

Priloga IV
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Z analizami neprečiščenih predhodnih podatkov iz kliničnega preskušanja, v katerem so ocenjevali zdravilo Xofigo (^{223}Ra radijev diklorid) v populaciji bolnikov brez simptomov ali z blagimi simptomi raka prostate (študija ERA-223 ^[1]), je bilo ugotovljeno, da je incidenca zlomov in smrtnosti, ki jih je povzročilo zdravljenje, povečana pri veji zdravljenja (z ^{223}Ra radijevim dikloridom v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom) v primerjavi s kontrolno vejo (placebo v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom).

Glede na pomembnost ugotovitev kliničnega preskušanja ERA-223 je bila sprejeta odločitev, da je treba analize temeljito pregledati ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov, povezanih z ^{223}Ra radijevim dikloridom, da se oceni njihov morebiten učinek na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xofigo pri odobreni indikaciji za zdravljenje odraslih z na kastracijo odpornim rakom prostate (CRPC), s simptomatičnimi kostnimi metastazami in brez znanih visceralnih metastaz.

Dne 30. novembra 2017 je Evropska komisija v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 agencijo zaprosila za mnenje o tem, ali je treba ohraniti, spremeniti, začasno odvzeti ali preklicati dovoljenje za promet z zdravilom Xofigo (^{223}Ra radijev diklorid).

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zdravilo Xofigo (^{223}Ra radijev diklorid) je centralno odobreno zdravilo, indicirano za zdravljenje odraslih z na kastracijo odpornim rakom prostate, s simptomatičnimi kostnimi metastazami in brez znanih visceralnih metastaz.

Odbor PRAC je proučil analizo vmesnih podatkov iz randomiziranega, s placebom kontroliranega multicentričnega kliničnega preskušanja III. faze (15396/ERA-223) pri bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate (CRPC) brez simptomov ali z blagimi simptomi in s kostnimi metastazami, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo. Proučil je tudi podatke iz osrednjega kliničnega preskušanja III. faze ALSYMPCA (15245/BC1-06), s katerim je bila podprta izdaja dovoljenja za promet z zdravilom Xofigo, ter podatke iz drugih zaključenih in začetih študij, ki so postali na voljo od začetka veljave dovoljenja za promet.

Klinična učinkovitost ^{223}Ra radijevega diklorida pri odobreni indikaciji je bila utemeljena med vlogo za prvotno dovoljenje za promet z oceno podatkov iz ene ključne študije III. faze (ALSYMPCA), pri kateri so bili ugotovljeni boljše celokupno preživetje in zapoznili simptomatični skeletni dogodki. V času začetka veljave dovoljenja za promet z zdravilom so se na podlagi podatkov iz navedenega ključnega kliničnega preskušanja neželene dogodki, povezani z ^{223}Ra radijem, šteli za obvladljive in manjše intenzivnosti kot neželene dogodki, povezani z uporabo citostatikov, ki se tudi uporabljajo pri ciljni populaciji.

Odbor PRAC je opozoril, da so bili v preskušanje ERA-223 vključeni s kemoterapijo še nezdravljeni odrasli z na kastracijo odpornim rakom prostate brez znanih visceralnih metastaz, od katerih jih je 46 % imelo blago simptomatične kostne metastaze. Te značilnosti se skladajo z odobreno indikacijo. Na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče dokazati, da so neželene izidi v preskušanju ERA-223 posledica mehanizma, specifičnega za sočasno uporabo z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom. Skladno z rezultati zasedanja onkološke znanstvene svetovalne skupine (SAG) je odbor PRAC torej presodil, da so te ugotovitve relevantne za odobreno indikacijo.

Ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov iz kliničnih in nekliničnih študij ter literature je odbor PRAC zaključil, da je uporaba ^{223}Ra radija pri odobreni indikaciji povezana s povečanim tveganjem za zlome med zdravljenjem in po njem. To stališče je delila tudi skupina SAG. Velikost tveganja pa ni popolnoma

¹ Študija 15396 (ERA-223); NCT02043678; III. faza randomiziranega, dvojno slepega, s placebom kontroliranega preskušanja ^{223}Ra radijevega diklorida v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom pri zdravljenju asimptomatičnih ali blago simptomatičnih, s kemoterapijo še nezdravljenih preiskovancev z na kastracijo odpornim rakom prostate, s prevladujočimi metastazami na kosteh (CRPC).

pojasnjena, saj so bile, kot je opozorila tudi skupina SAG, v vseh razpoložljivih študijah ugotovljene pomembne omejitve v zvezi z zbiranjem podatkov o zlomih, vključno z odsotnostjo sistematičnega spremljanja tveganja za zlome in intenzivnega spremljanja skeletnega zdravja. Preostaja, da so v študiji ERA-223 o vseh zlomih poročali dlje kot v študiji ALSYMPCA in da so v fazi zdravljenja opravili kostno/računalniško tomografsko (CT) preiskavo.

