

## **Príloha IV**

### **Vedecké závery**

## Vedecké závery

Analýza nevyčistených predbežných údajov klinického skúšania, v ktorej sa hodnotila látka Xofigo (chlorid radnatý (Ra 223)) v populácii pacientov s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou rakovinou prostaty (ERA-223 [1]), zistila, že výskyt zlomenín a úmrtí v liečbe sa zvýšil v liečenej skupine (chlorid radnatý (Ra223) plus abiraterón acetát a prednizón / prednizolón) v porovnaní s kontrolovanou skupinou (placebo plus abiraterón acetát a prednizón / prednizolón).

Vzhľadom na význam zistení klinického skúšania ERA-223 sa usúdilo, že by sa mali dôkladne preskúmať v kontexte všetkých dostupných údajov týkajúcich sa chloridu radnatého (Ra 223) s cieľom posúdiť ich možný vplyv na pomer prínosu a rizika rovnováhu lieku Xofigo v povolenej indikácii liečby dospelých pacientov s kastročne rezistentným karcinómom prostaty, symptomatických kostných metastáz a bez známych viscerálnych metastáz.

Dňa 30. novembra 2017 požiadala Európska komisia podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 agentúru o stanovisko, či sa povolenie na uvedenie lieku Xofigo (chlorid radnatý (Ra 223)) na trh má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

### Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Liek Xofigo (chlorid radnatý (Ra 223)) je centrálné povolený liek indikovaný na liečbu dospelých s kastročne rezistentnou rakovinou prostaty, symptomatickými kostnými metastázami a bez známych viscerálnych metastáz.

Výbor PRAC vzal na vedomie analýzy predbežných údajov z randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie vo viacerých centrách v III. fáze (15396/ERA-223) u pacientov, ktorí neboli liečení chemoterapiou, s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou kastročne rezistentnou rakovinou prostaty s kostnými metastázami (CRPC). Výbor PRAC tiež posudzoval údaje z III. fázy hlavného klinického skúšania ALSYMPCA (15245/BC1-06), ktoré podporili povolenie na uvedenie lieku Xofigo na trh, ako aj údaje z ďalších dokončených a prebiehajúcich štúdií, ktoré boli sprístupnené od vydania povolenia na uvedenie na trh.

Klinická účinnosť chloridu radnatého (Ra 223) v schválenej indikácii bola stanovená v rámci prvej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh na základe posúdenia údajov z jednej hlavnej štúdie (ALSYMPCA), v ktorej sa pozorovalo lepšie celkové prežitie a oneskorené symptomatické skeletálne udalosti. Na základe údajov z tejto hlavnej klinickej štúdie v čase vydania povolenia na uvedenie na trh boli nepriaznivé účinky súvisiace s rádiom 223 považované za zvládnuteľné a s nižšou intenzitou ako tie, ktoré súvisia s použitím cytostatických liekov, ktoré sa tiež používajú u cieľovej populácie.

Výbor PRAC poznamenal, že ERA-223 zahŕňal dospelých bez liečby pomocou chemoterapie s kastročne rezistentným karcinómom prostaty bez známych viscerálnych metastáz, pričom 46% z nich malo mierne symptomatické kostné metastázy. Tieto charakteristiky sú v súlade s povolenou indikáciou. Na základe dostupných údajov nemožno preukázať, že nepriaznivé výsledky u ERA-223 sú spôsobené mechanizmom špecifickým pre súbežné použitie s abiraterón acetátom a prednizónom / prednizolónom. V súlade s výsledkom stretnutia vedeckej poradnej skupiny pre onkológiu (SAG) preto výbor PRAC usúdil, že tieto zistenia sú relevantné pre povolenú indikáciu.

