt konkluderede PRAC, at radium-223 ikke bør anbefales hos patienter med et lavt antal osteoblastiske knoglemetastaser.

Nogle af eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe var af den opfattelse, at radium-223 kunne være et nyttigt valg som monoterapi alene hos patienter med svært symptomatiske knoglemetastaser. I ALSYMPCA forlængede radium-223 den samlede overlevelse signifikant i gruppen af ikke-opioid-brugere (HR = 0,70; 95 %-KI [0,52-0,93]; $p = 0,013$), men der var *baseline*-forskelle i radium-223's favør. Da klassificeringen af smertesværhedsgraden har udviklet sig siden gennemførelsen af ALSYMPCA, var der en vis usikkerhed om, hvorvidt de gennemgåede ALSYMPCA-data giver en relevant definition af patienter, der klassificeres som mildt symptomatiske. Der er et overlap med ERA-223 i den forsøgspopulation, der defineres som mildt symptomatisk, men forskelle med hensyn til tidligere kemoterapi og behandlingskombination under studiet gør det vanskeligt at ekstrapolere de negative resultater fra ERA-223 til den godkendte population. PRAC vurderer, at fordelene hos voksne med kastrationsresistent prostatakræft og mildt symptomatiske knoglemetastaser bør vurderes omhyggeligt, så man er sikker på, at de opvejer risiciene, idet høj osteoblastaktivitet sandsynligvis er en forudsætning for at have gavn af behandlingen.

I ERA-223 var den mediane samlede overlevelse reduceret med 8,6 måneder hos de patienter, der fik 5 eller 6 doser radium-223, sammenholdt med dem, der fik 5 eller 6 doser placebo. Desuden sås en statistisk signifikant stigning i risiko for frakturer ved anvendelse af radium-223 sammenholdt med placebo i den delgruppe af patienter, der fik ≥ 5 doser, men der sås ingen statistiske forskelle i den delgruppe, der fik færre doser; prøvestørrelsen i sidstnævnte gruppe var imidlertid meget mindre. PRAC

vurderer, at mens der ikke er grund til at sætte spørgsmålstejn ved benefit/risk-forholdet af den aktuelt fastsatte dosering, bør hypotesen om, at dosen er en af de faktorer, der kan have bidraget til den øgede risiko for frakturer og mortalitet, undersøges nærmere.