Analize podskupin v študiji ERA-223 kažejo, da je uporaba bisfosfonatov in denosumaba („učinkovin za kostno zdravje“ [BHA]) zmanjšala tveganje za [dogodke „preživetja brez simptomatičnih skeletnih dogodkov“](#), zlasti simptomatične patološke zlome, pri čemer se je tveganje bolj zmanjšalo v skupini z [²²³Ra]radijem. Uporaba teh zdravil je zmanjšala tudi tveganje za vse zlome v obeh zdravljenih vejah, vendar pa ni odpravila povečanega tveganja v veji, zdravljeni z [²²³Ra]radijem, v primerjavi z vejo, zdravljeno s placebom. Rezultati stratificiranih Coxovih modelov in logističnih regresijskih modelov za zlome iz študij ALSYMPCA in ERA-223 se razmeroma skladajo, kar kaže, da je uporaba učinkovin BHA močno povezana z zmanjšanjem tveganja za zlome ter časom prvega zloma v veji, zdravljeni z [²²³Ra]radijem, in veji, zdravljeni s placebom, v študiji ERA-223, ne pa v veji, zdravljeni s placebom, v študiji ALSYMPCA. To kaže, da lahko uporaba teh zdravil izrazito zmanjša tveganje za zlome, povezane z [²²³Ra]radijem, tudi kot samostojno sistemsko zdravljenje raka.

Po razpoložljivih slikovnih podatkih je bila najpogostejša vrsta zloma osteoporotični zlomi, skoraj vsi bolniki s temi zlomi pa so imeli osteoporozo v izhodišču. Ugotovitev, da se je večina zlomov pojavila zunaj metastaz, vzbuja zaskrbljenost in kaže na pomemben neciljni učinek [²²³Ra]radija v študiji ERA-223. Podatki iz študije biološke porazdelitve so pokazali, da so vroča mesta kopičenja [²²³Ra]radija večinoma ustrezala tumorskim depozitom; ustrezajo pa lahko tudi nemaligni bolezni, npr. degenerativni bolezni kosti. Zdravilo Xofigo naj bi se kopičilo na mestih velike kostne premene, na primer na mestih degenerativne kostne bolezni (osteoporoze) ali nedavnih (mikro) zlomov, kar povečuje tveganje za zlome. Multivariatne analize v študiji ERA-223 so pokazale pomembno povezanost anamneze osteoporoze in manjšega števila metastaz v izhodišču (< 6 v primerjavi z ≥ 6) s povečanim tveganjem za zlome v veji, ki je prejela [²²³Ra]radij, ne pa tudi v veji, ki je prejela placebo. Poleg tega so bolniki v študiji ERA-223 z manj kot šestimi kostnimi metastazami v izhodišču doživeli več zlomov in je bil pri njih čas do prvega zloma krajši kot pri tistih, ki so imeli šest ali več kostnih metastaz; to se lahko delno razloži z neravnovesjem v dolžini predhodnega zdravljenja z odtegnitvijo androgenov v izhodišču. V študiji ALSYMPCA je bila incidenca zlomov pri bolnikih z manj kot šestimi kostnimi metastazami približno dvakrat tolikšna kot v skupini, ki je prejela placebo. V multivariatnih analizah se je v veji, ki je prejela [²²³Ra]radij, večje tveganje za zlome kazalo pri bolnikih z manj kot šestimi kostnimi metastazami kot pri bolnikih s šestimi ali več kostnimi metastazami. Skratka, anamneza osteoporoze in manjši obseg bolezni v izhodišču sta ključna prispevna dejavnika pri pojavu zlomov in času do prvega zloma v veji, ki je prejela [²²³Ra]radij, tako z anamnezo osteoporoze kot z manj kot šestimi kostnimi metastazami, povezanimi s povečanim tveganjem za zlome v analizah *post hoc*.