Vzhľadom na všetky dostupné údaje z klinických, neklinických štúdií a literatúry dospel výbor PRAC k záveru, že použitie radia 223 súvisí so zvýšeným rizikom zlomeniny počas a po liečbe v povolenej indikácii. Tento názor vyslovila tiež skupina SAG. Rozsah tohto rizika však nie je úplne objasnený, pretože vo všetkých dostupných štúdiách, ako to tiež uviedla skupina SAG, boli zistené významné obmedzenia

---

<sup>1</sup> Štúdia 15396 (ERA-223); NCT02043678; III. fáza randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia chloridu radnatého (Ra223) v kombinácii s abiraterónom acetátom a prednizónom / prednizolónom pri liečbe asymptomatických alebo mierne symptomatických pacientov bez predošlej chemoterapie s metastatickým kastročne rezistentným karcinómom prostaty (CRPC)

týkajúce sa zberu údajov o zlomeninách vrátane nedostatku systematického sledovania rizika zlomeniny a nedostatku intenzívneho monitorovania zdravia skeletu. Platí, že u ERA-223 boli všetky zlomeniny hlásené dlhšie ako v štúdií ALSYMPCA a vyšetrenie kostnej / počítačovej tomografie (CT) sa uskutočnilo vo fáze liečby.

Analýzy podskupín u ERA-223 naznačujú, že použitie bisfosfonátov a denosumabu (činnidlá na zlepšenie kostnej hmoty, BHA) znižuje riziko udalostí „prežitia bez symptómov kostnej udalosti“, najmä symptomatických patologických zlomenín u skupiny s rádiom 223. Použitie týchto liekov tiež znížilo riziko všetkých zlomenín v oboch liečených skupinách, ale neodstránilo zvýšené riziko v skupine s rádiom-223 v porovnaní s placebom. Výsledky rozvrstvených modelov Cox a modelov logistickej regresie zlomenín sú u ALSYMPCA a ERA-223 relatívne konzistentné, čo naznačuje, že použitie BHA je silne spojené so znížením rizika zlomenín a časom do prvej zlomeniny v skupine s rádiom 223 a v skupine s placebom v ERA-223, ale nie v skupine s placebom v štúdií ALSYMPCA. To naznačuje, že používanie týchto liekov môže minimalizovať riziko zlomenín spojených s rádiom-223, vrátane jednorazovej systémovej liečby rakoviny.

V dostupných zobrazovacích údajoch boli najčastejším druhom zlomeniny osteoporotické zlomeniny a takmer všetci pacienti s týmito zlomeninami mali osteoporózu v počiatočnom štádiu liečby. Zistenie, že väčšina zlomenín sa vyskytla mimo metastáz, vyvoláva obavy a naznačuje podstatný účinok rádia-223 v ERA-223 mimo cieľa. Údaje z biodistribučnej štúdie ukázali, že vo väčšine prípadov problematické miesta hromadenia rádia-223 zodpovedali ložiskám nádorov; ale môžu tiež zodpovedať nemalígnym ochoreniam, napr. degeneratívne ochoreniu kostí. Predpokladá sa, že Xofigo sa hromadí v miestach s vysokou pohyblivosťou kostí, akými sú miesta degeneratívnej kostnej choroby (osteoporóza) alebo nedávnej (mikro-) zlomeniny, čím sa zvyšuje riziko zlomenín. V analýzach s viacerými variáciami u ERA-223 bola anamnéza osteoporózy a nižší počet východiskových metastáz (<6 oproti ≥6) významne spojená so zvýšeným rizikom zlomeniny v skupine s rádiom-223, ale nie v skupine s placebom. Okrem toho u pacientov s ERA-223 s menej ako 6 kostnými metastázami na začiatku liečby sa vyskytlo viac zlomenín a mali kratší čas do prvej zlomeniny v porovnaní s tými, ktorí mali 6 alebo viac kostných metastáz; to sa dá čiastočne vysvetliť základnou nerovnováhou v dĺžke predchádzajúcej androgénovej depriváčnej terapie. V štúdií ALSYMPCA bol výskyt zlomenín u pacientov s menej ako 6 kostnými metastázami približne dvojnásobný v porovnaní so skupinou s placebom. V analýzach s viacerými analýzami bolo riziko zlomenín u pacientov s menej ako 6 kostnými metastázami zvýšené v porovnaní s pacientmi so 6 alebo viacerými kostnými metastázami v skupine s rádiom-223. Na záver sa zdá, že anamnéza osteoporózy a menšia miera ochorenia na začiatku liečby sú kľúčovými faktormi, ktoré prispievajú k výskytu zlomenín a času po prvú zlomeninu v skupine s rádiom 223 s anamnézou osteoporózy a s menej ako 6 kostnými metastázami so zvýšeným rizikom zlomenín v *post-hoc* analýzach.

