

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Egy, a Xofigo-t (rádium-223-diklorid) vizsgáló, tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató, prosztatákban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatból (ERA 223^[1]) származó, nem verifikált előzetes adatok elemzése azt mutatta, hogy a kezelésből eredő törések és a halálozások előfordulási gyakorisága nagyobb volt a kezelési karon (rádium-223-diklorid abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal) a kontroll karhoz képest (placebo abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal).

Az ERA-223 klinikai vizsgálat eredményeinek jelentőségére tekintettel úgy vélték, hogy azokat gondos felülvizsgálatnak kell alávetni a rádium-223-dikloriddal kapcsolatosan rendelkezésre álló, összes adat kontextusában annak érdekében, hogy felmérjék a Xofigo előny-kockázat profiljára gyakorolt lehetséges hatásukat a tüneteket okozó csontáttétellel járó, ismert zsigeri áttétet nem adó, kasztrációrezisztens prosztatákban szenvedő felnőttek kezelésének engedélyezett javallata esetében.

2017. november 30-án a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében az Európai Bizottság szakvéleményt kért az Ügynökségtől arra vonatkozóan, hogy a Xofigo (rádium-223-diklorid) forgalombahozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A Xofigo (rádium-223-diklorid) egy központilag engedélyezett készítmény, amely a tüneteket okozó csontáttétellel járó és ismert zsigeri áttétet nem adó, kasztrációrezisztens prosztatákban szenvedő felnőttek kezelésére javallott.

A PRAC megvizsgálta az előzetes adatelemzéseket, amelyek egy randomizált, placebo-kontrollos, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatból (15396/ERA-223) származtak tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató, csontáttétellel járó, kasztrációrezisztens prosztatákban (CRPC) szenvedő, kemoterápiában korábban nem részesült betegek részvételével. A PRAC értékelte a Xofigo forgalombahozatali engedélyének kiadását alátámasztó, ALSYMPCA (15245/BC1-06) elnevezésű, pivotális, III. fázisú klinikai vizsgálatból származó adatokat is, valamint további, befejezett és folyamatban lévő vizsgálatokból származó adatokat, amelyek a forgalombahozatali engedély kiadását követően váltak elérhetővé.

A rádium-223-diklorid klinikai hatásosságát az engedélyezett javallatban a kezdeti forgalombahozatali engedély iránti kérelem kapcsán egy pivotális, III. fázisú vizsgálat (ALSYMPCA) adatainak értékelése alapján állapították meg, amely vizsgálat során a teljes túlélés növekedését és a tüneteket okozó vázrendszeri események későbbre tolódását figyelték meg. A forgalombahozatali engedély kiadásának időpontjában a fenti klinikai vizsgálatból származó adatok alapján a rádium-223-mal kapcsolatos nemkívánatos eseményeket kezelhetőnek és alacsonyabb intenzitásúnak tartották, mint a célpopulációban szintén alkalmazott citosztatikus gyógyszerek alkalmazásához társulókat.

A PRAC megjegyezte, hogy az ERA-223 vizsgálatban kemoterápiával korábban nem kezelt, kasztrációrezisztens prosztatákban szenvedő felnőttek vettek részt, akiknél nem állt fenn ismert zsigeri áttét és akiknek a 46%-ánál volt jelen enyhe tüneteket okozó csontáttét. Ezek a jellemzők megegyeznek az engedélyezett javallattal. A rendelkezésre álló adatok alapján nem igazolható, hogy az ERA-223 vizsgálatban jelentkező nemkívánatos kimenetek az abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal történő, egyidejű alkalmazásra jellemző mechanizmus miatt alakultak ki. Az onkológiai tudományos tanácsadó csoport ülésének eredményével megegyezően a PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy ezek az eredmények relevánsak az engedélyezett javallat vonatkozásában.

¹ 15396. számú vizsgálat (ERA-223); NCT02043678; III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálat az abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban alkalmazott rádium-223-diklorid értékelésére tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató, kemoterápiával korábban nem kezelt, dominánsan csontáttéteket okozó, kasztrációrezisztens prosztatákban (CRPC) szenvedő alanyoknál.