Na podlagi omenjenih ugotovitev je odbor PRAC presodil, da je treba pred začetkom zdravljenja z [²²³Ra]radijem na podlagi znanih dejavnikov tveganja in dejavnikov, ugotovljenih v tem postopku (npr. osteoporoze, manj kot šestih kostnih metastaz, zdravil, ki povečujejo tveganje za zlome in nizkega indeksa telesne mase), oceniti kostni status, na primer z uporabo scintigrafije in meritve kostne mineralne gostote, ter izhodiščno tveganje za zlome pri bolnikih. Tveganje za zlome lahko še dodatno povečajo drugi dejavniki, na primer sočasna uporaba steroidov. Glede na ugotovljeno zapoznelo tveganje za zlome je treba oba vidika natančno spremljati vsaj 24 mesecev po začetku zdravljenja. Poleg tega je treba pred začetkom ali nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo razmisliti o preventivnih ukrepih, na primer o uporabi bisfosfonatov ali denosumaba. Poleg tega je treba pri bolnikih z velikim izhodiščnim tveganjem za zlome natančno oceniti koristnost zdravljenja za odtehtanje tveganja.

Odbor PRAC je opozoril, da je bil v študiji ERA-223 delež bolnikov, ki so umrli zaradi nekostnega napredovanja bolezni (na primer napredovanja v bezgavkah ali jetrih) bistveno večji v veji, ki je prejela [²²³Ra]radij, kot v skupini, ki je prejela placebo (14,5 % (57/392) v primerjavi s 7,4 % (29/394)). V celotni populaciji je bilo ugotovljeno večje tveganje za radiološko nekostno napredovanje v

skupini, ki je prejela ^{223}Ra radij, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (HR 1,376; 95-odstotni IZ (0,972; 1,948), $p = 0,07$), kar vzbuja skrb, da ^{223}Ra radij spodbuja visceralne in nodalne metastaze. Podoben trend je bil ugotovljen v študiji ALSYMPCA, pri čemer je bil pri bolnikih, ki so umrli zaradi raka prostate, delež smrti zaradi z rakom prostate povezanih neskeletnih metastaz višji v veji, ki je prejela ^{223}Ra radij, kot v veji, ki je prejela placebo (38,1 % v primerjavi s 27,3 %). Odbor PRAC je opozoril na pomisleke, izražene v času izdaje dovoljenja za promet, da je bila incidenca smrti, ki niso bile povezane z rakom prostate, v skupini, ki je prejela ^{223}Ra radij, manjša kot v skupini, ki je prejela placebo, kar bi lahko kazalo na neravnovesje med skupinama v zdravju v korist skupine, ki je prejela ^{223}Ra radij. Izraženi so bili še drugi pomisleki, na primer odsotnost dokaza neposrednega protitumorskega učinka in morebiten vpliv zdravil, ki se jemljejo sočasno, na primer bisfosfonatov. Vendar pa je, nasprotno od nekaterih strokovnjakov skupine SAG, odbor PRAC presodil, da rezultati študije ERA-223 niso vplivali na celotno veljavnost izboljšanja celokupnega preživetja, opazovanega v skupini, ki je prejela ^{223}Ra radij, v študiji ALSYMPCA, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, in ugotovila, da se je koristnost celokupnega preživetja ohranila tudi po prilagoditvi za glavne zavajajoče dejavnike. Poleg tega so, kot je bilo ugotovljeno tudi v času odobritve dovoljenja za promet, koristnost ^{223}Ra radija podpirale tudi druge končne točke, čeprav ni bil dokazan nikakršen neposredni protitumorski učinek. V skupini, ki je prejela ^{223}Ra radij, je doživelo s skeletom povezane dogodke (SRE) manj bolnikov, čas do prvega s skeletom povezanega dogodka pa je bil klinično pomembno daljši, z razliko šestih mesecev. Vsi vidiki sestavljene končne točke SRE so se nanašali na klinično pomembne vidike, pri treh od štirih parametrov sestavljene končne točke pa je bil ugotovljen konsistenten koristen učinek v korist ^{223}Ra radija, pri čemer je bil dominanten sestavni del teleterapija (TRT).

Kljub omejitvam pri ekstrapolaciji trenda povečane umrljivosti s študije ERA-223 na študijo ALSYMPCA, pa tudi težav pri usklajevanju neželenih izidov, ugotovljenih v študiji ERA-223, z želenimi izidi v študiji ALSYMPCA, vzbujajo razpoložljivi podatki, glede na to da so imeli bolniki v študiji ERA-223 manj napredovali metastatski CRPC, pomisleke o uporabi ^{223}Ra radija v začetnih vrstah zdravljenja simptomatičnih bolnikov.

