

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Analysen unbereinigter vorläufiger Daten aus einer klinischen Studie zur Bewertung von Xofigo (Radium-Ra223-Dichlorid) bei einer Patientenpopulation mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem Prostatakrebs (ERA-223 [1]) ergaben, dass die Inzidenz therapiebedingter Frakturen und Todesfälle in der Behandlungsgruppe (Radium-223-Dichlorid plus Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Placebo plus Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon) erhöht war.

Angeichts der Signifikanz der Ergebnisse der klinischen Studie ERA-223 wurde deren sorgfältige Prüfung im Zusammenhang mit allen in Bezug auf Radium-223-Dichlorid verfügbaren Daten für nötig erachtet, um ihre potenziellen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xofigo in der zugelassenen Indikation für die Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, symptomatischen Knochenmetastasen und keinen bekannten viszerale Metastasen zu bewerten.

Am 30. November 2017 ersuchte die Europäische Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die Agentur um ein Gutachten bezüglich der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo (Radium-Ra223-Dichlorid) aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Xofigo (Radium-223-Dichlorid) ist ein zentral zugelassenes Produkt für die Behandlung von Erwachsenen mit kastrationsresistentem Prostatakrebs, symptomatischen Knochenmetastasen und keinen bekannten viszerale Metastasen.

Der PRAC berücksichtigte Zwischenergebnisanalysen aus einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Multicenterstudie (15396/ERA-223) mit chemotherapie-naiven Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakrebs mit Knochenmetastasen (CRPC). Der PRAC berücksichtigte ebenfalls Daten aus der klinischen Phase-III-Hauptstudie ALSYMPCA (15245/BC1-06), welche die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo unterstützt hat, sowie Daten aus anderen abgeschlossenen und laufenden Studien, die seit der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar geworden sind.

Die klinische Wirksamkeit von Radium-223 in der zugelassenen Indikation wurde im Rahmen des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgrund der Bewertung von Daten aus einer Hauptstudie (ALSYMPCA) nachgewiesen, in der ein verbessertes Gesamtüberleben und eine Verzögerung symptomatischer skelettbezogener Ereignisse beobachtet wurden. Zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden, basierend auf den Daten aus dieser klinischen Hauptstudie, Radium-223-bezogene unerwünschte Ereignisse als beherrschbar und von niedrigerer Intensität als diejenigen angesehen, die mit der Anwendung von Zytostatika verbunden waren, die ebenfalls in der Zielpopulation zum Einsatz kamen.

Der PRAC stellte fest, dass ERA-223 chemotherapie-naive Erwachsene mit kastrationsresistentem Prostatakrebs und keinen bekannten viszerale Metastasen umfasste, von denen 46 % leicht symptomatische Knochenmetastasen hatten. Diese Eigenschaften stimmen mit der zugelassenen Indikation überein. Anhand der verfügbaren Daten kann nicht nachgewiesen werden, dass die negativen Ergebnisse in ERA-223 auf einen Mechanismus zurückzuführen sind, der für die gleichzeitige Anwendung von Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon spezifisch ist. Im Einklang mit den Ergebnissen der Sitzung der Wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie (SAG) war der PRAC daher der Auffassung, dass diese Erkenntnisse für die zugelassene Indikation relevant sind.

¹ Studie 15396 (ERA-223); NCT02043678; randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zu Radium-223-Dichlorid in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon zur Behandlung chemotherapie-naiver Personen mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) mit prädominanter Knochenmetastasierung

Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten aus klinischen und nichtklinischen Studien sowie aus der Literatur kam der PRAC zu der Schlussfolgerung, dass die Anwendung von Radium-223 bei der zugelassenen Indikation während und nach der Behandlung mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden ist. Diese Ansicht wurde auch von der SAG geteilt. Das Ausmaß dieses Risikos ist jedoch noch nicht vollständig geklärt, da in allen verfügbaren Studien, wie von der SAG ebenfalls festgestellt, signifikante Einschränkungen hinsichtlich der Datenerfassung zu Frakturen festgestellt wurden, darunter eine fehlende systematische Verfolgung des Frakturrisikos und eine fehlende intensive Überwachung der Skelettgeseundheit. Festzuhalten ist, dass in ERA-223 alle Frakturen über einen längeren Zeitraum als in ALSYMPCA gemeldet werden mussten und dass in der Behandlungsphase CT-Aufnahmen von den Knochen gemacht wurden.