Figyelembe véve a klinikai és nem klinikai vizsgálatokból, valamint a szakirodalomból rendelkezésre álló összes adatot, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az engedélyezett javallatban a rádium-223 alkalmazása a csonttörés fokozott kockázatával társul a kezelés alatt és után. Ezzel az állásponttal a tudományos tanácsadó csoport is egyetértett. A kockázat mértéke azonban nem teljesen tisztázott, mivel – ahogy a tudományos tanácsadó csoport is megjegyezte – az összes rendelkezésre álló vizsgálatban jelentős korlátokat azonosítottak a törésekkel kapcsolatos adatgyűjtés tekintetében, beleértve a törési kockázat szisztematikus utánkövetésének hiányát és a vázrendszer állapotának hiányzó intenzív ellenőrzését. Annyi maradt, hogy az ERA-223 vizsgálatban hosszabb időn keresztül kellett jelenteni a töréseket, mint az ALSYMPCA esetében, és csontizotópos vagy komputer tomográfiai (CT) vizsgálatot végeztek a kezelési időszakban.

Az ERA-223 vizsgálat alcsoport elemzéseire utalnak, hogy a bifoszfonátok és a denozumab („csontegészségre ható gyógyszerek”) csökkentették a „szimptomatikus szkeletális eseménymentes túlélés” események, különösen a tüneteket okozó patológiás törések kockázatát, és a csökkenés kifejezettebb volt a rádium-223 csoportban. Ezen gyógyszerek használata mindkét kezelési karon mérsékelte az összes törés kockázatát, azonban nem szüntette meg a placebo karral szemben a rádium-223 karon megfigyelt kockázatfokozódást. A rétegzett Cox-modellekből és logisztikus regressziós modellekből származó eredmények az ALSYMPCA és az ERA-223 vizsgálatok esetében viszonylag konzisztensek a törések vonatkozásában, ami arra utal, hogy a csontegészségre ható gyógyszerek alkalmazása szoros összefüggést mutat a törési kockázat csökkenésével és az első törés kialakulásáig eltelt idővel a rádium-223 karon, valamint az ERA-223 vizsgálatban a placebo karon is, de az ALSYMPCA vizsgálat placebo karján nem. Ez arra utal, hogy ezen gyógyszerek alkalmazása képes minimalizálni a rádium-223-mal kapcsolatos törési kockázatot, akkor is, ha egyetlen szisztémás daganatellenes kezelésként alkalmazzák.

A rendelkezésre álló képalkotó vizsgálati adatok alapján a leggyakoribb töréstípus a csonttritkulásos törés volt, és csaknem minden olyan betegnek, akinél ez a törés jelentkezett, már a vizsgálat kezdetekor csonttritkulása volt. Aggályos az az eredmény, miszerint a törések többsége az áttéteken kívül alakult ki, és a rádium-223 jelentős off-target (másodlagos, nemkívánatos) hatását jelzi az ERA-223 vizsgálatban. Egy biológiai eloszlási vizsgálat adatai azt igazolták, hogy a legtöbb esetben a rádium-223 felhalmozódás jellemző helyei megfeleltek a daganatfészkeknek; azonban megfelelhetnek nem malignus betegségnek, például degeneratív csontbetegségnek is. A Xofigo vélhetően a fokozott csontátépülést mutató helyeken halmozódik fel, mint amilyenek a degeneratív csontbetegségek (csonttritkulás) vagy friss (mikro)törések helyei, ezáltal növeli a törések kockázatát. Az ERA-223 vizsgálat többváltozós elemzéseiben a kórelőzményben szereplő csonttritkulás és a vizsgálat kezdetén alacsonyabb számú áttét (<6 vagy ≥6) szignifikáns összefüggést mutatott a törés magasabb kockázatával a rádium-223 karon, de nem a placebo karon. Ezenfelül az ERA-223 vizsgálatban a kiindulási állapotban 6-nál kevesebb csontáttétet mutató betegeknél több törés alakult ki és rövidebb volt az első törésig eltelt idő, mint azoknál, akiknél legalább 6 áttét volt jelen; ez részben a korábbi androgén-deprivációs kezelés időtartamában megfigyelhető kiindulási egyenlőtlenséggel magyarázható. Az ALSYMPCA vizsgálatban a törések gyakorisága 6-nál kevesebb csontáttét esetén körülbelül kétszerese volt a placebo csoporténál. A többváltozós elemzésekben a rádium-223 karon a törési kockázat általában magasabb volt 6-nál kevesebb áttét esetén, mint legalább 6 csontáttét esetén. Összefoglalva, úgy tűnik, hogy a kórelőzményben szereplő csonttritkulás és a kiindulási állapotban a betegség kisebb kiterjedése kulcsfontosságú közrejátszó tényezők lehetnek a törések gyakorisága és az első törés kialakulásáig eltelt idő vonatkozásában a rádium-223 karon, ahol a kórelőzményben szereplő csonttritkulás és a 6-nál kevesebb csontáttét a törések fokozott kockázatával társult a *post hoc* elemzések során.

