

Bijlage IV
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Analyses van ruwe, voorlopige gegevens van een klinisch onderzoek ter beoordeling van Xofigo (radium Ra223-dichloride) bij een patiëntenpopulatie met asymptomatische of licht symptomatische prostaatkanker (ERA-223 [¹]) hebben aangetoond dat de incidentie van breuken en sterfgevallen die zich voordeden tijdens de behandeling in de behandelingsarm (radium-223-dichloride plus abirateronacetaat en prednison/prednisolon) verhoogd was in vergelijking met de controlearm (placebo plus abirateronacetaat en prednison/prednisolon).

Gezien het belang van de bevindingen van het klinische onderzoek ERA-223 werd geoordeeld dat deze grondig moeten worden herzien in het kader van alle beschikbare gegevens die verband houden met radium-223-dichloride om de mogelijke impact ervan op de afweging van voordelen en risico's van Xofigo te beoordelen bij de toegestane indicatie van de behandeling van volwassenen met castratieresistente prostaatkanker, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.

Op 30 november 2017 heeft de Europese Commissie overeenkomstig artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 het advies van het Bureau ingewonnen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Xofigo (radium-Ra223-dichloride) moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Xofigo (radium-223-dichloride) is een centraal toegelaten product dat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met castratieresistente prostaatkanker, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.

Het PRAC nam tussentijdse gegevensanalyses in overweging van een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentrisch fase III-onderzoek (15396/ERA-223) bij chemotherapienaïeve en asymptomatische of licht symptomatische castratieresistente prostaatkanker met botmetastasen (CRPC). Het PRAC vond ook gegevens van het klinische fase III-hoofdonderzoek ALSYMPCA (15245/BC1-06), die de vergunning voor het in de handel brengen van Xofigo ondersteunden, alsook gegevens van andere voltooide en lopende onderzoeken die sinds de verlening van de vergunning voor het in de handel brengen beschikbaar zijn gekomen.

De klinische werkzaamheid van radium-223 bij de toegestane indicatie werd vastgesteld tijdens de initiële aanvraag voor een handelsvergunning op basis van de beoordeling van gegevens van een centraal onderzoek (ALSYMPCA), waarin een betere algemene overleving en uitgestelde symptomatische skeletgerelateerde problemen werden waargenomen. Ten tijde van de vergunning voor het in de handel brengen werden op basis van de gegevens van dat klinische hoofdonderzoek radium-223-gerelateerde ongewenste voorvallen als beheersbaar en van lagere intensiteit beschouwd dan de voorvallen die verband hielden met het gebruik van cytostatische geneesmiddelen die ook bij de doelpopulatie werden gebruikt.

Het PRAC merkte op dat ERA-223 chemotherapienaïeve volwassenen met castratieresistente prostaatkanker en geen bekende viscerale metastasen omvatte van wie 46% licht symptomatische botmetastasen had. Deze kenmerken komen overeen met de toegestane indicatie. Op basis van de beschikbare gegevens kan niet worden aangetoond dat de negatieve resultaten in ERA-223 te wijten zijn aan het specifieke mechanisme voor het gelijktijdige gebruik met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. Overeenkomstig de resultaten van de vergadering van de

¹ Onderzoek 15396 (ERA-223); NCT02043678; een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek naar radium-223-dichloride in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon in de behandeling van asymptomatische of licht symptomatische chemotherapienaïeve proefpersonen met voornamelijk in de botten gemetastaseerde, castratieresistente prostaatkanker (CRPC)

wetenschappelijke adviesgroep oncologie (SAG) heeft het PRAC geoordeeld dat deze bevindingen relevant zijn voor de toegestane indicatie.