Untergruppenanalysen in ERA-223 legen nahe, dass die Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab (sogenannten BHA [Bone Health Agents]) das Risiko von Ereignissen „symptomatischen skeletteneignisfreien Überlebens“, insbesondere symptomatischer pathologischer Frakturen, verringerte, wobei die Verringerung in der Radium-223-Gruppe ausgeprägter war. Die Anwendung dieser Arzneimittel senkte auch das Risiko jeglicher Frakturen in beiden Behandlungsgruppen, eliminierte aber nicht das erhöhte Risiko in der Radium-223-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die Ergebnisse aus geschichteten Cox-Modellen und logistischen Regressionsmodellen für eine Fraktur bei ALSYMPCA und ERA-223 sind relativ einheitlich, was darauf hinweist, dass die Anwendung von BHAs eng mit einer Verringerung des Frakturrisikos und der Zeit bis zur ersten Fraktur in der Radium-223-Gruppe und in der Placebo-Gruppe in ERA-223, nicht aber in der Placebo-Gruppe in ALSYMPCA verknüpft ist. Dies deutet darauf hin, dass die Anwendung dieser Arzneimittel das Risiko von Frakturen minimieren kann, das mit Radium-223 – auch als systemischer Krebs-Monotherapie – verknüpft ist.

In den verfügbaren Bilddaten waren osteoporotische Frakturen die häufigste Frakturart, und fast alle Patienten mit diesen Frakturen hatten bei Behandlungsbeginn Osteoporose. Die Feststellung, dass die Mehrzahl der Frakturen außerhalb von Metastasen auftrat, ist bedenklich und deutet auf eine deutliche Nebenwirkung von Radium-223 in ERA-223 hin. Daten aus einer Bioverteilungsstudie zeigten, dass sich in den meisten Fällen die Hauptansammlungsstellen von Radium-223 mit den Tumorablagerungen deckten; sie können sich aber auch mit nicht-malignen Erkrankungen, beispielsweise einer degenerativen Knochenerkrankung, decken. Es wird angenommen, dass Xofigo sich an Stellen mit hohem Knochenumsatz, beispielsweise Stellen mit einer degenerativen Knochenerkrankung (Osteoporose) oder frischen (Mikro-)Frakturen, ansammelt und damit das Frakturrisiko erhöht. In multivariaten Analysen in ERA-223 waren in der Radium-223-Gruppe Osteoporose-Vorerkrankungen und eine geringere Zahl von Metastasen bei Behandlungsbeginn (< 6 im Vergleich zu ≥ 6) signifikant mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden, während dies in der Placebo-Gruppe nicht der Fall war. Außerdem kam es in ERA-223 bei Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen bei Behandlungsbeginn im Vergleich zu denjenigen mit 6 oder mehr Knochenmetastasen zu mehr Frakturen und der Zeitraum bis zur ersten Fraktur war kürzer; dies kann möglicherweise teilweise auf Unterschiede bei der Dauer einer vorherigen Androgendeprivationstherapie bei Behandlungsbeginn zurückgeführt werden. In ALSYMPCA traten Frakturen bei Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen im Vergleich zur Placebo-Gruppe annähernd doppelt so häufig auf. In multivariaten Analysen war das Frakturrisiko in der Radium-223-Gruppe bei Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen im Vergleich zu Patienten mit 6 oder mehr Knochenmetastasen tendenziell höher. Als Fazit lässt sich sagen, dass eine Osteoporose-Vorerkrankung und ein geringeres Ausmaß der Erkrankung bei Behandlungsbeginn wesentliche Einflussfaktoren für das Auftreten von Frakturen und die Zeit bis zur ersten Fraktur in der Radium-223-Gruppe sowohl bei einer Osteoporose-Vorerkrankung als auch bei Vorhandensein von weniger als 6 Knochenmetastasen zu sein scheinen, die in *Post-hoc*-Analysen mit einem erhöhten Frakturrisiko in Zusammenhang gebracht werden.