A fent említett megfigyelések alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy a rádium-223 kezelés megkezdése előtt meg kell vizsgálni a csontok állapotát, például szcintigráfia és csontsűrűség vizsgálat segítségével, illetve fel kell mérni a betegek kiindulási törési kockázatát az ismert kockázati tényezők és a jelen eljárásban azonosított faktorok (például csonttritkulás, 6-nál kevesebb csontáttét, törési kockázatot növelő gyógyszerek és alacsony testtömeg index) alapján. Az egyéb tényezők, mint amilyen a szteroidok

egyidejű alkalmazása, tovább növelhetik a törések kockázatát. A megfigyelt késői töréskockázat tekintetében ezt a két szempontot a kezelés megkezdése után legalább 24 hónapig szorosan ellenőrizni kell. Ezenfelül a Xofigo-kezelés megkezdése vagy újratekzdése esetén megelőző intézkedéseket, például biszfoszfonátok vagy denozumab alkalmazását kell mérlegelni. Továbbá a magas kiindulási törési kockázatnak kitett betegeknel gondosan értékelni kell, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e a kockázatot.

A PRAC megjegyezte, hogy az ERA-223 vizsgálatban a rádium-223 karon jelentősen magasabb volt a placebo csoporthoz képest azon betegek aránya, akik nem a csontokat érintő progresszió (például nyirokcsomókba vagy a májba való terjedés) kapcsán haláloztak el (14,5% [57/392], illetve 7,4% [29/394]). A teljes populációban a rádium-223 csoportban a nem a csontokat érintő radiológiai progresszió fokozott kockázatát is megfigyelték a placebo csoporttal összehasonlítva (relatív házard (HR) 1,376; 95% konfidencia intervallum (CI) [0,972, 1,948], $p=0,07$), ami azt az aggályt veti fel, hogy a rádium-223 elősegíti a zsigeri és nyirokcsomó-áttétek kialakulását. Hasonló tendenciát figyeltek meg az ALSYMPCA vizsgálatban is, ahol a prosztatatarákban elhunyt betegek közül a prosztatatarákkal összefüggő, nem vázrendszeri áttétek miatti halálesetek aránya magasabb volt a rádium-223 karon, mint a placebo karon (38,1%, illetve 27,3%). A PRAC tudomásul vette a kezdeti forgalombahozatali engedély kiadása idején felmerült aggályokat, miszerint a nem prosztatatarák eredetű halálesetek gyakorisága alacsonyabb volt a rádium-223 csoportban, mint a placebo csoportban, ami az egészségi állapot kiegyensúlyozatlanságára utalhat a rádium-223 csoport javára. Egyéb aggályok is felmerültek, például a közvetlen daganatellenes hatás igazolásának hiánya és az egyidejűleg szedett gyógyszerek, például biszfoszfonátok lehetséges hatása. Azonban ellentétben a tudományos tanácsadó csoport egyes szakértőivel, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az ERA-223 eredményei nem befolyásolták a teljes túlélés javulásának átfogó érvényességét, amelyet az ALSYMPCA vizsgálatban a rádium-223 csoportban figyeltek meg a placebo csoporthoz képest, és megállapította, hogy a fontos zavaró tényezők korrekcióját követően továbbra is fennállt a teljes túlélésre kifejtett előnyös hatás. Továbbá, bár közvetlen daganatellenes hatást nem igazoltak – ahogy azt az engedélyezés időpontjában is megjegyezték –, az egyéb végpontok a rádium-223 előnyös hatását támasztották alá. A rádium-223 csoportban kevesebb betegnél jelentkezett vázrendszeri esemény, és az első vázrendszeri esemény kialakulásáig eltelt idő klinikailag szignifikánsan hosszabb volt, hat hónapos különbséggel. A vázrendszeri események összetett végpontjának valamennyi szempontja a klinikailag releváns szempontokra utalt, és konzisztensen előnyös hatást találtak a rádium-223 javára az összetett végpont négy paramétere közül háromnál, ahol a külső sugárforrásból végzett radioterápia (EBRT) volt a domináns komponens.

Ezért, bár korlátokkal bír a fokozott mortalitási tendencia extrapolációja az ERA-223 vizsgálatról az ALSYMPCA vizsgálatra, és nehézségekbe ütközik az ERA-223 vizsgálatban megfigyelt nemkívánatos kimeneteleknek az ALSYMPCA vizsgálat kedvező kimeneteleivel történő egyeztetése, figyelembe véve, hogy az ERA-223 vizsgálatban résztvevő betegek kevésbé előrehaladott metasztatikus CRPC betegségben szenvedtek, a rendelkezésre álló adatok aggályokra adnak okot a rádium-223 alkalmazásával kapcsolatosan a tüneteket mutató betegek korai kezelésében.