Rekening houdend met alle beschikbare gegevens van klinische en niet-klinische onderzoeken en de literatuur, heeft het PRAC geconcludeerd dat het gebruik van radium-223 gepaard gaat met een verhoogd risico op botbreuken tijdens en na de behandeling, bij de toegestane indicatie. Dit standpunt werd ook door de SAG gedeeld. De omvang van dit risico wordt echter niet volledig toegelicht, aangezien in alle beschikbare onderzoeken, zoals ook door de wetenschappelijke adviesgroep oncologie is opgemerkt, aanzienlijke beperkingen zijn vastgesteld met betrekking tot het verzamelen van gegevens over botbreuken, zoals het ontbreken van een systematische follow-up van het risico op breuken en het ontbreken van een intensieve bewaking van de gezondheid van het skelet. Het blijft zo dat in ERA-223 alle breuken moesten worden gerapporteerd voor een langere periode dan bij ALSYMPCA en de botscan/computertomografie (CT) in de behandelingsfase werden uitgevoerd.

Uit de analyses van subgroepen in ERA-223 blijkt dat het gebruik van bifosfonaten en denosumab ("bone health agents" [BHA]) het risico van overleving zonder symptomatische skeletvoorvallen, met name symptomatische pathologische fracturen, heeft verkleind, en dit was meer uitgesproken in de radium-223-groep. Door het gebruik van deze geneesmiddelen werd ook het risico verminderd van alle breuken in beide behandelingsarmen, maar het verhoogde risico in de radium-223-arm in vergelijking met de placebo-arm werd niet weggenomen. De resultaten van de gestratificeerde Coxmodellen en logistische regressiemodellen voor breuk met ALSYMPCA en ERA-223 zijn relatief consistent, hetgeen erop wijst dat het gebruik van BHA's sterk samenhangt met een daling van het breukrisico en de tijd tot eerste breuk in de radium-223-arm, en in de placebo-arm in ERA-223, maar niet in de placebo-arm in ALSYMPCA. Dit wijst erop dat het gebruik van deze geneesmiddelen het risico op breuken die verband houden met radium-223 tot een minimum kan beperken, onder meer als enkelvoudige systemische kankertherapie.

In de beschikbare beeldvormingsgegevens waren de meest gebruikelijke soort breuken osteoporosefracturen en bijna alle patiënten met deze botbreuken hadden osteoporose bij aanvang. De vaststelling dat de meeste botbreuken buiten de metastasen plaatsvonden, is reden tot bezorgdheid en wijst op een aanzienlijk off-targeteffect van radium-223 in ERA-223. Uit de gegevens van een onderzoek naar de biodistributie bleek dat de haarden van radium-223-stapeling in de meeste gevallen overeenkwamen met tumoren; zij kunnen echter ook overeenkomen met een niet-kwaadaardige ziekte, bijv. degeneratieve botziekte. Aangenomen wordt dat Xofigo zich zou opstapelen op locaties van hoge botomzet, zoals plaatsen van degeneratieve botziekte (osteoporose) of recente (micro-)fractuur, waardoor het risico op breuken toeneemt. In multivariate analyses in ERA-223 waren de medische anamnese van osteoporose en het lagere aantal metastasen bij aanvang (< 6 t.o.v. ≥ 6) in aanzienlijke mate verbonden met het toegenomen risico van breuk in de radium-223-arm, maar niet in de placebo-arm. Bovendien hebben in ERA-223 patiënten met minder dan zes botmetastasen bij aanvang meer botbreuken ervaren en een kortere tijd tot een eerste fractuur in vergelijking met patiënten die zes of meer botmetastasen vertoonden; dit kan ten dele worden verklaard door een disbalans bij aanvang in de lengte van eerdere androgeendeprivatietherapie. In ALSYMPCA was de incidentie van botbreuken bij patiënten met minder dan zes botmetastasen ongeveer twee keer zo groot als die van de placebogroep. In multivariate analyses was het risico op breuk meestal toegenomen bij patiënten met minder dan zes botmetastasen in vergelijking met patiënten met zes of meer botmetastasen in de radium-223-arm. Kortom, de medische anamnese van osteoporose en een mindere mate van ziekte bij aanvang lijken belangrijke factoren die bijdragen aan het optreden van breuken en de tijd tot de eerste fractuur in de radium-223-arm waarbij zowel een anamnese van osteoporose als het hebben van minder dan zes botmetastasen in verband werd gebracht met een verhoogd risico op breuken in *post-hoc* analyses.