V študijo ALSYMPCA so bili vključeni bolniki po zdravljenju z docetakselom, bolniki, neprimerni za docetaksel, bolniki, ki niso želeli prejemati docetaksela, ali bolniki, ki jim docetaksel ni bil na voljo iz drugega razloga. Populacija v študijo ALSYMPCA vključenih bolnikov, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, posledično ni bila dobro opredeljena, značilnosti drugačnih subpopulacij pa niso znane. Študija ERA-223 je bila izvedena izključno pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, kar vzbuja dodaten pomislek glede zdravljenja s kemoterapijo še nezdravljenih bolnikov z metastatskim rakom prostate z ^{223}Ra radijem. Od začetka veljave dovoljenja za uporabo ^{223}Ra radija, je bilo na podlagi zanesljivih podatkov, ki izkazujejo korist glede celokupnega preživetja, dovoljenje za zdravljenje z abirateronom in enzalutamidom izdano za bolnike z rakom prostate, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo ali pa so bili predhodno zdravljeni z docetakselom. Kemoterapija ter v določenem obsegu abirateron in enzalutamid lahko ciljno delujejo na nodalne in visceralne metastaze. Način delovanja ^{223}Ra radija je omejen na kostno okolje, pomemben delež moških s CRPC pa ima bolezen mehkega tkiva (nodalno in/ali visceralno), ki lahko pred začetkom zdravljenja ostane nerazpoznana. Poleg tega je bila mediana raven alkalne fosfataze (ALP, približno merilo osteoplastne aktivnosti) pri bolnikih v študiji ALSYMPCA 211 E/l, kar je razmeroma visoko. Mediana raven ALP je bila na primer pomembno nižja v študiji III. faze, v kateri so proučevali koristnost zdravljenja z enzalutamidom pri bolnikih, predhodno zdravljenih z docetakselom (115 E/l) ali abirateronom pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo (91 E/l). Druga populacija bolnikov, vključno z bolniki, predhodno zdravljenimi z docetakselom, ne podvaja samodejno vrste bolnikov, vključenih v študijo ALSYMPCA v smislu obsega bolezni.

V splošnem je odbor PRAC presodil, da naj se zdravilo Xofigo uporablja samo kot monoterapija ali v kombinaciji z analogom luteinizirajoči hormon sproščajočega hormona (LHRH) za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate (mCRPC), simptomatičnimi kostnimi metastazami in brez znanih visceralnih metastaz, v napredovanju po vsaj dveh predhodnih vrstah systemskega zdravljenja mCRPC (poleg analogov LHRH), ali bolnikov, za katere nobeno razpoložljivo

sistemsko zdravljenje mCRPC ni primerno. Ta pogled so do določene mere podprli nekateri strokovnjaki skupine SAG, ki so presodili, da je [²²³Ra]radij uporabna možnost „zadnje izbire“, kadar ni boljše izbira nobeno drugo razpoložljivo zdravljenje, in priporočili vodenje randomiziranega kontroliranega preskušanja pri bolnikih z napredujočo boleznijo po vsaj dveh predhodnih vrstah zdravljenja metastatske bolezni. Vendar pa odbor PRAC zaradi znanih težav z varnostjo nadaljnjih vrst kemoterapevtskih shem in pomanjkanja podatkov o zaporedju zdravljenja pri tej populaciji bolnikov ni podprl omejitve [²²³Ra]radija po treh vrstah zdravljenja. Poleg tega številne objavljene študije kažejo na navzkrižno odpornost proti abirateronu in enzalutamidu ali docetakselu po zdravljenju z abirateronom.

Čeprav je večina bolnikov v študiji ALSYMPCA prejela predhodno zdravljenje z docetakselom, so podatki o uporabi [²²³Ra]radija po nadaljnjih vrstah zdravljenja pomanjkljivi. Poleg tega se rezultati dveh končanih randomiziranih kontroliranih preskušanj ne ujemajo glede celokupnega preživetja. Odbor PRAC je skladno z nasvetom nekaterih strokovnjakov skupine SAG zato priporočil, da se kot pogoj za odobritev dovoljenja za promet z zdravilom Xofigo določi izvedba randomizirane dvojno slepe multicentrične študije, da bi nadalje opredelili varnost in učinkovitost, zlasti tveganje za zlome in tveganje za nastanek visceralnih in nodalnih metastaz v okoliščinah omejene indikacije. Poleg tega je odbor PRAC za pravočasno pridobitev nadaljnjih podatkov skladno z nasvetom skupine SAG priporočil tudi, da se za dodatno opredelitev varnosti zdravila po začetku veljave dovoljenja za promet z zdravilom izvede neintervencijska varnostna študija.