Az ALSYMPCA vizsgálatban a betegek már kaptak docetaxelt, nem voltak alkalmasak a docetaxelre, nem egyeztek bele a docetaxel-kezelésbe vagy a docetaxel valamely más okból kifolyólag nem állt a rendelkezésükre. Ennek következtében az ALSYMPCA vizsgálatba bevont, korábban kemoterápiában nem részesült betegpopulációt nem határozták meg jól, és a különböző alpopulációk mérete és jellemzői nem ismertek. Az ERA-223 vizsgálatot kizárólag kemoterápiában nem részesült betegekkel végezték, ami további aggályokat vet fel a kemoterápiában nem részesült, áttétes prosztatatarákos betegek rádium-223-kezelésével kapcsolatosan. A rádium-223 engedélyezése óta az abirateront és az enzalutamidot kemoterápiában nem részesült és docetaxelkezelésen átesett prosztatatarákos betegek számára engedélyezték szilárd adatok alapján, amelyek a teljes túlélésre kifejtett előnyös hatást mutattak. A kemoterápia és bizonyos mértékig az abirateron és az enzalutamid képes megtámadni a nyirokcsomó és zsigeri áttéteket. A rádium-223 hatásmechanizmusa a csont környezetére korlátozódik, és a CRPC-ben szenvedő férfiak jelentős arányánál áll fenn lágryész (nyirokcsomó és/vagy zsigeri) betegség, amely

részben észrevétlen maradhat a kezelés megkezdése előtt. Továbbá az ALSYMPCA vizsgálatban a betegek medián alkalikus foszfatáz (ALP, az oszteoblaszt aktivitás mutatója) szintje 211 U/l volt, amely viszonylag magas. Például a medián ALP jelentősen alacsonyabb volt egy III. fázisú vizsgálatban, amely az enzalutamid terápia előnyeit tanulmányozta a docetaxelkezelésen átesett betegeknél (115 U/l), illetve az abirateron előnyeit kemoterápiában még nem részesült betegeknél (91 U/l). Ezért egy másik, a docetaxelkezelésen átesett betegcsoportot magába foglaló betegpopuláció nem adja vissza automatikusan az ALSYMPCA vizsgálatba bevont betegek típusát a betegség kiterjedését illetően.

Összességében a PRAC úgy vélte, hogy a Xofigo kizárólag önmagában vagy luteinizáló hormon releasing hormon (LHRH) analóggal kombinációban alkalmazandó az tüneteket okozó csontáttétet adó és ismert zsigeri áttétet nem okozó, kasztráció-rezisztens, áttétes prosztatákban (mCRPC) szenvedő felnőttek kezelésére, amely legalább két előző vonalbeli szisztémás mCRPC-kezelés (kivéve LHRH analógok) után progrediált, illetve nem alkalmas bármely más rendelkezésre álló, szisztémás mCRPC-kezelésre. Ezt az álláspontot bizonyos mértékig a tudományos tanácsadó csoport egyes szakértői is támogatták, akik a rádium-223-at egy hasznos „utolsó vonalbeli” lehetőségnek tartották, amikor semmilyen más, rendelkezésre álló kezelést nem preferálnak, és egy randomizált, kontrollált vizsgálat elvégzését javasolták olyan betegek részvételével, akiknél az áttétes betegség legalább két előző vonalbeli kezelését követően progresszió jelentkezett. Ugyanakkor a következő vonalbeli kemoterápiás szerekkel kapcsolatos, ismert biztonságossági problémák fényében, illetve mivel ennél a betegpopulációnál korlátozott adatok állnak rendelkezésre a kezelések sorrendjét illetően, a PRAC nem támogatta a rádium-223 visszasorolását a harmadik vonalbeli kezelése mögé. Ezenfelül számos publikált vizsgálat utal az abirateron és az enzalutamid vagy docetaxel közötti keresztrezisztenciára az abirateronkezelés utáni helyzetben.

Bár az ALSYMPCA vizsgálatban résztvevő betegek többsége kapott korábban docetaxelkezelést, nem állnak rendelkezésre adatok a rádium-223 további kezeléseket követő alkalmazásával kapcsolatosan. Ezenfelül a két befejezett, randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei nem egyeznek a teljes túlélés vonatkozásában. A tudományos tanácsadó csoport egyes szakértőinek tanácsával összhangban a PRAC ezért javasolta, hogy a Xofigo forgalombahozatali engedélyének feltételeként egy randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat elvégzését szabják meg a biztonságosság és a hatásosság, különösen pedig a törések kockázatának és a zsigeri és nyirokcsomó-áttétek kialakulási kockázatának további karakterizálása érdekében a korlátozott javallat esetén. Ezenfelül annak érdekében, hogy megfelelő időben további adatokat nyerjenek, a tudományos tanácsadó csoport tanácsának megfelelően a PRAC azt is javasolta, hogy egy beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálat elvégzését írják elő a biztonságosság további karakterizálása érdekében.