Op basis van de bovengenoemde opmerkingen was het PRAC van mening dat, voordat met een radium-223-behandeling wordt gestart, de botstatus moet worden beoordeeld aan de hand van bijvoorbeeld scintigrafie en meting van de botdichtheid en het risico op botbreuken van patiënten, op basis van bekende risicofactoren en de risico's die in deze procedure zijn vastgesteld (bijv. osteoporose, minder dan zes botmetastasen, medicatie die het risico op botbreuken verhoogt en lage body mass index). Andere factoren, zoals gelijktijdig gebruik van steroïden, kunnen het risico op breuken verder vergroten. Gezien het uitgestelde risico op botbreuken dat werd geobserveerd, moeten deze twee aspecten gedurende ten minste 24 maanden na de inleiding van de procedure van nabij worden gevolgd. Daarnaast moeten preventieve maatregelen zoals het gebruik van bifosfonaten of denosumab in aanmerking worden genomen voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat. Voorts moet bij patiënten met een hoog uitgangrisico op breuk het voordeel van de behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen het risico.

Het PRAC merkte op dat in ERA-223 het percentage patiënten dat is overleden met progressie buiten het bot (bijv. progressie in de lymfklieren of de lever) in de radium-223-arm aanmerkelijk groter was dan in de placebogroep (14,5 % [57/392] vs. 7,4% [29/394]). Bij de totale populatie werd ook een verhoogd risico op radiologische progressie buiten het bot in de radium-223-groep geobserveerd ten opzichte van de placebogroep (HR 1,376; 95%-BI [0,972, 1,948], $p=0,07$), wat bezorgdheid deed rijzen dat radium-223 viscerale en lymfkliermetastasen bevordert. Een soortgelijke trend werd waargenomen in ALSYMPCA, waar bij patiënten die overleden als gevolg van prostaatkanker het aandeel overlijden als gevolg van prostaatkankergerelateerde metastase buiten het skelet hoger was in de radium-223 arm dan in de placebo-arm (38,1 % t.o.v. 27,3%). Het PRAC merkte op dat tijdens de initiële vergunning voor het in de handel brengen bezorgdheid was geuit over het feit dat de incidentie van niet-prostaatkankergerelateerd overlijden in de radium-223-groep lager was in vergelijking met de placebogroep, hetgeen kan wijzen op een disbalans in de gezondheidstoestand die gunstig uitvalt voor de radium-223-groep. Er zijn nog andere punten van zorg geuit, zoals het ontbreken van bewijs van een rechtstreeks antitumoreffect en het mogelijke effect van comediatie als bifosfonaten. In tegenstelling tot enkele deskundigen van de SAG was het PRAC echter van mening dat de resultaten van ERA-223 niet van invloed waren op de algehele geldigheid van de totale verbetering van de overleving die in de radium-223-groep in ALSYMPCA werd waargenomen in vergelijking met de placebogroep en dat het totale overlevingsvoordeel bleef bestaan na aanpassing voor belangrijke versturende factoren. Bovendien was geen rechtstreeks antitumoreffect aangetoond, zoals ook werd opgemerkt op het moment van de vergunningverlening, maar waren andere eindpunten een voordeel van radium-223. Minder patiënten in de radium-223-groep ervoeren skeletgerelateerde problemen (SRE's) en de tijd tot het eerste SRE was klinisch significant langer, met een verschil van zes maanden. Alle aspecten van het samengestelde eindpunt SRE hadden betrekking op klinisch relevante aspecten en er was een consequent positief effect in drie van de vier parameters van het samengestelde eindpunt ten gunste van radium-223, waarbij de externe stralingstherapie (EBRT) de belangrijkste component was.

Hoewel er beperkingen zijn om de trend van een verhoogde mortaliteit van ERA-223 naar ALSYMPCA te extrapoleren, maar ook moeilijkheden om de in ERA-223 waargenomen ongunstige resultaten te combineren met de gunstige resultaten in ALSYMPCA, gezien het feit dat patiënten in ERA-223 minder gevorderde gemetastaseerde CRPC hadden, geven de beschikbare gegevens aanleiding tot bezorgdheid over het gebruik van radium-223 in vroege therapiekuren voor symptomatische patiënten.