Ker se je med tem postopkom spremenil nabor podatkov, je treba opozoriti, da statistično pomembno neravnovesje umrljivosti, ki je bilo opaženo pri vmesni analizi v študiji ERA-223 v času začasnih ukrepov (HR 1,347; 95-odstotni IZ [1,047, 1,732] p = 0,02), v analizi po zaprtju podatkovne zbirke 8. junija 2018 (HR 1,195; 95-odstotni IZ [0,950, 1,505] p = 0,128) ni bilo več statistično pomembno. Vendar pa je ta trend še vedno zaskrbljujoč. Poleg tega so se zlomi v veji, zdravljeni z [²²³Ra]radijem, pojavili skoraj trikrat pogosteje kot v veji, zdravljeni s placebom. Znano je, da tveganje za zlome povečuje abirateron, prav tako pa to tveganje povečuje prednizon/prednizolon, zato sinergističnega učinka trojne kombinacije ni mogoče izključiti. Po zabeleženih podatkih se [²²³Ra]radij v klinični praksi uporablja v kombinaciji z abirateronom (16 % glede na vmesne podatke opazovalne študije REASSURE). V celoti gledano je odbor PRAC presodil, da je treba kontraindikacijo, uvedeno v času začasnih ukrepov za uporabo [²²³Ra]radija v kombinaciji z abirateronom in prednizonom/prednizolonom, ohraniti.

Čeprav bi glede na mehanizem delovanja abirateron potencialno na kostno zdravje vplival bolj negativno kot antagonisti androgenskih receptorjev, se glede na znane farmakološke učinke te skupine zdravil na kost pojavi nadaljnje povečano tveganje za zlome tudi pri kombiniranju [²²³Ra]radija s temi zdravili. Sočasno uporabo z enzalutamidom (22 %) utemeljujejo tudi vmesni podatki študije REASSURE. Podobno ni mogoče izključiti nadaljnjega povečanja tveganja zaradi znanega škodljivega vpliva kemoterapije, ki je odobrena za zdravljenje mCRPC v kombinaciji s prednizonom/prednizolonom, na kosti. Poleg tega trenutno niso na voljo podatki, s katerimi bi bilo mogoče dokazati varnost in učinkovitost [²²³Ra]radija v kombinacijah z drugimi vrstami zdravil proti raku, razen z analogi LHRH, čeprav je v študiji ALSYMPCA majhen odstotek bolnikov v fazi zdravljenja z [²²³Ra]radijem prejel antiandrogene prve generacije. Odbor PRAC je upošteval tudi pomisleke skupine SAG glede kombiniranja z morebitnimi drugimi učinkovitimi zdravilji (vključno s kemoterapijo), zato se je treba kombiniranju [²²³Ra]radija z drugimi zdravilji raka izogibati, razen če je mogoče opredeliti koristi in tveganja kombinacije. Potrdili so, da lahko analogi LHRH negativno vplivajo na kostnino z zmanjševanjem mineralne kostne gostote, vendar pa so LHRH v splošnem del zlatega standarda zdravljenja metastatskega raka prostate. Ohranjanje ravni testosterona na kastratni ravni se pri bolnikih z mCRPC zato šteje za ključno. Poleg tega je v študiji ALSYMPCA 83,9 % bolnikov med zdravljenjem z [²²³Ra]radijem prejelo analoge LHRH. Skratka, odbor PRAC je odsvetoval kombiniranje [²²³Ra]radija z vsemi drugimi sistemskimi zdravili proti raku razen z analogi LHRH.