Na základe vyššie uvedených pozorovaní výbor PRAC usúdil, že pred začiatkom liečenia pomocou rádia-223 by sa mal stav kostného tkaniva posúdiť napríklad pomocou scintigrafie a merania hustoty minerálov v kostiach, ako aj základného rizika zlomenín pacientov na základe známych rizikových faktorov (napr. osteoporóza, menej ako 6 kostných metastáz, riziko fraktúry zvyšujúce medikáciu a nízky index telesnej hmotnosti). Ďalšie faktory, ako napríklad súbežné užívanie steroidov, môžu ďalej zvyšovať riziko zlomeniny. Vzhľadom na pozorované oneskorené riziko zlomenín, tieto dva aspekty sa majú pozorne sledovať minimálne 24 mesiacov po začatí liečby. Okrem toho by sa mali pred začatím alebo obnovením liečby liekom Xofigom zvážiť preventívne opatrenia, akými sú použitie bisfosfonátov alebo denosumabu. Ďalej u pacientov s vysokým východiskovým rizikom zlomeniny by sa mal prínos liečby starostlivo posúdiť, aby prevažoval nad rizikom.

Výbor PRAC zaznamenal, že podiel pacientov, ktorí zomreli s progresiou ochorení iných ako kostných (napr. progresia v lymfatických uzlinách alebo pečeni) u ERA-223, bol výrazne vyšší v skupine s rádiom 223 v porovnaní so skupinou s placebom (14,5 % [57/392] oproti 7,4 % [29/394]). V celkovej populácii bolo tiež pozorované zvýšené riziko rádiologickej progresie iných ako kostných ochorení v skupine s rádiom 223 v porovnaní so skupinou s placebom (HR 1,376; 95 % CI [0,972, 1,948], p = 0,07), čo vyvolalo obavy, rádium-223 podporuje metastázy viscerálnych a lymfatických uzlín. Podobný trend bol

zaznamenaný v štúdiu ALSYMPCA, kde u pacientov, ktorí zomreli v dôsledku rakoviny prostaty, podiel úmrtí v dôsledku metastázy neskeletálneho karcinómu prostaty bol vyšší v skupine s rádiom-223, ako v skupine s placebom (38,1 % oproti 27,3 %). Výbor PRAC zaznamenal obavy vzniknuté v čase počiatočného povolenia na uvedenie na trh, že výskyt úmrtí súvisiacich s rakovinou prostaty v skupine s rádiom 223 bol v porovnaní so skupinou s placebom nižší, čo môže naznačovať nerovnováhu v zdravotnom stave, ktorá uprednostňuje skupinu s rádiom 223. Vznikli aj ďalšie obavy, ako napríklad absencia dôkazu priameho protinádorového účinku a možný vplyv súbežného podávania takýchto bisfosfonátov. Na rozdiel od niektorých expertov SAG však výbor PRAC usúdil, že výsledky ERA-223 neovplyvnili celkovú platnosť celkového zlepšenia prežitia pozorovaného v štúdiu ALSYMPCA v skupine s rádiom 223 v porovnaní so skupinou s placebom a zaznamenal, že celkový úžitok prežitia pretrvával po úprave hlavných skrytých faktorov. Okrem toho zatiaľ čo nebol preukázaný žiadny priamy protinádorový účinok, ako bolo tiež zaznamenané v čase schvaľovania, iné koncové body podporovali výhodu rádia 223. U menšieho počtu pacientov v skupine s rádiom 223 sa vyskytli skeletálne udalosti (SRE) a čas do prvej skeletálnej udalosti bol klinicky významne dlhší so šesťmesačným rozdielom. Všetky aspekty zloženého koncového bodu SRE sa týkali klinicky relevantných aspektov a existoval konzistentný priaznivý účinok v troch zo štyroch parametroch zloženého koncového bodu v prospech rádia 223, pričom dominantnou zložkou bola externá rádioterapia (EBRT).

Preto zatiaľ čo existujú obmedzenia extrapolácie trendu zvýšenej úmrtnosti od ERA-223 po ALSYMPCA, ale aj ťažkosti pri zosúladiení nepriaznivých výsledkov pozorovaných v ERA-223 s priaznivými výsledkami v štúdiu ALSYMPCA, vzhľadom na to, že pacienti v ERA-223 mali menej pokročilé metastatické CRPC, dostupné údaje vyvolávajú obavy týkajúce sa použitia rádia 223 v počiatočných líniách liečby u symptomatických pacientov.