In het geval van ALSYMPCA waren de patiënten ofwel post-docetaxel ofwel niet geschikt voor docetaxel, niet bereid om docetaxel te ontvangen of docetaxel was om een andere reden niet beschikbaar voor hen. Bijgevolg was de in het ALSYMPCA-onderzoek opgenomen chemotherapienaïeve patiëntenpopulatie niet goed gedefinieerd en zijn de omvang en de kenmerken van de verschillende subpopulaties onbekend. ERA-223 werd uitsluitend uitgevoerd bij

chemotherapienaïeve patiënten, wat verder zorgen baart voor de behandeling met radium-223 van chemotherapienaïeve patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker. Sinds de toelating van radium-223 zijn abirateron en enzalutamide toegestaan voor chemotherapienaïeve en post-docetaxel prostaatkankerpatiënten op basis van betrouwbare gegevens waaruit voordeel voor de algehele overleving blijkt. Chemotherapie en tot op zekere hoogte abirateron en enzalutamide kunnen zich richten op metastasen in de lymfklieren en viscerale metastasen. Het werkingsmechanisme van radium-223 is beperkt tot de botomgeving en een aanzienlijk deel van de mannen met CRPC heeft metastasen in de zachte weefsels (lymfklieren en/of visceraal), waarvan sommige wellicht niet ontdekt zouden worden vóór de start van de behandeling. Voorts bedroeg de mediane alkalische fosfatase (ALP, bij benadering de mate van osteoblastische activiteit) van patiënten in het onderzoek ALSYMPCA 211 U/l, hetgeen relatief hoog is. Zo was de mediane ALP duidelijk lager in een fase III-onderzoek naar het behandelvoordeel van enzalutamide bij post-docetaxelpatiënten (115 U/l) of abirateron bij chemotherapienaïeve patiënten (91 U/l). Een andere patiëntenpopulatie waaronder een groep post-docetaxelpatiënten komt derhalve niet automatisch overeen met het type patiënten dat bij ALSYMPCA werd ingeschreven, wat de omvang van de ziekte betreft.

In het algemeen was het PRAC van oordeel dat Xofigo alleen als monotherapie, of in combinatie met een luteïniseringshormoon (LHRH)-analoog, zou mogen worden gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, die in progressie zijn na ten minste twee voorgaande systemische kuren voor mCRPC (met uitzondering van de LHRH-analogen) of die niet in aanmerking komen voor eventuele systemische mCRPC-behandeling. Dit standpunt werd tot op zekere hoogte gesteund door een aantal deskundigen van de SAG die radium-223 als bruikbare laatste optie beschouwden als geen andere beschikbare behandelingen de voorkeur genieten en die de uitvoering van een gerandomiseerde gecontroleerde proef aanbevelen bij patiënten na ten minste twee eerdere kuren voor gemetastaseerde ziekte. De beperking van radium-223 tot na de derde serie behandelingen werd echter niet ondersteund door het PRAC in het licht van de bekende veiligheidsproblemen op het vlak van volgende chemotherapie kuren en aangezien er in deze patiëntenpopulatie slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over de volgorde van therapie. Daarnaast wijst een aantal gepubliceerde onderzoeken op kruisresistentie van abirateron en enzalutamide of docetaxel in de post-abirateronsetting.

Hoewel een meerderheid van de patiënten in ALSYMPCA eerder docetaxeltherapie had gekregen, ontbreken de gegevens voor het gebruik van radium-223 na verdere behandelkuren. Bovendien zijn de resultaten van de twee voltooide gerandomiseerde gecontroleerde proeven qua totale overleving niet consistent. Overeenkomstig het advies van enkele deskundigen van de wetenschappelijke adviesgroep beval het PRAC aan om als voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen van Xofigo de uitvoering van een gerandomiseerd dubbelblind multicentrisch onderzoek op te leggen met het oog op de verdere karakterisering van de veiligheid en werkzaamheid, met name het risico van breuken en het risico op vorming van viscerale en nodale metastasen in de setting van de beperkte indicatie. Om verdere gegevens tijdig te verkrijgen, heeft het PRAC bovendien, in overeenstemming met het advies van de SAG, aanbevolen dat het uitvoeren van een niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na toelating wordt opgelegd om de veiligheid ervan verder te karakteriseren.