Basierend auf den vorgenannten Beobachtungen war der PRAC der Auffassung, dass vor Beginn der Radium-223-Behandlung beispielsweise durch Szintigrafie und eine Knochendichtemessung der Knochenstatus sowie anhand der bekannten Risikofaktoren und der in diesem Verfahren ermittelten Faktoren (z. B. Osteoporose, weniger als 6 Knochenmetastasen, Behandlung mit Arzneimitteln, die das

Frakturrisiko erhöhen, und niedriger Body-Mass-Index) das Baseline-Frakturrisiko der Patienten bewertet werden sollte. Andere Faktoren, wie die gleichzeitige Anwendung von Steroiden, können das Frakturrisiko weiter erhöhen. In Anbetracht des beobachteten verzögerten Frakturrisikos sollten diese beiden Faktoren für mindestens 24 Monate nach Behandlungsbeginn genau beobachtet werden. Darüber hinaus sollten vor Beginn oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Xofigo vorbeugende Maßnahmen, wie die Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab, in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit einem hohen Baseline-Frakturrisiko sollte außerdem der Vorteil einer Behandlung sorgfältig gegen das Risiko abgewogen werden.

Der PRAC stellte fest, dass in ERA-223 der Anteil an Patienten, die mit Nicht-Knochenprogression (z. B. Progression in den Lymphknoten oder der Leber) verstarben, in der Radium-223-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe deutlich höher war (14,5 % [57/392] im Vergleich zu 7,4 % [29/394]). In der Gesamtpopulation wurde in der Radium-223-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ebenfalls ein erhöhtes Risiko von radiologischer Nicht-Knochenprogression beobachtet (HR 1,376; 95 % CI [0,972; 1,948], $p = 0,07$), was Bedenken aufkommen lässt, dass Radium-223 viszerale und Lymphknoten-Metastasen befördert. Eine ähnliche Tendenz wurde in ALSYMPCA beobachtet. Darin war bei Patienten, die an Prostatakrebs starben, der Anteil der Todesfälle, die auf prostatakrebsbedingte nicht-skeletale Metastasen zurückgingen, in der Radium-223-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (38,1 % im Vergleich zu 27,3 %). Der PRAC nahm Bedenken zur Kenntnis, die zum Zeitpunkt der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgebracht wurden, dass nicht-prostatakrebsbedingte Todesfälle in der Radium-223-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe seltener auftraten, was auf Unterschiede im Gesundheitszustand zugunsten der Radium-223-Gruppe hindeuten könnte. Es wurden auch andere Bedenken geäußert, darunter der fehlende Nachweis einer direkten Anti-Tumor-Wirkung und die möglichen Auswirkungen einer Komedikation, beispielsweise mit Bisphosphonaten. Im Unterschied zu einigen SAG-Experten war der PRAC aber der Auffassung, dass sich die Ergebnisse von ERA-223 nicht auf die Gesamtgültigkeit der Gesamtüberlebensverbesserung auswirkten, die in ALSYMPCA in der Radium-223-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe beobachtet wurden. Der PRAC stellte fest, dass der Gesamtüberlebensvorteil nach Bereinigung um wesentliche Störfaktoren bestehen blieb. Es wurde zwar keine direkte Anti-Tumor-Wirkung nachgewiesen, wie ebenfalls zum Zeitpunkt der Genehmigung festgestellt, aber andere Endpunkte unterstützten die Annahme, dass Radium-223 Vorteile hat. In der Radium-223-Gruppe kam es bei weniger Patienten zu skelettbezogenen Ereignissen (SRE) und die Zeit bis zum ersten skelettbezogenen Ereignis war mit einem Unterschied von sechs Monaten klinisch signifikant länger. Alle Aspekte des kombinierten Endpunkts „SRE“ bezogen sich auf klinisch relevante Aspekte, und bei drei von vier Parametern des kombinierten Endpunkts gab es einen einheitlichen positiven Effekt zugunsten von Radium-223 mit externer Strahlentherapie (EBRT) als dominierender Komponente.

Daher und trotz der Tatsache, dass sich die Tendenz einer erhöhten Mortalität nur in Grenzen von ERA-223 auf ALSYMPCA extrapolieren lässt und es schwierig ist, die in ERA-223 beobachteten negativen Ergebnisse mit den positiven Ergebnissen in ALSYMPCA abzugleichen, da die Patienten in ERA-223 einen weniger fortgeschrittenen metastasierenden CRPC hatten, geben die verfügbaren Daten hinsichtlich der Anwendung von Radium-223 in frühen Therapielinien bei symptomatischen Patienten Anlass zu Bedenken.