Pri večini bolnikov v študiji ERA-223, ki so doživeli zlom, se je ta pojavil po končnem odmerku [²²³Ra]radija. Verjetno je torej, da ostane pri zdravljenju z [²²³Ra]radijem tveganje za zlome povečano tudi po zadnji injekciji in se lahko še dodatno poveča pri bolnikih, ki naknadno prejmejo abirateron ali druga zdravila, ki lahko tudi povzročijo osteoporozo in zlome. Ni kliničnih podatkov, s katerimi bi lahko

podprli priporočilo o obdobju izpiranja med zadnjo injekcijo [²²³Ra]radija in abirateronom, čeprav se pri kliničnih preskušanih trenutno priporoča štiritedensko obdobje izpiranja med zdravljenjem z [²²³Ra]radijem in nadaljnjim zdravljenjem. Odbor PRAC je potrdil stališče skupine SAG, da je treba zadostno obdobje izpiranja, vključno z obdobji izpiranja za predhodna zdravljenja, določiti na podlagi farmakodinamike in ne samo farmakokinetike. Ker niso bili na voljo klinični podatki, je odbor PRAC presodil, da je treba zdravstvenim delavcem na podlagi razpolovnega časa izločanja priporočiti uvajanje razmika vsaj petih dni po zdravljenju z abirateronom in pred začetkom zdravljenja z [²²³Ra]radijem ter razmika vsaj 30 dni po zadnjem odmerku [²²³Ra]radija, preden se začne nadaljnje sistemsko zdravljenje raka.

Od izvedbe študije ALSYMPCA se je opredelitev blago simptomatičnih kostnih metastaz spremenila. Ob upoštevanju pomembnih pomislekov glede celokupnega preživetja in tveganja za zlome pri asimptomatičnih bolnikih iz preskušanja ERA-223 ter odsotnosti pomembnih podatkov iz študije ALSYMPCA ali drugih preskušanj, ki bi kazali na koristnost [²²³Ra]radija pri teh bolnikih, pa zdravilo Xofigo pri tej subpopulaciji ni odobreno in se razmerje med tveganji in koristmi šteje za negativno. Poudariti je treba, da lahko del kliničnih delavcev vseeno presodi, da je primerno prenesti rezultate študije ALSYMPCA na nekatere asimptomatične bolnike s kostnimi metastazami (Konsenzna konferenca za napredovali rak prostate v St. Gallenu (APCCC) leta 2015). Odbor PRAC je tako priporočil, da se v informacije o zdravilu vključi opozorilo, da se uporaba zdravila Xofigo pri tej populaciji bolnikov ne priporoča.

Kot je bilo navedeno zgoraj, je bilo pri bolnikih z manj kot šestimi kostnimi metastazami tveganje za zlome povečano v obeh študijah, ERA-223 in ALSYMPCA. Poleg tega v študiji ALSYMPCA pri podskupinah bolnikov z manj kot šestimi kostnimi metastazami ni bilo mogoče dokazati statistično pomembne koristi za celokupno preživetje (HR med [²²³Ra]radijem in placebo: 0,901; 95-odstotni IZ [0,553–1,466]). Nadalje je bil, kot je bilo poudarjeno ob izdaji dovoljenja za promet, v študiji ALSYMPCA dokazan boljši učinek [²²³Ra]radija pri bolnikih s celokupnim ALP ≥ 220 E/l, torej pri tistih bolnikih, ki imajo veliko osteoblastno aktivnost in verjetno večji obseg bolezni. Dejansko ni bilo mogoče dokazati statistično pomembne koristi za celokupno preživetje niti pri podskupini bolnikov z izhodiščnim celokupnim ALP < 220 E/l (HR 0,823; 95-odstotni IZ [0,633–1,068], $p = 0,142$). Vmesni podatki iz opazovalne študije so pokazali, da je od bolnikov, ki so uporabljali [²²³Ra]radij po vsaj dveh vrstah zdravljenja, 12 % bolnikov imelo < 6 kostnih metastaz, mediana raven ALP v tej skupini pa je bila nižja kot v populaciji ALSYMPCA (167 E/l v primerjavi z 211 E/l). Zato je bilo poudarjeno, da omejena indikacija nedvoumno ne izključuje zdravljenja bolnikov z nizko ravniyo osteoblastnih kostnih metastaz. Ob upoštevanju te možnosti in glede na novo prepoznano tveganje za zlome, mehanizem delovanja [²²³Ra]radija in manjšo učinkovitost od pričakovane je odbor PRAC zaključil, da se [²²³Ra]radij pri bolnikih z nizko ravniyo osteoblastnih kostnih metastaz ne priporoča.