Mivel a jelen eljárás során az adathalmaz változott, megállapították, hogy az időszakos intézkedések idején az ERA-223 előzetes elemzésében megfigyelt, statisztikailag szignifikáns mortalitásbeli egyenlőtlenség (HR 1,347; 95% CI [1,047, 1,732] p=0,02) az adatbázis 2018. június 8-i lezárását követően végzett elemzésben már nem volt statisztikailag szignifikáns (HR 1,195; 95% CI [0,950, 1,505] p=0,128). Ugyanakkor ez a tendencia még mindig aggodalomra ad okot. Ezenfelül a rádium-223 karon körülbelül háromszor annyi betegnél jelentkezett törés, mint a placebo karon. Ismeretes, hogy az abirateron, valamint a prednizon/prednizolon növeli a törések kockázatát, és a hármas kombináció szinergikus hatása nem zárható ki. A megfigyeléses adatok azt mutatták, hogy a klinikai gyakorlatban abirateronnal együtt alkalmazzák a rádium-223-at (16% a megfigyeléses REASSURE vizsgálatból származó köztes adatok alapján). Összességében a PRAC úgy vélte, hogy az előzetes intézkedések időpontjában a rádium-223 abirateronnal és prednizzonnal/prednizollal együtt történő alkalmazására vonatkozóan bevezetett ellenjavallatot fenn kell tartani.

Bár mechanisztikus szempontból az abirateron potenciálisan negatívabb hatást fejthet ki a csontok állapotára, mint az androgén receptor antagonisták, figyelembe véve ennek a gyógyszerosztálynak a csontokra gyakorolt, ismert farmakológiai hatását, tovább növekedhet a törések kockázata, ha ezeket a gyógyszereket rádium-223-mal kombinálják. A REASSURE köztes adatai az anzalutamiddal történő egyidejű alkalmazásra is utalnak (22%). Hasonlóan, mivel az mCRPC kezelésére a kemoterápia

prednizonnal/prednizolonnal kombinációban engedélyezett, amelyről szintén ismeretes, hogy kedvezőtlenül hat a csontokra, a kockázat további növekedése nem zárható ki. Ezenfelül, míg az ALSYMPCA vizsgálatban a rádium-223 kezelési időszakban a betegek kis száma első generációs antiandrogént kapott, jelenleg nem áll rendelkezésre olyan adat, amely igazolja a rádium-223 biztonságosságát és hatásosságát az LHRH analógoktól eltérő daganatellenes kezelésekkel kombinációban alkalmazva. A PRAC továbbá tudomásul vette a tudományos tanácsadó csoport aggályait az egyéb hatásos kezelésekkel (beleértve a kemoterápiát) való kombinációval kapcsolatosan, és kerülni kell a rádium-223, valamint egyéb daganatellenes kezelések kombinációját, kivéve, ha a kombináció előnyei és kockázatai meghatározhatók. Elismerték, hogy az LHRH analógok szintén kedvezőtlenül hathatnak a csont a csont ásványianyag-denzitásának csökkentése révén, ugyanakkor mindent együttevén az LHRH az áttétes prosztaták arany standard kezelésének részét képezi. Ezért kritikus fontosságúnak tekintik, hogy a tesztoszteronszintet kasztrációs szinten tartsák az mCRPC betegeknél. Továbbá az ALSYMPCA vizsgálatban a betegek 83,9%-a kapott LHRH analógokat a rádium-223-kezelés során. Összefoglalva, a PRAC nem javasolta a rádium-223-nak LHRH analógoktól eltérő szisztémás daganatellenes kezelésekkel történő kombinációját.