In ALSYMPCA waren Patienten entweder post-Docetaxel, für Docetaxel ungeeignet oder nicht zur Einnahme von Docetaxel bereit oder Docetaxel war für sie aus einem anderen Grund nicht verfügbar. Aus diesem Grund war die chemotherapie-naive Patientenpopulation in der ALSYMPCA-Studie nicht gut definiert, und der Umfang und die Eigenschaften der verschiedenen Subpopulationen sind unbekannt. ERA-223 wurde ausschließlich an chemotherapie-naiven Patienten durchgeführt, was weitere Bedenken hinsichtlich der Behandlung chemotherapie-naiver Patienten mit metastasierendem Prostatakrebs mit Radium-223 hervorruft. Seit der Zulassung von Radium-223 sind Abirateron und Enzalutamid aufgrund robuster Daten, die einen Gesamtüberlebensvorteil zeigen, für chemotherapie-naive und Post-Docetaxel-Patienten mit Prostatakrebs zugelassen worden. Die Chemotherapie und in gewissem Umfang Abirateron

und Enzalutamid sind in der Lage, nodale und viszerale Metastasen zu bekämpfen. Die Wirkungsweise von Radium-223 ist auf das Knochenumfeld beschränkt, und ein beträchtlicher Teil der Männer mit CRPC hat eine Weichteilerkrankung (nodal und/oder viszeral), die vor Behandlungsbeginn teilweise unerkannt bleiben könnte. Außerdem belief sich die mediane alkalische Phosphatase (ALP, eine ungefähre Messung der osteoblastischen Aktivität) von Patienten in der ALSYMPCA-Studie auf 211 U/l, was relativ hoch ist. So war die mediane ALP in einer Phase-III-Studie, die den Behandlungsnutzen von Enzalutamid bei Post-Docetaxel-Patienten (115 U/l) oder Abirateron bei chemotherapie-naiven Patienten (91 U/l) untersuchte, deutlich niedriger. Aus diesem Grund repliziert eine andere Patientenpopulation, auch eine Post-Docetaxel-Gruppe von Patienten, in Bezug auf das Ausmaß der Erkrankung nicht automatisch den Typ von Patienten, der an ALSYMPCA teilgenommen hat.

Insgesamt war der PRAC der Auffassung, dass Xofigo nur als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), symptomatischen Knochenmetastasen und keinen bekannten viszeralen Metastasen angewendet werden sollte, die sich nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien für mCRPC (außer LHRH-Analoga) in Progression befinden oder nicht für eine andere verfügbare systemische mCRPC-Behandlung geeignet sind. Diese Ansicht wurde in gewissem Umfang von einigen SAG-Experten gestützt, die Radium-223 als sinnvolle „letzte“ Option ansahen, wenn keine anderen verfügbaren Behandlungen präferiert werden, und die die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie an Patienten empfahlen, die sich bei metastasierender Erkrankung nach mindestens zwei vorherigen Therapielinien in Progression befinden. Die Beschränkung von Radium-223 über die dritte Behandlungslinie hinaus wurde vom PRAC angesichts der bekannten Sicherheitsprobleme bei nachfolgenden Chemotherapielinien und aufgrund der begrenzten Daten zum Therapieablauf in dieser Patientenpopulation nicht unterstützt. Darüber hinaus deuten eine Reihe veröffentlichter Studien auf Kreuzresistenzen von Abirateron und Enzalutamid oder Docetaxel in der Post-Abirateron-Phase hin.

Obwohl die Mehrheit der Patienten in ALSYMPCA zuvor eine Docetaxel-Therapie erhalten hatten, fehlen Daten zur Anwendung von Radium-223 nach weiteren Behandlungslinien. Außerdem sind die Ergebnisse der beiden abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht einheitlich. Der PRAC empfahl daher im Einklang mit dem Ratschlag einiger der SAG-Experten, für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo die Durchführung einer randomisierten doppelblinden Multicenterstudie zur Bedingung zu machen, um die Sicherheit und Wirksamkeit, insbesondere das Frakturrisiko und das Risiko der Bildung viszeraler und nodaler Metastasen im Rahmen der eingeschränkten Indikation weiter zu charakterisieren. Darüber hinaus empfahl der PRAC zur zeitnahen Gewinnung weiterer Daten im Einklang mit dem SAG-Ratschlag, dass zur weiteren Charakterisierung der Sicherheit von Xofigo eine nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung durchzuführen ist.