V štúdiu ALSYMPCA boli pacienti buď po podaní docetaxelom, nebol pre nich vhodný, boli neochotní užívať docetaxel, alebo im docetaxel nebol dostupný z iného dôvodu. Z toho vyplýva, že populácia pacientov bez chemoterapie, ktorá bola zahrnutá do štúdie ALSYMPCA, nebola dobre definovaná a rozsah a charakteristiky rôznych subpopulácií nie sú známe. ERA-223 sa vykonávala výlučne u pacientov bez predchádzajúcej chemoterapie, čo pridáva ďalšie obavy k liečbe pacientov bez chemoterapie, ktorí neboli liečení na metastatický karcinóm prostaty pomocou rádia 223. Keďže na základe podrobných údajov preukazujúcich prospešnosť OS bolo povolenie rádia 223, abiraterónu a enzalutamidu schválené u pacientov s karcinómom prostaty bez liečby chemoterapiou po podaní docetaxel. Chemoterapia a do určitej miery abiraterón a enzalutamid sú vhodné na zacielenie na uzlové a viscerálne metastázy. Spôsob účinku rádia 223 sa obmedzuje na kostné prostredie a významná časť mužov s CRPC má mäkké tkanivo (uzlové a/alebo viscerálne), pričom niektoré z nich môžu pred začiatkom liečby ostať nezistené. Okrem toho stredná hodnota alkalickéj fosfatázy (ALP, približná miera osteoblastickej aktivity) pacientov v štúdiu ALSYMPCA bola 211 U/L, čo je pomerne vysoké. Napríklad medián ALP bol výrazne nižší v III. fáze štúdie skúmajúcej prospešnosť liečby enzalutamidom u pacientov po podaní docetaxelu (115 U / L) alebo abiraterónu u pacientov bez liečby chemoterapiou (91 U / L). Preto iná populácia pacientov vrátane skupiny pacientov po podaní docetaxelu nespôsobuje automatickú replikáciu typu pacientov zaradených z hľadiska rozsahu ochorenia v štúdiu ALSYMPCA.

Celkove výbor PRAC usúdil, že Xofigo sa má používať len ako monoterapia alebo v kombinácii s analogom hormónu uvoľňujúceho luteinizujúci hormón (LHRH) na liečbu dospelých pacientov s metastatickou kastračne rezistentnou rakovinou prostaty (mCRPC), symptomatickými kostnými metastázami a známymi viscerálnymi metastázami, v progresii po najmenej dvoch predchádzajúcich líniách systémovej terapie mCRPC (inej ako sú analógy LHRH) alebo neprichádza do úvahy pre žiadnu dostupnú systémovú liečbu mCRPC. Tento názor bol do určitej miery podporovaný niektorými expertmi SAG, ktorí považovali rádium 223 za vhodnú „poslednú líniu“, keď sa neuprednostňujú žiadne iné dostupné liečebné postupy a odporúča sa uskutočnenie randomizovanej kontrolovanej štúdie u pacientov v progresii po najmenej dvoch predchádzajúcich líniách liečby metastatického ochorenia. Obmedzenie rádia 223 nad rámec liečby tretej línie však výbor PRAC nepodporuje z hľadiska známych bezpečnostných problémov s nasledujúcimi líniami režimov chemoterapie a keďže sú k dispozícii obmedzené údaje o radení liečby u tejto skupiny

pacientov. Okrem toho množstvo publikovaných štúdií naznačuje krížovú rezistenciu abiraterónu a enzalutamidu alebo docetaxelu v nastavení po podaní abiraterónu.

Zatiaľ čo väčšina pacientov v štúdiu ALSYMPCA dostala predchádzajúcu liečbu docetaxelom, chýbajú údaje o použití rádia 223 po ďalších líniah liečby. Okrem toho výsledky dvoch dokončených randomizovaných kontrolovaných štúdií nie sú z hľadiska celkového prežívania konzistentné. Výbor PRAC v súlade s odporúčaniami niektorých expertov SAG preto odporučil, aby ako podmienku pre povolenie na uvedenie lieku Xofigo na trh vykonal randomizovanú dvojito zaslepenú štúdiu vo viacerých centrách s cieľom ďalej charakterizovať bezpečnosť a účinnosť najmä riziko zlomenín a riziko vzniku viscerálnych a uzlových metastáz v nastaveniach obmedzenej indikácie. Okrem toho v záujme včasného získania ďalších údajov v súlade so stanoviskom SAG výbor PRAC tiež odporučil, aby sa vykonala neintervenčná štúdia o bezpečnosti po udelení povolenia na ďalšie charakterizovanie jeho bezpečnosti.