Az ERA-223 vizsgálatban törést szenvedett betegek többségénél a törés az utolsó rádium-223 adag után fordult elő. Ezért valószínű, hogy a rádium-223-mal kapcsolatos törési kockázat az utolsó injekció után is fennáll, és tovább növekedhet azoknál a betegeknél, akik később abirateront vagy más olyan gyógyszereket kapnak, amelyek szintén csontritkulást és töréseket eredményezhetnek. Nem állnak rendelkezésre klinikai adatok az utolsó rádium-223 és abirateron injekció közötti kimosási időszakra vonatkozó javaslat alátámasztására, bár a klinikai vizsgálatokban jelenleg négy hetes kimosódási időszakot javasolnak a rádium-223 és a későbbi kezelés vonatkozásában. A PRAC tudomásul vette a tudományos tanácsadó csoport álláspontját, miszerint az elégséges kimosódási időszakot nemcsak a farmakokinetika, hanem a farmakodinámia alapján kell meghatározni, beleértve a korábbi kezeléseket is. A klinikai adatok hiányában a PRAC úgy vélte, hogy fel kell hívni az egészségügyi szakemberek figyelmét, hogy az eliminációs felezési idő alapján iktassanak be egy kezelésmentes intervallumot, amely legalább 5 nap az abirateron után és a rádium-223-kezelés megkezdése előtt, valamint legalább 30 nap a rádium-223 utolsó dózisát követően, mielőtt egy következő szisztémás daganatellenes kezelést alkalmaznak.

Az enyhe tüneteket okozó csontáttétek meghatározása megváltozott az ALSYMPCA vizsgálat lefolytatása óta. Ugyanakkor, mivel az ERA-223 vizsgálatból adódóan jelentős aggály merült fel a teljes túléléssel és a törési kockázattal kapcsolatosan a tünetmentes betegek esetében, és nem állnak rendelkezésre lényeges adatok az ALSYMPCA vizsgálatból vagy más tanulmányokból, amelyek a rádium-223 előnyös hatására utalnának ezeknél a betegeknél, a Xofigo nem engedélyezett ennél az alcsoportnál és az előny-kockázat profilt negatívnak tekintik. Megjegyezték, hogy az orvosok egy része ennek ellenére megfelelőnek tarthatja az ALSYMPCA eredményeinek extrapolációját bizonyos tünetmentes, csontáttétes betegekre (St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC); St. Gallen Előrehaladott prosztaták Konszenzus Konferencia 2015-ben). Ennek következtében a PRAC javasolta, hogy illesszenek be egy figyelmeztetést a terméktájékoztatóba, amely hangsúlyozza, hogy a Xofigo alkalmazása nem javasolt ennél a betegpopulációnál.

Ahogy fentebb említettük, a 6-nál kevesebb csontáttét a törések fokozott kockázatával társult az ERA-223 és az ALSYMPCA vizsgálatokban egyaránt. Továbbá az ALSYMPCA vizsgálatban nem lehetett statisztikailag szignifikáns előnyös hatást kimutatni a teljes túlélésre vonatkozóan a 6-nál kevesebb csontáttétet mutató betegek alcsoportjában (HR rádium-223 vs. placebo 0,901; 95% CI [0,553 - 1,466]). Továbbá, ahogy a kezdeti forgalombahozatali engedély kiadásának időpontjában megállapították, az ALSYMPCA vizsgálatban nagyobb mértékű rádium-223 hatást igazoltak ≥ 220 teljes ALP szint, vagyis magas oszteoblaszt aktivitás és valószínűleg nagyobb kiterjedésű betegség esetén. Valóban, a kezelésnek a teljes túlélésre kifejtett, statisztikailag szignifikáns hatását nem igazolták a < 220 U/l kiindulási teljes ALP szintet mutató betegek alcsoportjánál sem (HR 0,823; 95% CI [0,633 - 1,068], $p=0,142$). Egy megfigyeléses vizsgálatból származó köztes adatok azt mutatták, hogy azon betegek közül, akiknél legalább két vonalbeli kezelés után alkalmazták a rádium-223-at, 12%-nak volt 6-nál

kevesebb csonttáttéte, és ennél a csoportnál a medián ALP szint alacsonyabb volt, mint az ALSYMPCA populációban (167 U/l, illetve 211 U/l). Ezért megállapították, hogy a korlátozott javallat nem zárja ki egyértelműen a kis számú oszteoplasztikus csonttáttéteket mutató betegek kezelését. Számba véve ezt a lehetőséget, a törések újonnan azonosított kockázatának, a rádium-223 hatásmechanizmusának és az alacsonyabb várható hatásosságnak a fényében a PRAC arra következtetésre jutott, hogy kis számú oszteoplasztikus csonttáttét esetén a rádium-223 nem javasolt.