Im Zuge der Entwicklung des Datensatzes in diesem Verfahren wurde festgestellt, dass der in der Zwischenanalyse von ERA-223 zum Zeitpunkt der vorläufigen Maßnahmen beobachtete statistisch signifikante Unterschied bei der Mortalität (HR 1,347; 95 % CI [1,047; 1,732] p = 0,02) in der Analyse nach der Datenbanksperre am 8. Juni 2018 nicht mehr statistisch signifikant war (HR 1,195; 95 % CI [0,950; 1,505] p = 0,128). Dennoch gibt diese Tendenz nach wie vor Anlass zur Besorgnis. Außerdem traten in der Radium-223-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei ungefähr drei Mal so vielen Patienten Frakturen auf. Von Abirateron ist, wie auch von Prednison/Prednisolon, bekannt, dass es das Frakturrisiko erhöht, und ein Synergieeffekt der Dreierkombination kann nicht ausgeschlossen werden. Aus Beobachtungsdaten ging hervor, dass Radium-223 in der klinischen Praxis in Kombination mit Abirateron angewendet wird (16 % gemäß Zwischenergebnissen aus der Beobachtungsstudie REASSURE). Insgesamt war der PRAC der Auffassung, dass die zum Zeitpunkt der vorläufigen Maßnahmen eingeführte Gegenanzeige für die Anwendung von Radium-223 in Kombination mit Abirateron und Prednison/Prednisolon beibehalten werden sollte.

Während Abirateron mechanistisch potenziell einen negativeren Effekt auf die Knochengesundheit haben könnte als Androgenrezeptor-Antagonisten, könnte sich angesichts der bekannten pharmakologischen Wirkungen dieser Arzneimittelgruppe auf Knochen bei Kombination von Radium-223 mit diesen Arzneimitteln das Frakturrisiko weiter erhöhen. Die Zwischenergebnisse aus REASSURE deuten auch auf die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid hin (22 %). Ebenso gilt: Da die Chemotherapie für die Behandlung von mCRPC in Kombination mit Prednison/Prednisolon, was bekanntermaßen ebenfalls negative Auswirkungen auf Knochen hat, zugelassen ist, kann ein noch höheres Risiko nicht ausgeschlossen werden. Außerdem hat zwar in ALSYMPCA ein kleiner Teil der Patienten in der Radium-223-Behandlungsphase ein Antiandrogen der ersten Generation erhalten, es gibt aber derzeit keine Daten, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Radium-223 in Kombination mit anderen Krebstherapien als LHRH-Analoga nachweisen. Der PRAC nahm außerdem die Bedenken der SAG in Bezug auf die Kombination mit allen anderen wirksamen Behandlungen (einschließlich Chemotherapie) zur Kenntnis, und die Kombination von Radium-223 mit allen anderen Krebstherapien sollte vermieden werden, solange der Nutzen und die Risiken der Kombination nicht nachgewiesen werden können. Es wurde zwar anerkannt, dass LHRH-Analoga durch eine Verringerung der Knochendichte ebenfalls negative Auswirkungen auf Knochen haben können, alles in allem sind LHRH aber Teil der Goldstandardbehandlung bei metastasierendem Prostatakrebs. Es gilt daher als entscheidend, dass bei Patienten mit mCRPC der Testosteronspiegel auf Kastratniveau gehalten wird. Darüber hinaus wurden in ALSYMPCA 83,9 % der Patienten während der Behandlung mit Radium-223 LHRH-Analoga verabreicht. Als Fazit sprach sich der PRAC gegen die Kombination von Radium-223 mit anderen systemischen Krebstherapien als LHRH-Analoga aus.