Aangezien het gegevensbestand tijdens deze procedure is geëvolueerd, wordt opgemerkt dat de bij de tussentijdse analyse van ERA-223 vastgestelde statistisch significante sterftedisbalans ten tijde van de voorlopige maatregelen (HR 1,347; 95%-BI [1,047, 1,732] p=0,02) niet langer statistisch significant was in de analyse na de sluiting van de database op 8 juni 2018 (HR 1,195; 95%-BI [0,950, 1,505] p=0,128). Deze trend blijft echter zorgwekkend. Bovendien kregen ongeveer driemaal zoveel patiënten te maken met botbreuken in de radium-223-arm als in placebo-arm.

Abirateron staat erom bekend dat het het risico op breuken verhoogt, evenals prednison/prednisolon, en een synergetisch effect van de drievoudige combinatie kan niet worden uitgesloten. Observatiegegevens gaven aan dat radium-223 in de klinische praktijk wordt gebruikt in combinatie met abirateron (16% op basis van tussentijdse gegevens van het observatieonderzoek REASSURE). Al met al was het PRAC van mening dat de contra-indicatie, die is geïntroduceerd ten tijde van de voorlopige maatregelen voor het gebruik van radium-223 in combinatie met abirateron en prednison/prednisolon, moet worden gehandhaafd.

Hoewel abirateron mechanistisch gezien mogelijk een negatiever effect op de botgezondheid kan hebben dan androgeenreceptorantagonisten, gezien de bekende farmacologische effecten van deze klasse geneesmiddelen op bot, kan een verder verhoogd risico op breuken ook ontstaan wanneer radium-223 met deze geneesmiddelen wordt gecombineerd. De tussentijdse gegevens van REASSURE geven ook gelijktijdig gebruik aan met enzalutamide (22%). Evenzeer als chemotherapie wordt toegestaan voor de behandeling van mCRPC in combinatie met prednison/prednisolon waarvan ook bekend is dat het een negatief effect heeft op de botten, kan een verder verhoogd risico niet worden uitgesloten. Bovendien zijn er, terwijl een klein deel van de patiënten in de radium-223-behandelfase in ALSYMPCA een antiandrogeen van de eerste generatie ontving, momenteel geen gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid van radium-223 in combinatie met andere kankertherapieën dan LHRH-analogen. Het PRAC merkte ook de zorgen van de SAG op met betrekking tot combinaties met andere effectieve behandelingen (met inbegrip van chemotherapie). De combinatie van radium-223 met andere kankertherapieën moet worden vermeden, tenzij de voordelen en risico's van de combinatie kunnen worden vastgesteld. Erkend werd dat LHRH-analogen ook een negatief effect op het bot kunnen hebben omdat de botmineraaldichtheid afneemt, maar alles in aanmerking genomen maken LHRH toch deel uit van de gouden standaardbehandeling van gemetastaseerde prostaatkanker. Daarom wordt het essentieel geacht dat het testosterongehalte bij patiënten met mCRPC op castratieniveau wordt gehandhaafd. Voorts werden bij ALSYMPCA aan 83,9% van de patiënten LHRH-analogen toegediend tijdens de behandeling met radium-223. Ten slotte heeft het PRAC de combinatie van radium-223 met andere systemische kankertherapieën dan LHRH-analogen afgeraden.