A tudományos tanácsadó csoport egyes szakértői azon a nézeten voltak, hogy a rádium-223 monoterápiaként csak a súlyos tüneteket okozó csonttáttétes betegeknél lehet hasznos lehetőség. Az ALSYMPCA vizsgálatban a rádium-223 szignifikánsan növelte a teljes túlélést az opioidokat nem alkalmazó betegek csoportjában (HR = 0,70; 95% CI [0,52–0,93]; p = 0,013), azonban a vizsgálat kezdetén eltérések álltak fenn a rádium-223 javára. Mivel a fájdalom súlyosságának klasszifikációja megváltozott az ALSYMPCA vizsgálat elvégzése óta, bizonytalanságok állnak fenn azzal kapcsolatosan, hogy a felülvizsgált ALSYMPCA adatok megfelelően definiálják-e az enyhe tüneteket mutatóként besorolt betegeket. Bár átfedés van az ERA-223 vizsgálat az enyhe tüneteket okozóként meghatározott vizsgálati populációban, a vizsgálat során a korábbi kemoterápiát és kezelési kombinációkat illető eltérések megnehezítik, hogy az ERA-223 negatív eredményeit az engedélyezett populációra extrapolálják. A PRAC úgy ítélte meg, hogy a CRPC-ben és enyhe tüneteket okozó csonttáttétekben szenvedő betegeknél gondosan értékelni kell, hogy a kezelés előnyei meghaladják-e a kockázatokat, figyelembe véve, hogy valószínűleg magas oszteoblaszt aktivitás szükséges a terápiás hatáshoz.

Az ERA-223 vizsgálatban a medián teljes túlélés 8,6 hónappal csökkent annál a betegcsoportnál, akik 5 vagy 6 adag rádium-223-at kaptak azokhoz képest, akik 5 vagy 6 adag placebót kaptak. Ezenfelül placebóhoz képest a rádium-223 alkalmazásával kapcsolatosan a törések kockázatának statisztikailag szignifikáns növekedését figyelték meg a betegek azon alcsoportjánál, akik legalább 5 adagot kaptak, azonban statisztikai különbséget nem értek el a kevesebb adagban részesült alcsoportnál - az utóbbi csoport mintamérete azonban jóval kisebb volt. A PRAC úgy ítélte meg, hogy bár nem engedi meg a jelenleg engedélyezett adagolás előny-kockázat profiljának megkérdőjelezését, tovább kell vizsgálni azt a feltevést, miszerint az adagolás az egyik kockázati tényező, amely hozzájárulhatott a törések és a mortalitás fokozott kockázatához.

A fentiek tükrében a PRAC azt javasolta, hogy a Xofigo forgalombahozatali engedélyének feltételeként egy biológiai eloszlási vizsgálat elvégzését adják meg annak érdekében, hogy tovább karakterizálják a betegség súlyossága, az adag és a csonttáttétekben a rádium-223 eloszlása, illetve a normál csontszerkezethez képest a csontkárosodás (például csonttritkulás) helye között.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az előny-kockázat profil pozitív maradt, feltéve, hogy a Xofigo-t (rádium-Ra223-diklorid) monoterápiában vagy LHRH analóggal kombinálva alkalmazzák a tüneteket okozó csonttáttétet adó és ismert zsigeri áttétet nem okozó mCRPC-ben szenvedő felnőttek kezelésére, amely legalább két előző vonalbeli szisztémás mCRPC-kezelés (kivéve LHRH analógok) után progrediált, illetve nem alkalmas bármely más rendelkezésre álló, szisztémás mCRPC-kezelésre, illetve a törési kockázat minimalizálása érdekében a terméktájékoztatóban eszközölt módosítások mellett. Ezenfelül a forgalombahozatali engedély feltételeként a rádium-223 hatásosságát és biztonságosságát tovább kell karakterizálni egy randomizált, kontrollált vizsgálat, egy beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálat és egy biológiai eloszlási vizsgálat elvégzése révén.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást a Xofigo (rádium-Ra223-diklorid) vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette az ERA-223 vizsgálat előzetes adatainak elemzését, amely fokozott törési kockázatot és a mortalitás fokozott kockázatára utaló tendenciát mutatott a placebóhoz képest, amikor a rádium-223-kezelést abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinálták. A

PRAC egyéb, rendelkezésre álló adatokat is értékelt az ERA-223 vizsgálat eredményeinek a rádium-223 előny-kockázat profiljára gyakorolt, lehetséges hatásaival kapcsolatosan az engedélyezett javallatban, többek között az ALSYMPCA klinikai vizsgálatból származó adatokat, amelyek a kezdeti forgalombahozatali engedély kiadását támasztották alá. A PRAC megvizsgálta az onkológiai tudományos tanácsadó csoport által kifejtett nézeteket is.