Bei den meisten der Patienten, bei denen in ERA-223 eine Fraktur auftrat, trat diese nach ihrer letzten Dosis Radium-223 auf. Daher ist es wahrscheinlich, dass das Frakturrisiko durch Radium-223 über die letzte Injektion hinaus bestehen bleibt und sich möglicherweise bei Patienten weiter erhöht, die anschließend Abirateron oder andere Arzneimittel erhalten, die ebenfalls zu Osteoporose und Frakturen führen können. Es gibt keine klinischen Daten zur Stützung einer Empfehlung zu einer Auswaschzeit zwischen der letzten Injektion von Radium-223 und Abirateron, obwohl in klinischen Prüfungen derzeit für Radium-223 und eine Anschlusstherapie eine vierwöchige Auswaschzeit empfohlen wird. Der PRAC bestätigte die Ansicht der SAG, dass hinreichende Auswaschzeiten, auch für vorherige Therapien, festgelegt werden sollten, die nicht nur auf pharmakokinetischen, sondern auch auf pharmakodynamischen Erkenntnissen beruhen. In Ermangelung klinischer Daten war der PRAC der Auffassung, dass Angehörigen der Heilberufe geraten werden sollte, aufgrund der Eliminationshalbwertszeiten ein behandlungsfreies Intervall von mindestens 5 Tagen nach Abirateron und vor Beginn einer Behandlung mit Radium-223 und von mindestens 30 Tagen nach der letzten Dosis Radium-223 und vor einer anschließenden systemischen Krebsbehandlung einzuhalten.

Die Definition von „leicht symptomatischen Knochenmetastasen“ wurde nach der Durchführung von ALSYMPCA entwickelt. Angesichts der Tatsache, dass es erhebliche Besorgnis in Bezug auf das Gesamtüberleben und das Frakturrisiko bei asymptomatischen Patienten aus der ERA-223-Studie gibt und aus ALSYMPCA oder anderen Studien keine substanziellen Daten vorhanden sind, die bei diesen Patienten auf einen Nutzen von Radium-223 hindeuten, ist Xofigo in dieser Subpopulation nicht zugelassen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis gilt als negativ. Es wurde zur Kenntnis genommen, dass ein Teil der Ärzte es dennoch für angemessen halten könnte, die Ergebnisse von ALSYMPCA auf bestimmte asymptomatische Patienten mit Knochenmetastasen zu extrapolieren (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 in St. Gallen). Dementsprechend empfahl der PRAC, in die Produktinformation eine Warnung aufzunehmen, um zu betonen, dass die Anwendung von Xofigo bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen wird.

Wie oben erwähnt, hatten Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen sowohl in ERA-223 als auch in ALSYMPCA ein erhöhtes Frakturrisiko. Außerdem konnte in ALSYMPCA in den Untergruppen der Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen kein statistisch signifikanter Gesamtüberlebensvorteil nachgewiesen werden (HR für Radium-223 bis Placebo 0,901; 95 % CI [0,553–1,466]). Darüber hinaus

wurde, wie zum Zeitpunkt der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen festgestellt, in ALSYMPCA bei Patienten mit einem Gesamt-ALP-Wert von ≥ 220 U/l und damit bei den Patienten, die eine hohe osteoblastische Aktivität und wahrscheinlich ein höheres Krankheitsausmaß hatten, eine bessere Wirkung von Radium-223 nachgewiesen. Ein statistisch signifikanter Gesamtüberlebensvorteil konnte tatsächlich auch nicht in der Untergruppe der Patienten mit einem Baseline-Gesamt-ALP-Wert von < 220 U/l nachgewiesen werden (HR 0,823; 95 % CI [0,633–1,068], $p = 0,142$). Zwischenergebnisse aus einer Beobachtungsstudie zeigten, dass unter den Patienten, bei denen Radium-223 nach mindestens zwei Therapielinien angewendet wurde, 12 % < 6 Knochenmetastasen hatten und dass der mediane ALP-Wert dieser Gruppe niedriger als der der ALSYMPCA-Population war (167 U/l im Vergleich zu 211 U/l). Daher wurde festgestellt, dass die eingeschränkte Indikation die Behandlung von Patienten mit einem geringen Anteil an osteoblastischen Knochenmetastasen nicht eindeutig ausschließt. In Anbetracht dieser Möglichkeit und angesichts des neu festgestellten Frakturrisikos des Wirkmechanismus von Radium-223 und der geringeren erwarteten Wirksamkeit kam der PRAC zu der Auffassung, dass bei Patienten mit einem geringen Anteil an osteoblastischen Knochenmetastasen Radium-223 nicht empfohlen wird.