Bij de meeste patiënten met een breuk in ERA-223 vond deze plaats na hun laatste dosis radium-223. Daarom is het waarschijnlijk dat het risico van fracturen met radium-223 na de laatste injectie blijft bestaan en verder kan toenemen bij patiënten die vervolgens abirateron krijgen of andere geneesmiddelen die ook osteoporose en breuken kunnen veroorzaken. Er zijn geen klinische gegevens ter ondersteuning van een aanbeveling over een uitwasperiode tussen de laatste injectie van radium-223 en abirateron, hoewel in klinische proeven momenteel een uitwasperiode van vier weken wordt aanbevolen voor radium-223 en daaropvolgende therapie. Het PRAC heeft de visie van de SAG onderschreven dat voldoende uitwasperiodes, met inbegrip van eerdere therapieën, moeten worden ingesteld op basis van farmacodynamica en niet alleen farmacokinetiek. Bij gebrek aan klinische gegevens was het PRAC van mening dat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moet worden geadviseerd een behandelvrij interval te laten toepassen op basis van eliminatiehalveringstijd, ten minste 5 dagen na abirateron voordat de behandeling met radium-223 wordt geïnitieerd en ten minste 30 dagen na de laatste dosis radium-223 voordat een systemische kankerbehandeling wordt toegediend.

De definitie van licht symptomatische botmetastasen is veranderd sinds ALSYMPCA werd uitgevoerd. Aangezien er echter grote bezorgdheid bestaat over de totale overleving en het risico op breuk bij asymptomatische patiënten uit het ERA-223-onderzoek en er geen substantiële gegevens van ALSYMPCA of andere proeven zijn die op een voordeel van radium-223 bij deze patiënten wijzen, is Xofigo niet toegelaten in deze subpopulatie en wordt de afweging van de voordelen en de risico's als negatief beschouwd. Opgemerkt zij dat een deel van de clinici het echter wenselijk kan achten de resultaten van ALSYMPCA te extrapoleren naar bepaalde asymptomatische patiënten met botmetastasen (St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus

Conference (APCCC) in 2015). Bijgevolg heeft het PRAC aanbevolen om in de productinformatie een waarschuwing op te nemen om te benadrukken dat het gebruik van Xofigo niet wordt aanbevolen voor deze patiëntenpopulatie.

Zoals hierboven vermeld, hadden patiënten met minder dan zes botmetastasen een verhoogd risico op breuken, zowel in ERA-223 als in ALSYMPCA. Voorts kon in het kader van een ALSYMPCA een statistisch significant algemeen overlevingsvoordeel van de behandeling niet worden aangetoond in de subgroepen van patiënten met minder dan 6 botmetastasen (HR voor radium-223 tot placebo 0,901; 95%-BI [0,553 - 1,466]). Zoals opgemerkt bij de initiële vergunning voor het in de handel brengen, werd in ALSYMPCA een beter radium-223 effect aangetoond bij patiënten met een totaal ALP \geq 220 U/l, en dus bij patiënten met een hoge osteoblastische activiteit en waarschijnlijk een grotere omvang van de ziekte. Sterker nog, er kon ook geen statistisch significant algemeen overlevingsvoordeel van de behandeling worden aangetoond in de subgroep van patiënten met een totaal ALP $<$ 220 U/l (HR 0,823; HR; 95%-BI [0,633 - 1,068], $p=0,142$). Tussentijdse gegevens van een observatieonderzoek laten zien dat bij patiënten die radium-223 hebben gebruikt na ten minste twee therapieën, 12% $<$ zes botmetastasen had en dat de mediane ALP van deze groep lager was dan die van de ALSYMPCA-populatie (167 U/l tegenover 211 U/l). Er werd daarom opgemerkt dat de beperkte indicatie de behandeling van patiënten met een laag niveau van osteoblastische botmetastasen niet duidelijk uitsluit. Gezien deze mogelijkheid, met het oog op het nieuwe risico van breuken, van het werkingsmechanisme van radium-223 en de lagere verwachte werkzaamheid, heeft het PRAC geconcludeerd dat bij patiënten met een laag niveau van osteoblastische botmetastasen radium-223 niet wordt aanbevolen.