- A PRAC megjegyezte, hogy az ERA-223 vizsgálat során a rádium-223-at korábban kemoterápiában nem részesült betegeknél, a betegség korábbi stádiumaiban alkalmazták, bár ez részben átfedést mutatott az engedélyezett javallatban foglaltakkal. Az összes rendelkezésre álló adatot figyelembe véve a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a rádium-223 a törések fokozott kockázatával társul a kezelés alatt és a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül.
- A PRAC úgy vélte, hogy az ERA-223 eredményei hozzájárultak az ALSYMPCA vizsgálatban a kezdeti forgalombahozatali engedély kiadásának idején megfigyelt előnyös hatások mértékével kapcsolatos bizonytalanságokhoz, különösen a kevésbé súlyos betegségben szenvedő betegeknél, illetve a rádium-223-nak a betegség csonton kívüli progresszióját elősegítő, lehetséges hatásával kapcsolatosan. A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy intézkedésekre van szükség ezen kockázatok minimalizálása érdekében, beleértve a készítmény alkalmazásának megakadályozását az ERA-223 vizsgálatához hasonló körülmények között.
- Ennek következtében a PRAC javasolta, hogy korlátozzák a rádium-223 javallatát kizárólag önmagában vagy luteinizáló hormon releasing hormon (LHRH) analóggal kombinációban történő alkalmazásra a tüneteket okozó csontáttétet adó és ismert zsigeri áttétet nem okozó, kasztráció-rezisztens prosztatarákban (mCRPC) szenvedő felnőttek kezelésében, amely legalább két előző vonalbeli szisztémás mCRPC-kezelés (kivéve LHRH analógok) után progrediált, illetve nem alkalmas bármely más rendelkezésre álló, szisztémás mCRPC-kezelésre. A PRAC továbbá úgy vélte, hogy legyen ellenjavallt a rádium-223 együttes alkalmazása abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal.
- Ezenfelül, figyelembe véve a törések fokozott kockázatát, és mivel a mortalitás fokozódása lehetséges, a PRAC javasolja, hogy ne alkalmazzák a rádium-223-at kizárólag tünetmentes csontáttétekkel rendelkező betegeknél, illetve egyéb szisztémás, aktív daganatellenes kezelésekkel kombinálva. A rádium-223-kezelés előtt és után kezelésmentes időszak beiktatása javasolt.
- A fokozott törési kockázat, a felmerült bizonytalanságok, valamint a szignifikáns bizonyítékok hiányának tükrében, hogy az ALSYMPCA vizsgálatban megfigyelt előnyös hatások kis számú oszteoplasztikus csontáttét esetén is érvényesek, a PRAC azt javasolta, hogy ne alkalmazzák a rádium-223-at ezeknél a betegeknél, valamint – enyhe tüneteket okozó csontáttétek esetén – kizárólag akkor alkalmazzák a rádium-223-at, ha az előnyök várhatóan felülmúlják a kockázatokat.
- Továbbá a PRAC úgy ítélte meg, hogy a törések kockázatának minimalizálása érdekében az egészségügyi szakembereknek minden beteg esetében fel kell mérniük a csontok állapotát és a törések kiindulási kockázatát a rádium-223 megkezdése előtt, és legalább 24 hónapon keresztül ellenőrizniük kell a betegeket. Mérlegelni kell a biszfoszfonátok vagy a denozumab alkalmazását. A magas törési kockázatnak kitett betegeknél a rádium-223-at kizárólag akkor szabad megkezdni, ha a várható előnyök felülmúlják a kezeléssel társuló kockázatokat.
- Végül, a PRAC javasolta, hogy a Xofigo forgalombahozatali engedélyének feltételül szabják egy randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, egy beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni biztonságossági vizsgálat, valamint egy biológiai eloszlási vizsgálat elvégzését a rádium-223 biztonságosságának és hatásosságának további karakterizálása érdekében, beleértve az ERA-223

vizsgálatból jelentett, fokozott törési kockázatért és megnövekedett mortalitás lehetséges kockázataért felelős mechanizmusokat.

A fentiek tekintetében a bizottság arra a következtetésre jutott, hogy a Xofigo (rádium-Ra223-diklorid) előny-kockázat profilja kedvező marad, a forgalombahozatali engedély feltételei mellett, és figyelembe véve a terméktájékoztató elfogadott módosításait.

A bizottság ennek következményeként a Xofigo (rádium-Ra223-diklorid) forgalombahozatali engedélyének feltételeit érintő módosítást javasolt.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a Xofigo (rádium-Ra223-diklorid) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

A CHMP ezért a Xofigo (rádium-Ra223-diklorid) forgalombahozatali engedélyének feltételeit érintő módosításokat javasol.