Nekateri strokovnjaki skupine SAG so menili, da bi bil [²²³Ra]radij lahko uporabna možnost kot monoterapija samo pri bolnikih z zelo simptomatičnimi kostnimi metastazami. V študiji ALSYMPCA je [²²³Ra]radij v skupini neopioidnih uporabnikov pomembno podaljšal celokupno preživetje (HR = 0,70; 95-odstotni IZ [0,52–0,93]; $p = 0,013$), vendar pa so bile razlike v izhodišču v korist [²²³Ra]radija. Ker se je klasifikacija jakosti bolečine od izvedbe študije ALSYMPCA spremenila, so se pojavile nekatere nejasnosti o tem, ali revidirani podatki ALSYMPCA zadostno opredeljujejo bolnike, opredeljene kot blago simptomatične. Čeprav se proučevana populacija, opredeljena kot blago simptomatična, prekriva s populacijo študije ERA-223, je zaradi razlik v smislu predhodne kemoterapije in kombiniranega zdravljenja med študijo negativne rezultate študije ERA-223 težko prenesti na odobreno populacijo. Odbor PRAC je presodil, da je treba pri odraslih s CRPC in blago simptomatičnimi kostnimi metastazami natančno oceniti, ali koristnost zdravljenja odtehta tveganja, ob upoštevanju, da bo za koristnost zdravljenja verjetno potrebna visoka osteoblastna aktivnost.

V študiji ERA-223 je bilo mediano celokupno preživetje v skupini bolnikov, ki so prejeli pet ali šest odmerkov [²²³Ra]radija v primerjavi s tistimi, ki so prejeli pet ali šest odmerkov placeba, krajše za 8,6 meseca. Poleg tega je bilo v podskupini bolnikov, ki so prejeli ≥ 5 odmerkov, tveganje za zlome pri

[²²³Ra]radiju v primerjavi s placebom statistično pomembno povečano, v podskupini, ki je prejela manj odmerkov, pa statistična razlika ni bila dosežena – vendar pa je bil vzorec v tej skupini bistveno manjši. Odbor PRAC je sklenil, da pri trenutno uveljavljenem odmerjanju sicer ni smiselno dvomiti o razmerju med tveganji in koristmi, vendar pa je treba hipotezo, da je odmerjanje eden od dejavnikov, ki so morda prispevali k povečanemu tveganju za zlome in umrljivosti, nadalje proučiti.

Ob upoštevanju navedenega je odbor PRAC priporočil, da se kot pogoj za začetek veljave dovoljenja za promet z zdravilom Xofigo določi izvedba študije biološke porazdelitve, da bi nadalje opredelili povezavo med obsegom bolezni, odmerkom in porazdelitvijo [²²³Ra]radija v kostne metastaze v primerjavi z mesti zmanjšanega kostnega zdravja (npr. zaradi osteoporoze) in normalno kostno zgradbo.

Odbor PRAC je sklenil, da je razmerje med tveganji in koristmi ostalo pozitivno, pod pogojem, da se zdravilo Xofigo ([²²³Ra]radijev diklorid) uporablja samo kot monoterapija ali v kombinaciji z analogom LHRH za zdravljenje odraslih bolnikov z mCRPC, simptomatičnimi kostnimi metastazami in brez znanih visceralnih metastaz, pri napredovanju po vsaj dveh predhodnih vrstah sistemskega zdravljenja mCRPC (poleg analogov LHRH), ali bolnikov, ki niso primerni za nobeno razpoložljivo sistemsko zdravljenje mCRPC, in da se za zmanjšanje tveganja za zlome vnesejo spremembe v informacije o zdravilu. Poleg tega je treba kot pogoj za izdajo dovoljenja za promet z zdravilom z izvedbo randomiziranega kontroliranega preskušanja, neintervencijske varnostne študije po izdaji dovoljenja za promet in študije biološke porazdelitve dodatno opredeliti učinkovitost in varnost [²²³Ra]radija.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožen za zdravilo Xofigo ([²²³Ra]radijev diklorid).
- Odbor PRAC je pregledal analizo predhodnih podatkov študije ERA-223, iz katerih je razvidno večje tveganje zlomov in smrtnosti, če je zdravljenje z [²²³Ra]radijem, v primerjavi s placebom, kombinirano z zdravljenjem z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom. Proučil je tudi druge razpoložljive podatke, vključno s podatki kliničnega preskušanja ALSYMPCA, predloženimi ob začetku veljave dovoljenja za promet, v povezavi z morebitnim vplivom rezultatov študije ERA-223 na razmerje med tveganji in koristmi [²²³Ra]radija pri njegovi odobreni indikaciji. Odbor PRAC je proučil tudi stališča znanstvene svetovalne skupine za onkologijo.
- Odbor PRAC je opozoril, da se je [²²³Ra]radij v študiji ERA-223 uporabljal v začetnih fazah bolezni pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, čeprav se je to delno prekrivalo z uporabo, vključeno v odobreno indikacijo. Ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov je odbor PRAC sklenil, da je [²²³Ra]radij povezan s povečanim tveganjem za zlome med zdravljenjem in še več mesecev po koncu zdravljenja.
- Odbor PRAC je presodil, da so rezultati študije ERA-223 povečali negotovost glede obsega koristnosti, ugotovljene v študiji ALSYMPCA v času začetka veljave dovoljenja za promet, zlasti pri bolnikih z manjšim bremenom bolezni, in o potencialu [²²³Ra]radija za pospeševanje nekostnega napredovanja bolezni. Odbor PRAC je tako presodil, da so potrebni ukrepi za zmanjšanje teh tveganj, vključno s preprečevanjem uporabe zdravila v okoliščinah, podobnih okoliščinam v študiji ERA-223.
- Odbor PRAC je zato priporočil, da se indikacija za uporabo [²²³Ra]radija omeji na samostojno uporabo ali uporabo v kombinaciji z analogom luteinizirajoči hormon sproščajočega hormona (LHRH) za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim proti kastraciji odpornim rakom prostate (mCRPC), simptomatičnimi kostnimi metastazami in brez znanih visceralnih metastaz, pri napredovanju po vsaj dveh predhodnih vrstah sistemskega zdravljenja mCRPC (poleg analogov LHRH), ali bolnikov, ki jih ni mogoče zdraviti z nobenim razpoložljivim sistemskim zdravljenjem