Sommige SAG-deskundigen waren van mening dat radium-223 slechts een bruikbare optie als monotherapie zou zijn bij patiënten met sterk symptomatische botmetastasen. In ALSYMPCA verlengde radium-223 de algehele overleving in de groep van gebruikers zonder opioïden aanzienlijk (HR = 0,70; 95%-BI [0,52–0,93]; $p = 0,013$); er waren echter baselineverschillen ten gunste van radium-223. Aangezien de classificatie voor ernst van de pijn is gewijzigd sinds ALSYMPCA werd uitgevoerd, zijn er enkele onzekerheden gerezen over de vraag of de herziene gegevens van ALSYMPCA-patiënten die als licht symptomatisch worden aangemerkt voldoende definiëren. Hoewel er in de als licht symptomatisch gedefinieerde onderzoekspopulatie sprake is van overlapping met ERA-223, maken verschillen in de duur van eerdere chemotherapie en de behandelingscombinatie tijdens het onderzoek het moeilijk om de negatieve resultaten van ERA-223 te extrapoleren naar de geautoriseerde populatie. Het PRAC was van mening dat bij volwassenen met CRPC en licht symptomatische botmetastasen het nut van de behandeling zorgvuldig moest worden beoordeeld om te compenseren voor de risico's, aangezien waarschijnlijk hoge osteoblastische activiteit nodig zal zijn om baat te vinden bij de behandeling.

In ERA-223 is de mediaan van de totale overleving verminderd met 8,6 maanden in de groep patiënten die vijf of zes doses radium-223 hebben ontvangen in vergelijking met de groep patiënten met vijf of zes doses placebo. Bovendien werd een statistisch significante toename van het risico op breuken met radium-223 in vergelijking met placebo waargenomen in de subgroep van patiënten die \geq vijf doses ontvingen, maar er werd geen statistisch verschil bereikt in de subgroep die minder doses kreeg — de steekproefgrootte in deze laatste groep was echter veel kleiner. Het PRAC oordeelde dat, hoewel de verhouding tussen baten en risico's van de thans vastgestelde dosering niet in twijfel werd getrokken, de hypothese dat de dosering één van de factoren is die hebben bijgedragen aan het toegenomen risico van breuk en sterfte, verder moet worden onderzocht.

Gezien het bovenstaande heeft het PRAC aanbevolen om als voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen van Xofigo een biodistributieonderzoek in te stellen om de correlatie tussen de mate van ziekte, de dosis en de verspreiding van radium-223 bij botmetastasen, en locaties van verminderde botgezondheid (bijv. osteoporose), t.o.v. een normale botstructuur te kunnen karakteriseren.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de afweging van de voordelen en de risico's positief bleef, op voorwaarde dat Xofigo (radium Ra223-dichloride) alleen wordt gebruikt als monotherapie of in combinatie met LHRH-analoog voor de behandeling van volwassen patiënten met mCRPC, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, die in progressie zijn na ten minste twee eerdere lijnen van systemische therapie voor mCRPC (met uitzondering van LHRH-analogen) of niet in aanmerking komen voor een eventueel beschikbare systemische mCRPC-behandeling en dat in de productinformatie wijzigingen worden aangebracht om het risico van breuk zoveel mogelijk te beperken. Bovendien moeten de werkzaamheid en veiligheid van radium-223 als voorwaarde voor de vergunning voor het in de handel brengen verder worden gekarakteriseerd door een gerandomiseerde gecontroleerde proef, een niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na toelating en een biodistributieonderzoek.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in aanmerking genomen die voortvloeit uit geneesmiddelenbewakingsgegevens voor Xofigo (radium Ra223-dichloride).
- Het PRAC heeft de voorafgaande gegevensanalyses van het onderzoek ERA-223 onderzocht die een groter risico op breuken en een trend van een verhoogd risico op sterfte ten opzichte van placebo lieten zien wanneer de behandeling met radium-223 werd gecombineerd met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. Bij het PRAC werd tevens rekening gehouden met alle andere beschikbare gegevens, waaronder gegevens van de klinische proef van ALSYMPCA, die de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen ondersteunde, in verhouding tot het potentiële effect van de resultaten van onderzoek ERA-223 op de verhouding tussen baten en risico's van radium-223 bij de toegestane indicatie. Bij het PRAC werd ook rekening gehouden met de standpunten van de wetenschappelijke adviesgroep voor oncologie.
- Het PRAC merkte op dat het gebruik van radium-223 in ERA-223 plaatsvond bij chemotherapienaïeve patiënten in vroegere stadia van de ziekte, zij het gedeeltelijk overlappend met die van de toegestane indicatie. Rekening houdend met alle beschikbare gegevens concludeerde het PRAC dat radium-223 gepaard gaat met een verhoogd risico op botbreuken, tijdens de behandeling en gedurende enkele maanden na beëindiging van de behandeling.
- Het PRAC was van mening dat de resultaten van ERA-223 bijdroegen aan de onzekerheid over de hoogte van het voordeel in ALSYMPCA op het moment van de initiële vergunning voor het in de handel brengen, met name bij patiënten met een lagere ziektedruk en over het potentieel van radium-223 om ziekteprogressie buiten het bot te bevorderen. Het PRAC was daarom van mening dat maatregelen nodig zijn om deze risico's tot een minimum te beperken, onder meer om te voorkomen dat het product in vergelijkbare situaties wordt gebruikt als in ERA-223.
- Als gevolg daarvan heeft het PRAC aanbevolen om de indicatie van radium-223 te beperken tot gebruik als monotherapie of in combinatie met luteïniseringshormoon (LHRH)-analoog voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, die in progressie zijn na ten minste twee eerdere lijnen systemische therapie voor mCRPC (met uitzondering van de LHRH-analogen) of die niet in aanmerking komen voor eventueel beschikbare systemische mCRPC-behandeling. Het PRAC was verder van mening dat radium-223 moet worden gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon.