Ako sa súbor údajov počas tohto postupu vyvíjal, bolo zistené, že štatisticky významná nerovnováha úmrtnosti pozorovaná v priebežnej analýze ERA-223 v čase predbežných opatrení (HR 1,347; 95 % CI [1,047, 1,732]  $p = 0,02$ ) bola štatisticky významná v analýze po zámene databázy dňa 8. júna 2018 (HR 1.195, 95 % CI [0.950, 1.505]  $p = 0.128$ ). Tento trend však stále vzbudzuje znepokojenie. Okrem toho približne trikrát viac pacientov zaznamenalo zlomeniny v skupine s rádiom 223 v porovnaní so skupinou s placebom. Je známe, že abiraterón zvyšuje riziko zlomenín, ako aj prednizón / prednizolón a nie je možné vylúčiť synergický účinok trojitej kombinácie. Pozorovacie údaje uvádzajú, že rádium 223 sa používa v klinickej praxi v kombinácii s abiraterónom (16 % na základe priebežných údajov z REASSURE pozorovacej štúdie). Celkovo výbor PRAC usúdil, že by sa mala zachovať kontraindikácia zavedená v čase predbežných opatrení na používanie rádia 223 v kombinácii s abiraterónom a prednizónom / prednizolónom.

Zatiaľ čo mechanicky abiraterón by mohol potenciálne mať negatívnejší účinok na zdravie kostí ako antagonisty androgénového receptora, vzhľadom na známe farmakologické účinky tejto triedy liekov na kosti sa môže zvýšené riziko zlomenín vyskytnúť aj vtedy, keď sa rádium 223 kombinuje s týmito liekmi. Priebežné údaje z REASSURE tiež naznačujú súbežné použitie s enzalutamidom (22 %). Podobne keďže chemoterapia je povolená na liečbu mCPRC v kombinácii s prednizónom / prednizolónom, o ktorom je známe, že nepriaznivo ovplyvňuje kosti, nie je možné vylúčiť ďalšie zvýšené riziko. Okrem toho, zatiaľ čo malá časť pacientov dostala antiandrogén prvej generácie v liečebnej fáze a rádium 223 v štúdiu ALSYMPCA, v súčasnosti neexistujú žiadne údaje potvrdzujúce bezpečnosť a účinnosť rádia 223 v kombinácii s liečbou rakoviny inou, ako pomocou LHRH analógov. Výbor PRAC zaznamenal obavy SAG týkajúce sa kombinácie s akýmkoľvek inými účinnými spôsobmi liečby (vrátane chemoterapie), pričom kombinácii rádia 223 s akoukoľvek inou liečbou rakoviny by sa malo vyhýbať, ak nebudú zistené výhody a riziká takejto kombinácie. Bolo potvrdené, že analógy LHRH môžu tiež nepriaznivo ovplyvňovať kosti prostredníctvom zníženia minerálnej hustoty kostí, ale pri rovnováhe sú LHRH súčasťou štandardného ošetrovania metastatického karcinómu prostaty. Preto sa považuje za kritické, že hladiny testosterónu sa u pacientov s mCRPC udržiavajú na úrovni kastrátov. Okrem toho počas liečby pomocou rádia 223 sa 83,9 % pacientov v štúdiu ALSYMPCA podávali LHRH analógy. Na záver výbor PRAC neodporúča kombináciu rádia 223 s inými systémovými liečbami rakoviny, ako s analógmi LHRH.