Einige der SAG-Experten waren der Ansicht, dass Radium-223 bei Patienten mit stark symptomatischen Knochenmetastasen, und nur bei diesen, eine sinnvolle Option als Monotherapie sein könnte. In ALSYMPCA verlängerte Radium-223 das Gesamtüberleben in der Gruppe der Nichtopioid-Anwender signifikant (HR = 0,70; 95 % CI [0,52–0,93]; $p = 0,013$), es gab dort jedoch bei Behandlungsbeginn Unterschiede zugunsten von Radium-223. Da die Einstufung nach Schmerzschwere erst nach der Durchführung von ALSYMPCA entwickelt wurde, gibt es einige Unsicherheiten, ob die geprüften ALSYMPCA-Daten Patienten, die als leicht symptomatisch eingestuft wurden, angemessen definieren. Es gibt zwar bei der als leicht symptomatisch definierten Studienpopulation eine Überlappung mit ERA-223, aber Unterschiede in Bezug auf die vorherige Chemotherapie und die Behandlungskombination während der Studie machen es schwierig, die negativen Ergebnisse von ERA-223 auf die zugelassene Population zu extrapolieren. Der PRAC war der Auffassung, dass bei Erwachsenen mit CRPC und leicht symptomatischen Knochenmetastasen angesichts der Tatsache, dass für einen Behandlungsnutzen wahrscheinlich eine hohe osteoblastische Aktivität erforderlich ist, der Behandlungsnutzen sorgfältig gegen die Risiken abgewogen werden sollte.

In ERA-223 verringerte sich bei der Gruppe von Patienten, die 5 oder 6 Dosen Radium-223 erhalten hatte, das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu der Gruppe von Patienten, die 5 oder 6 Dosen Placebo erhalten hatte, um 8,6 Monate. Darüber hinaus wurde in der Untergruppe von Patienten, die ≥ 5 Dosen erhalten hatte, bei Radium-223 im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Erhöhung beim Frakturrisiko beobachtet, während in der Untergruppe, die weniger Dosen erhalten hatte, keine statistischen Unterschiede festgestellt wurden – allerdings war die Probengröße in der letzteren Gruppe deutlich kleiner. Der PRAC war der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der derzeit etablierten Dosierung zwar nicht infrage zu stellen ist, aber die Hypothese, dass die Dosierung einer der Faktoren ist, die zum erhöhten Frakturrisiko und zur erhöhten Mortalität beigetragen haben könnten, weiter untersucht werden sollte.

In Anbetracht dessen empfahl der PRAC, die Durchführung einer Bioverteilungsstudie zur Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo zu machen, um den Zusammenhang zwischen dem Krankheitsausmaß, der Dosis und der Verteilung von Radium-223 in Knochenmetastasen im Vergleich zu Stellen mit eingeschränkter Knochengesundheit (z. B. Osteoporose) im Vergleich zu normalen Knochenstrukturen weiter zu charakterisieren.

Der PRAC war der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist, vorausgesetzt, dass Xofigo (Radium-Ra223-Dichlorid) ausschließlich als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, symptomatischen Knochenmetastasen und keinen bekannten viszerale Metastasen angewendet wird, die sich nach mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien für mCRPC (außer LHRH-Analoga) in Progression befinden oder nicht für eine andere verfügbare systemische mCRPC-Behandlung geeignet sind, und dass in die Produktinformation Änderungen zur Minimierung des Frakturrisikos aufgenommen