- Gezien het toegenomen risico van breuk en aangezien een toename van overlijden mogelijk is, beveelt het PRAC bovendien aan om radium-223 niet te gebruiken bij patiënten met alleen asymptomatische botmetastasen of in combinatie met andere systemisch werkzame kankertherapieën. Behandelingsvrije intervallen voor en na behandeling met radium-223 worden aanbevolen.
- Gezien het toegenomen risico van breuk, de onzekerheid ter zake en de afwezigheid van belangrijk bewijs dat de waargenomen voordelen in ALSYMPCA betrekking hebben op patiënten met een laag niveau van osteoblastische botmetastasen, beveelt het PRAC aan om radium-223 niet te gebruiken voor deze patiënten, en, voor patiënten met lichte symptomatische botmetastasen, om radium-223 alleen te gebruiken als de voordelen opwegen tegen de risico's.
- Voorts was het PRAC van oordeel dat, om het risico op breuken zo veel mogelijk te beperken, beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg de botstatus en het basisrisico van breuk voor alle patiënten moeten beoordelen alvorens met radium-223 te starten en de patiënten gedurende ten minste 24 maanden moeten volgen. Het gebruik van bifosfonaten of denosumab moet in aanmerking worden genomen. Bij patiënten met een groot risico op breuken mag radium-223 alleen worden geïnitieerd als de verwachte voordelen opwegen tegen de aan de behandeling verbonden risico's.
- Tot slot heeft het PRAC aanbevolen om als voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen van Xofigo een gerandomiseerde gecontroleerde klinische proef, een niet-interventioneel veiligheidsonderzoek na toelating en een biodistributieonderzoek uit te voeren, om de veiligheid en de werkzaamheid van radium-223 verder te karakteriseren, met inbegrip van de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het toegenomen risico van breuk, en een mogelijk risico van verhoogde sterfte, gerapporteerd in ERA-223.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de verhouding tussen de voordelen en de risico's van Xofigo (radium Ra223-dichloride) gunstig blijft, afhankelijk van de voorwaarden die zijn overeengekomen voor de vergunning voor het in de handel brengen, en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.

Als gevolg daarvan beveelt het Comité de wijziging aan van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van Xofigo (radium Ra223-dichloride).

Advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

Het CHMP is daarom van mening dat de verhouding tussen de voordelen en de risico's van Xofigo (radium Ra223-dichloride) gunstig blijft, onder voorbehoud van de wijzigingen in de productinformatie en in de hierboven beschreven omstandigheden.

Daarom beveelt het CHMP de wijziging aan van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van Xofigo (radium Ra223-dichloride).