U väčšiny pacientov, u ktorých sa vyskytla zlomenina v ERA-223, sa vyskytla po ich poslednej dávke rádia 223. Preto je pravdepodobné, že riziko zlomenín u rádia 223 pretrváva po poslednej injekcii a môže sa ďalej zvyšovať u pacientov, ktorí následne dostávajú abiraterón alebo iné lieky, ktoré môžu tiež spôsobiť osteoporózu a zlomeniny. Neexistujú žiadne klinické údaje podporujúce odporúčania pre obdobie vymývania medzi poslednou injekciou rádia 223 a abiraterónom, aj keď v klinických skúškach sa v súčasnosti odporúčajú štyri týždne vymývania rádia 223 a následnej liečby. Výbor PRAC potvrdil názor SAG, že dostatočné obdobia vymývania vrátane predchádzajúcich terapií by sa mali stanoviť pre farmakodynamiká a nielen pre farmakokinetiká. Pri absencii klinických údajov výbor PRAC usúdil, že zdravotnícky personál by sa mal upozorniť na to, aby zabezpečil intervaly bez liečby na základe polčasov eliminácie najmenej 5 dní po začatí liečby pomocou rádia 223 a najmenej 30 dní po podaní poslednej dávky rádia 223 pred následnou systémovou liečbou rakoviny.

Definícia mierne symptomatických kostných metastáz sa vyvíjala od uskutočnenia štúdie ALSYMPCA. Avšak vzhľadom na to existenciu významných obáv týkajúcich sa celkového rizika prežitia a zlomeniny u asymptomatických pacientov zo štúdie ERA-223 pri žiadnych významných údajoch zo štúdie ALSYMPCA alebo iných skúšok naznačujúcich prínos rádia 223 u týchto pacientov, liek Xofigo nie je v tejto subpopulácii povolený a pomer prínosu a rizika sa považuje za negatívny. Je potrebné poznamenať, že časť lekárov môže považovať za vhodné extrapolovať výsledky štúdie ALSYMPCA u niektorých asymptomatických pacientov s kostnými metastázami (Konferencia konsenzuálneho karcinómu prostaty St. Gallen (APCCC) v roku 2015). Výbor PRAC preto odporučil, aby sa do informácií o lieku zaradilo upozornenie s cieľom zdôrazniť, že používanie lieku Xofigo sa v tejto skupine pacientov neodporúča.

Ako bolo uvedené vyššie, pacienti s menej ako 6 kostnými metastázami mali zvýšené riziko zlomenín tak v štúdiu ERA-223, ako aj v štúdiu ALSYMPCA. Okrem toho v štúdiu ALSYMPCA sa štatisticky významný celkový prospech z liečby prežitia nedal demonštrovať v podskupinách pacientov s menej ako 6 kostnými metastázami (HR pre rádium 223 až placebo 0,901; 95 % CI [0,553 - 1,466]. Okrem toho, ako bolo uvedené v čase počiatočného povolenia na uvedenie na trh, v štúdiu ALSYMPCA bol preukázaný lepší účinok rádia 223 u pacientov s celkovým ALP  $\geq 220$  U/L, a teda u pacientov s vysokou osteoblastickou aktivitou a pravdepodobne vyšším rozsahom ochorenia. Skutočne štatisticky významné celkové výhody prežitia pri liečbe nemožno preukázať ani u podskupiny pacientov s celkovým ALP  $< 220$  U/L (HR 0,823, 95 % CI [0,633 - 1,068],  $p = 0,142$ ). - Dočasné údaje z pozorovacej štúdie ukázali, že u pacientov, ktorí používali rádium 223 po najmenej dvoch líniiach liečby, 12% malo  $< 6$  kostných metastáz a medián ALP tejto skupiny bol nižší ako medián populácie v štúdiu ALSYMPCA (167 U/L v porovnaní s 211 U/L). Preto sa zistilo, že obmedzená indikácia zreteľne nevyklučuje liečbu pacientov s nízkou hladinou osteoblastických kostných metastáz. Vzhľadom na túto možnosť, vzhľadom na novo zistené riziko zlomenín, mechanizmu účinku rádia 223 a nižšiu očakávanú účinnosť výbor PRAC dospel k záveru, že u pacientov s nízkou hladinou osteoblastických kostných metastáz sa rádium 223 neodporúča.