werden. Außerdem müssen die Wirksamkeit und die Sicherheit von Radium-223 durch die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie, einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung und einer Bioverteilungsstudie weiter charakterisiert werden, bevor eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt werden kann.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Xofigo (Radium-Ra223-Dichlorid).
- Der PRAC prüfte die Analysen vorläufiger Daten aus der Studie ERA-223, die ein erhöhtes Frakturrisiko und eine Tendenz zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko im Vergleich mit Placebo zeigten, wenn die Radium-223-Behandlung mit einer Behandlung mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kombiniert wurde. Der PRAC berücksichtigte außerdem alle anderen verfügbaren Daten, darunter Daten aus der klinischen Studie ALSYMPCA, die die erste Genehmigung für das Inverkehrbringen unterstützt hat, in Bezug auf die potenziellen Auswirkungen der Ergebnisse der Studie ERA-223 auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Radium-223 in der zugelassenen Indikation. Der PRAC berücksichtigte außerdem die von der Wissenschaftlichen Beratergruppe für Onkologie geäußerten Ansichten.
- Der PRAC stellte fest, dass die Anwendung von Radium-223 in ERA-223 bei chemotherapie-naiven Patienten in früheren Stadien der Erkrankung erfolgte, wenngleich sich diese teilweise mit den Stadien in der zugelassenen Indikation überschneiden. Unter Berücksichtigung aller verfügbaren Daten kam der PRAC zu der Auffassung, dass Radium-223 während der Behandlung und für einen Zeitraum von mehreren Monaten nach Ende der Behandlung mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden ist.
- Der PRAC war der Auffassung, dass die Ergebnisse von ERA-223 die Unsicherheiten in Bezug auf das Ausmaß des Nutzens, das zum Zeitpunkt der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen in ALSYMPCA festgestellt wurde, insbesondere bei Patienten mit einer geringeren Krankheitsbelastung, und in Bezug auf das Potenzial von Radium-223, die nicht auf Knochen bezogene Krankheitsprogression zu fördern, noch verstärkt haben. Der PRAC war daher der Auffassung, dass Maßnahmen erforderlich sind, um diese Risiken zu minimieren, einschließlich von Maßnahmen, die verhindern, dass das Arzneimittel in einem ähnlichen Rahmen wie in ERA-223 angewendet wird.
- Infolgedessen empfahl der PRAC, dass die Indikation von Radium-223 auf die Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH(Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon)-Analogon zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), symptomatischen Knochenmetastasen und keinen bekannten viszerale Metastasen eingeschränkt wird, die sich nach mindestens zwei vorherigen Linien einer systemischen Therapie für mCRPC (außer LHRH-Analoga) in Progression befinden oder nicht für eine andere verfügbare systemische mCRPC-Behandlung geeignet sind. Der PRAC war darüber hinaus der Auffassung, dass Radium-223 in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert werden sollte.
- Außerdem empfahl der PRAC angesichts des erhöhten Frakturrisikos und einer möglichen erhöhten Mortalität, Radium-223 nicht bei Patienten, die lediglich asymptomatische Knochenmetastasen haben, oder in Kombination mit anderen systemischen aktiven Krebstherapien anzuwenden. Vor und nach einer Behandlung mit Radium-223 werden behandlungsfreie Intervalle empfohlen.
- In Anbetracht des erhöhten Frakturrisikos, der angesprochenen Unsicherheiten und des Mangels an einem signifikanten Nachweis, dass der in ALSYMPCA beobachtete Nutzen auf Patienten mit

einem geringen Niveau an osteoblastischen Knochenmetastasen zutrifft, empfiehlt der PRAC, Radium-223 bei diesen Patienten nicht anzuwenden und bei Patienten mit leichten symptomatischen Knochenmetastasen Radium-223 nur dann anzuwenden, wenn erwartet wird, dass der Nutzen die Risiken überwiegt.

- Der PRAC war darüber hinaus der Auffassung, dass im Sinne der Minimierung des Frakturrisikos vor der Anwendung von Radium-223 bei allen Patienten der Knochenstatus und das Baseline-Frakturrisiko bewertet werden sollte und dass alle Patienten mindestens 24 Monate überwacht werden sollten. Die Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab sollte in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit hohem Frakturrisiko sollte eine Behandlung mit Radium-223 nur eingeleitet werden, wenn davon ausgegangen wird, dass der erwartete Nutzen die mit der Behandlung verbundenen Risiken überwiegt.
- Schließlich empfahl der PRAC, die Durchführung einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie, einer nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung und einer Bioverteilungsstudie zur Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu machen, um die Sicherheit und die Wirksamkeit von Radium-223, einschließlich der Mechanismen, die für das erhöhte Frakturrisiko verantwortlich sind, sowie das in ERA-223 festgestellte mögliche erhöhte Mortalitätsrisiko weiter zu charakterisieren.

In Anbetracht der vorstehenden Erwägungen ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xofigo (Radium-Ra223-Dichlorid) vorbehaltlich der vereinbarten Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der vereinbarten Änderungen der Produktinformation günstig bleibt.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Xofigo (Radium-Ra223-Dichlorid) aus.

Stellungnahme des CHMP

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Gesamtschlussfolgerung

Im Ergebnis ist der CHMP der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xofigo (Radium-Ra223-Dichlorid) vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der oben genannten Bedingungen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Xofigo (Radium-Ra223-Dichlorid).