mCRPC. Odbor PRAC je poleg tega presodil, da mora biti [²²³Ra]radij kontraindiciran v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom.

- Odbor PRAC poleg tega ob upoštevanju povečanega tveganja za zlome in možnosti povečane umrljivosti priporoča, da se [²²³Ra]radij ne uporablja pri bolnikih, ki imajo samo asimptomatske kostne metastaze, ali v kombinacijami z drugim sistemskim aktivnim zdravljenjem raka. Pred zdravljenjem z [²²³Ra]radijem in po njem se priporoča interval brez zdravljenja.
- Ob upoštevanju povečanega tveganja za zlome, izraženih dvomov in odsotnosti pomembnih dokazov, da veljajo koristi, ugotovljene v študiji ALSYMPCA, za bolnike z nizko ravniyo osteoblastnih kostnih metastaz, odbor PRAC priporoča, da se [²²³Ra]radij pri teh bolnikih ne uporablja in da se pri bolnikih z blago simptomatičnimi kostnimi metastazami uporablja samo, če pričakovane koristi odtehtajo tveganja.
- Poleg tega je odbor PRAC presodil, da morajo za kar največje zmanjšanje tveganja za zlome zdravstveni delavci pri vseh bolnikih pred uvedbo [²²³Ra]radija oceniti kostni status in izhodiščno tveganje za zlome ter bolnike spremljati še vsaj 24 mesecev. Treba je razmisliti o uporabi bisfosfonatov ali denosumaba. Pri bolnikih z velikim tveganjem za zlome se sme [²²³Ra]radij uvesti samo, če se domneva, da bodo pričakovane koristi odtehtale z zdravljenjem povezana tveganja.
- Končno je odbor PRAC priporočil, da se kot pogoji za dovoljenje za promet z zdravilom Xofigo določijo izvedba randomiziranega kontroliranega kliničnega preskušanja, neintervencijska študija varnosti po začetku veljave dovoljenja za promet in študija biološke porazdelitve, da bi dodatno opredelili varnost in učinkovitost [²²³Ra]radija, vključno z mehanizmi, ključnimi za povečano tveganje za zlome in morebitno tveganje za povečano umrljivost, o katerem so poročali v študiji ERA-223.

Glede na navedeno odbor meni, da je ob upoštevanju dogovorjenih pogojev za izdajo dovoljenja za promet ter dogovorjenih sprememb informacij o zdravilu razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xofigo ([²²³Ra]radijev diklorid) še naprej ugodno.

Odbor zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Xofigo ([²²³Ra]radijev diklorid).

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xofigo ([²²³Ra]radijev diklorid) še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in pogojev.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Xofigo ([²²³Ra]radijev diklorid).