Niektorí experti SAG zastávali názor, že rádium 223 by mohlo byť vhodnou možnosťou ako monoterapia len u pacientov s vysoko symptomatickými kostnými metastázami. V štúdiu ALSYMPCA rádium 223 významne predĺžilo celkové prežitie u skupiny užívajúcej neopioidy (HR = 0,70, 95 % CI [0,52-0,93],  $p = 0,013$ ), existovali však základné rozdiely v prospech rádia 223. Pretože klasifikácia závažnosti bolesti sa od uskutočňovania štúdie ALSYMPCA vyvíjala, existujú určité nejasnosti, či posúdené údaje štúdie ALSYMPCA primerane definujú pacientov klasifikovaných ako mierne symptomatických. Hoci dochádza k prekryvaniu so štúdiou ERA-223 v študovanej populácii určenej za mierne symptomatickú, rozdiely v počiatočnej kombinácii chemoterapie a liečby počas štúdie sťažujú extrapoláciu negatívnych výsledkov štúdie ERA-223 na oprávnenú populáciu. Výbor PRAC usúdil, že u dospelých pacientov s CRPC a mierne symptomatických kostných metastáz by sa prínos liečby mal starostlivo posúdiť, aby prevážili riziká vzhľadom na to, že pri liečbe bude pravdepodobne na dosiahnutie prínosu potrebná vysoká osteoblastická aktivita.

V štúdiu ERA-223 sa celkové priemerné prežitie znížilo o 8,6 mesiaca u skupiny pacientov, ktorí dostali 5 alebo 6 dávok rádia 223 v porovnaní s tými, ktorí dostali 5 alebo 6 dávok placeba. Okrem toho štatisticky významné zvýšenie rizika zlomenín pri použití rádia 223 v porovnaní s placebom bolo pozorované v podskupine, ktorá dostala  $\geq 5$ , ale v podskupine, ktorá dostala nižšie dávky, nedošlo k štatistickým rozdielom - veľkosť vzorky v tomto druhom prípade však bola oveľa menšia. Výbor PRAC usúdil, že zatiaľ čo nie je možné spochybniť vyváženosť rizika prínosu pri aktuálne stanovenom dávkovaní, hypotéza, že dávkovanie je jedným z faktorov, ktoré mohli prispieť k zvýšenému riziku zlomenín a úmrtnosti, by sa malo ďalej skúmať.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC odporučil, aby sa ako podmienka pre povolenie uvedenia lieku Xofigo na trh vykonávala štúdia biodistribúcie s cieľom ďalej charakterizovať súvislosť medzi rozsahom ochorenia, dávkou a distribúciou rádia 223 do kostných metastáz oproti miestam poškodenia zdravia kostí (napr. osteoporóza) oproti normálnej kostnej štruktúre.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosov a rizík ostal pozitívny za predpokladu, že Xofigo (chlorid radnatý (Ra 223)) sa používa len ako monoterapia alebo v kombinácii s analógom LHRH na liečbu dospelých pacientov s mCRPC, symptomatických kostných metastáz a žiadnych známych viscerálnych metastáz progresie po najmenej dvoch predchádzajúcich líniách systémovej terapie pre mCRPC (iných ako analógov LHRH), alebo nevhodných pre akúkoľvek dostupnú systémovú liečbu mCRPC a že sa zmeny v informáciách o výrobkoch vykonávajú, aby sa minimalizovalo riziko zlomeniny. Okrem toho, ako podmienka pre povolenie na uvedenie na trh musí byť účinnosť a bezpečnosť rádia 223 ďalej charakterizovaná prostredníctvom vykonania randomizovanej kontrolovanej štúdie, neintervenečnej postregistračnej štúdie bezpečnosti a štúdie biodistribúcie.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Kedže:

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre liek Xofigo (chlorid radnatý Ra 223).
- výbor PRAC preskúmal predbežné analýzy údajov zo štúdie ERA -223, z ktorých vyplýva zvýšené riziko zlomenín a zvýšený trend pre úmrtnosti v porovnaní s placebom, kedy liečba pomocou chloridu radnatého Ra 223 bola kombinovaná s liečbou pomocou abiraterón acetátu a prednizónu/prednizolónu. Výbor PRAC posúdil všetky ďalšie dostupné údaje vrátane ďalších údajov z klinického skúšania ALSYMPCA, ktoré podporili pôvodné povolenie na uvedenie na trh v súvislosti s potenciálnym vplyvom výsledkov štúdie ERA-223 na pomer prínosu a rizika chloridu radnatého Ra 223 v schválenej indikácii. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie názory vedeckej poradnej skupiny pre onkológiu.
- výbor PRAC konštatoval, že chlorid radnatý Ra 223 sa v štúdiu ERA 223 použil v skorších štádiách ochorenia, ktoré sa však čiastočne prekrývajú so štádiami uvedenými v schválenej indikácii. Vzhľadom na všetky dostupné údaje dospel výbor PRAC k záveru, že rádium 223 súvisí so zvýšeným rizikom zlomeniny počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby.
- Výbor PRAC usúdil, že výsledky ERA-223 pridali k neistote týkajúcej sa rozsahu prínosu zaznamenaného u ALSYMPCA v čase počiatočného povolenia na uvedenie na trh, najmä u pacientov s nižšou záťažou choroby a na potenciál rádia 223 na podporu progresie iných ako kostných ochorení. Výbor PRAC preto usúdil, že na minimalizáciu týchto rizík je potrebné vykonať opatrenia vrátane zabránenia používania lieku v podobných nastaveniach ako v ERA-223.
- V dôsledku toho výbor PRAC odporučil, aby sa indikácia rádia 223 obmedzila na používanie v monoterapii alebo v kombinácii s analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizujúci hormón (LHRH) na liečbu dospelých pacientov s metastatickou kastrochne rezistentnou rakovinou prostaty (mCRPC), symptomatickými kostnými metastázami a bez známych viscerálnych metastáz v progresii po najmenej dvoch predchádzajúcich líniách systémovej terapie mCRPC (iných ako LHRH analógy) alebo nevhodných pre akúkoľvek dostupnú systémovú liečbu mCRPC. Výbor PRAC ďalej usúdil, že rádium 223 by sa malo kontraindikovať v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom / prednizolónom.
- Okrem toho vzhľadom na zvýšené riziko zlomenín a na možný nárast mortality výbor PRAC odporúča nepoužívať rádium 223 u pacientov, ktorí majú len asymptomatické kostné metastázy alebo v kombinácii s inými systémovo aktívnymi liečebnými postupmi na liečbu rakoviny. Pred a po liečbe pomocou rádia 223 sa odporúča zaradiť intervaly bez liečby.
- Vzhľadom na zvýšené riziko zlomenín, vzniknutú neistotu a absenciu významných dôkazov o tom, že prínosy pozorované štúdiu ALSYMPCA sa týkajú pacientov s nízkou hladinou osteoblastických kostných metastáz, výbor PRAC odporúča nepoužívať rádium 223 u týchto pacientov, a u pacientov s mierne symptomatickými kostnými metastázami používať rádium 223 len vtedy, ak sa očakáva, že prínosy prevážia nad rizikami.

- Výbor PRAC ďalej usúdil, že s cieľom minimalizovať riziko zlomenín by zdravotnícki pracovníci mali pred zahájením liečby pomocou rádia 223 zhodnotiť stav kostného tkaniva a základné riziko zlomenín u všetkých pacientov a pacientov sledovať najmenej 24 mesiacov. Používanie bisfosfonátov alebo denosumabu je potrebné zvážiť. U pacientov s vysokým rizikom zlomeniny sa má liečba pomocou rádiu 223 začať len vtedy, ak sa očakáva, že očakávané prínosy prevážia nad rizikami spojenými s liečbou.
- Nakoniec výbor PRAC odporučil, aby podmienkou povolenia na uvedenie lieku Xofigo na trh bolo vykonávanie randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdie, neintervenčnej štúdie bezpečnosti po registrácii a štúdie biodistribúcie s cieľom ďalej charakterizovať bezpečnosť a účinnosť rádia 223 vrátane mechanizmov zodpovedných za zvýšené riziko zlomenín a možného rizika zvýšenej úmrtnosti zaznamenatej v štúdii ERA-223.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Xofigo (chlorid radnatý Ra 223) ostáva priaznivý za predpokladu dohodnutých podmienok pre vydanie povolení na uvedenie na trh a pri zohľadnení schválených zmien v informáciách o lieku.

V dôsledku toho výbor odporúča zmenu v podmienkach povolenia na uvedenie lieku Xofigo (chlorid radnatý Ra 223) na trh.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

#### ***Celkový záver***

V dôsledku toho výbor CHMP usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Xofigo (chlorid radnatý (Ra 223) ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia vyššie uvedené podmienky.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie lieku Xofigo (chlorid radnatý (Ra 223) na trh.