På baggrund af ovenstående anbefaler PRAC, at der stilles krav om at gennemføre et biodistributionstudie som en betingelse for markedsføringstilladelsen for Xofigo for yderligere at beskrive korrelationen mellem sygdommens udbredelse, dosering og distribution af radium-223, hvad angår knoglemetastaser versus steder med nedsat knoglesundhed (f.eks. osteoporose) versus normal knoglestruktur.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet stadig er positivt, forudsat at Xofigo (radium Ra223-dichlorid) kun anvendes som monoterapi eller i kombination med en GnRH-analog til behandling af voksne patienter, der har mCRPC med symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser, hvor der ses progression efter mindst to tidligere linjer af systemisk mCRPC-behandling (gælder ikke GnRH-analoger), eller som ikke er egnede til de tilgængelige systemiske mCRPC-behandlinger, og forudsat at relevante ændringer indføres i produktinformationen for at minimere risikoen for frakturer. Som en betingelse for markedsføringstilladelsen skal radium-223's sikkerhed og virkning desuden beskrives nærmere ved at gennemføre et randomiseret, kontrolleret studie, et ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter markedsføringen og et biodistributionsstudie.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC har behandlet sagen, jf. artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for Xofigo (radium Ra223 dichlorid).
- PRAC gennemgik analyserne af de foreløbige data fra ERA-223-undersøgelsen, der viste en øget risiko for frakturer og en tendens til øget risiko for dødsfald (sammenholdt med placebo), når radium-223 blev kombineret med abirateronacetat og prednison/prednisolon. PRAC vurderede også alle andre tilgængelige data, herunder data fra den kliniske ALSYMPCA-undersøgelse, der understøttede den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse, hvad angår den mulige betydning, som resultaterne af ERA-223-undersøgelsen kunne have på benefit/risk-forholdet for radium-223 i den godkendte indikation. PRAC har også taget hensyn til udtalelserne fra den videnskabelige rådgivende gruppe for onkologi.
- PRAC bemærkede, at anvendelsen af radium-223 i ERA-223 fandt sted hos kemoterapi-naive patienter i tidligere stadier af sygdommen, selvom der var delvist overlap i forhold til den godkendte indikation. På baggrund af alle tilgængelige data konkluderede PRAC, at radium-223 er forbundet med en øget risiko for frakturer under behandlingen og i flere måneder efter endt behandling.
- PRAC vurderer, at resultaterne fra ERA-223 har øget usikkerheden omkring de fordele, der sås i ALSYMPCA på tidspunktet for den oprindelige markedsføringstilladelse, navnlig hos patienter med mindre sygdomsbyrde, samt med hensyn til radium-223's potentiale til at fremme sygdomsprogression andre steder end i knoglerne. PRAC vurderer således, at det er nødvendigt med foranstaltninger til minimering af disse risici, idet det bl.a. bør sikres, at lægemidlet ikke anvendes i situationer, der minder om situationen i ERA-223.
- PRAC anbefaler derfor, at indikationen for radium-223 begrænses til anvendelse som monoterapi eller i kombination med en GnRH-analog (gonadotropinfrigørende hormon) til behandling af voksne patienter, der har metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC) med symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser, hvor der ses progression efter mindst to tidligere linjer systemisk behandling af mCRPC (gælder ikke GnRH-analoger), eller som ikke er egnede til andre tilgængelige systemiske mCRPC-behandlinger. PRAC vurderer endvidere, at radium-223 bør være kontraindiceret i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon.

- I betragtning af den øgede risiko for frakturer og muligheden for øget mortalitet anbefaler PRAC desuden, at radium-223 dels ikke anvendes hos patienter, der kun har asymptomatiske knoglemetastaser, og dels ikke anvendes i kombination med andre aktive systemiske kræftmidler. Behandlingsfri pauser før og efter behandling med radium-223 anbefales.
- I lyset af den øgede risiko for frakturer, den ovenfor omtalte øgede usikkerhed og manglende signifikant evidens for, at de fordele, der sås i ALSYMPCA, gælder hos patienter med lavt niveau af osteoblastiske knoglemetastaser, anbefaler PRAC, at radium-223 dels ikke anvendes hos disse patienter, dels ikke anvendes hos patienter med mildt symptomatiske knoglemetastaser, og at radium-223 i øvrigt kun anvendes, hvis fordelene forventes at opveje risiciene.
- Endvidere vurderer PRAC, at lægerne bør vurdere knoglestatus og risiko for frakturer ved *baseline* hos alle patienter inden start af radium-223 og overvåge patienterne i mindst 24 måneder for at minimere risikoen for frakturer. Anvendelse af bisfosfonater eller denosumab bør overvejes. Hos patienter med høj risiko for frakturer bør radium-223 kun startes, hvis de forventede fordele vurderes at opveje de risici, der er forbundet med behandlingen.
- Endelig anbefaler PRAC, at der som betingelse for markedsføringstilladelsen for Xofigo stilles krav om at gennemføre et randomiseret, kontrolleret klinisk studie, et ikke-interventionelt sikkerhedsstudie efter markedsføring samt et biodistributionsstudie for at beskrive sikkerheden og virkningen ved radium-223 yderligere, herunder de mekanismer, der er ansvarlige for øget risiko for frakturer og mulig risiko for øget mortalitet, jf. ERA-223.

I lyset af ovenstående vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for Xofigo (radium Ra223 dichlorid) fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne betingelser for markedsføringstilladelsen og de vedtagne ændringer af produktinformationen gennemføres.

Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Xofigo (radium Ra223 dichlorid).

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Samlet konklusion

På baggrund af ovenstående vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for Xofigo (radium Ra223 dichlorid) fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen og i henhold til ovennævnte betingelser.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Xofigo (radium Ra223 dichlorid).