

Приложение IV
Научни заключения

радиев Ra223 дихлорид (radium Ra223 dichloride)

Научни заключения

От анализите на необработените предварителни данни от клинично изпитване, оценяващо Xofigo в комбинация с абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон в група пациенти с карцином на простатата, асимптомни или с лека симптоматика (ERA 223), се установява, че честотата на възникналите в резултат на лечението фрактури и смъртни случаи е повишена в терапевтичното рамо (групата, на която е прилагана комбинацията от радиев [223Ra] дихлорид плюс абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон) в сравнение с контролното рамо (групата, на която е прилагана комбинацията от плацебо плюс абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон).

Предвид значимостта на констатациите от клиничното изпитване ERA 223 е счтено, че те трябва да бъдат подробно разгледани в контекста на всички налични данни, свързани с радиев [223Ra] дихлорид (включително данни от неразрешена употреба, които могат да повлияят на разрешената употреба), за да се оцени тяхното потенциално въздействие върху съотношението полза/риск на Xofigo в разрешеното показание за лечение на възрастни с резистентен на кастрация карцином на простатата, симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази.

Поради това на 30 ноември 2017 г. ЕК започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) 726/2004, която е в резултат от получените данни за проследяване на лекарствената безопасност, и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на Xofigo и да даде препоръка относно това дали разрешението за употреба на този продукт трябва да бъде запазено, изменено, временно спряно или отменено.

Сегашната препоръка се отнася само за временни мерки, препоръчани от PRAC, относно радиев [223Ra] дихлорид на базата на предварителните данни, достъпни в тогавашния момент. Тези временни мерки не засягат резултатите от текущия преглед съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Xofigo (радиев Ra223 дихлорид, също радий [223Ra]) е продукт, разрешен по централизираната процедура, предназначен за лечение на възрастни с резистентен на кастрация карцином на простатата, симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази.

PRAC разглежда предварителните анализи на данни от рандомизирано, плацебо-контролирано многоцентрово фаза III проучване (15396/ERA-223) при пациенти, нелекувани с химиотерапия, асимптомни или с лека симптоматика, с резистентен на кастрация карцином на простатата с костни метастази (CRPC). PRAC също така разглежда данни от основното клинично изпитване ALSYMPCA, което подкрепя разрешението за употреба на Xofigo, както и данни от други завършени и текущи проучвания, които са станали достъпни след издаването на разрешението за употреба.

Клиничната ефикасност на радиев-223 дихлорид при разрешеното показание е установена по време на заявлението за първоначално разрешаване за употреба въз основа на оценката на данни от едно основно фаза III проучване (15245 /BC1-06, ALSYMPCA), при което са наблюдавани подобрена обща преживяемост и късни симптоматични скелетни събития.

Въз основа на наличните данни, проучване 15396 показва, че при пациенти, нелекувани с химиотерапия със CRPC, асимптомни или с лека симптоматика, радий-223 в комбинация с

едновременно прилаганите абиратерон ацетат и преднизолон/преднизон намалява общата преживяемост и увеличава риска от фрактури в сравнение с комбинацията от плацебо с абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон. PRAC заключи, че е малко вероятно наблюдаваните рискове да се дължат на влиянието на субективни фактори.

Въпреки че точната степен на употреба на радий-223 в комбинация с абиратерон ацетат и преднизолон/преднизон в клиничната практика не е известна, при разглеждане на междинните данни от наблюдателно проучване (REASSURE) се съобщава, че 5 % от пациентите са лекувани с тази комбинация. Предвид сериозността на тези резултати, фактът, че те са наблюдавани при група пациенти с по-ранни характеристики на заболяването, но частично се припокриват с описаното в разрешеното показание, и като се има предвид, че механизмът зад наблюдаваните събития остава до голяма степен необяснен на този етап, PRAC счита, че като временна мярка, употребата на радий-223 в комбинация с абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон трябва да бъде противопоказана. Медицинските специалисти трябва да бъдат информирани за повишената честота на фрактури и смъртни случаи при пациенти, приемащи Xofigo в комбинация с абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо в комбинация с абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон в проучване ERA-223 и намалената честота на фрактури, наблюдавана и в двете терапевтични рамена при едновременна употреба на бисфосфонати или продукти за здравето на костите, съдържащи денозумаб.

Докато на този етап не е изключено едновременното приложение на радий-223 + абиратерон + преднизолон/преднизон да е от решаващо значение за последващите повишени рискове от фрактури и смъртни случаи, не може да се изключи, че наблюдаваните рискове могат да се отнасят и за други ефективни андроген-рецепторни антагонисти. Междинните резултати от доклада от проучването REASSURE също показват значителна съпътстваща употреба с ензалутамид в клиничната практика (22 %). Като се имат предвид съществуващите терапевтични възможности за пациенти със симптоматичен резистентен на кастрация карцином на простатата с костни метастази, PRAC счита, че в информацията за продукта като временна мярка трябва да бъде включено предупреждение, че безопасността и ефикасността на Xofigo, приеман в комбинация с андроген-рецепторни антагонисти от второ поколение, като ензалутамид, не са установени.

Тези препоръки трябва да бъдат отразени в информацията за продукта и да бъдат изпратени на медицинските специалисти чрез специално уведомяващо писмо. Тези мерки ще бъдат разгледани допълнително като част от сегашната процедура по член 20.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разглежда процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004, вследствие на данните за проследяване на лекарствената безопасност, и по-конкретно относно необходимостта от временни мерки в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Xofigo (радиев Ra223 дихлорид) и като се вземат предвид основанията, посочени в член 116 от Директива 2001/83/ЕО.
- PRAC преглежда предварителните анализи на данните от проучване ERA 223, които предполагат повишен риск от фрактури и смъртни случаи, когато лечението с радиев Ra223 дихлорид, в сравнение с плацебо, започва едновременно с прилагане на абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон. PRAC също така разглежда други налични данни, включително допълнителни данни от клиничното изпитване ALSYMPCA, подадени в подкрепа на първоначалното разрешение за употреба, във връзка с потенциалното

въздействие на резултатите от проучване ERA 223 върху съотношението полза/риск на радиев Ra223 дихлорид в разрешеното показание.

- PRAC отбелязва, че в проучване ERA 223 приложението на радиев Ra223 дихлорид е в по-ранните етапи на заболяването, макар и частично да се припокрива с това, включено в разрешеното показание. PRAC също така отбелязва, че наличните данни показват, че радиев Ra223 дихлорид се прилага до известна степен в клиничната практика в комбинация с антиандрогени като абиратерон и ензалутамид.
- В допълнение към прегледа на наличните предварителни анализи, основният механизъм за увеличените рискове от фрактури и смъртни случаи, наблюдавани в ERA 223, и следователно потенциалното въздействие на тези констатации върху разрешеното показание, остава несигурен. Поради това и предвид сериозността на наблюдаваните събития PRAC препоръчва временни изменения на информацията за продукта, с цел определяне на употребата на комбинацията от радиев Ra223 дихлорид с абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон като противопоказана и да се съобщят резултатите от проучване ERA 223.
- В допълнение, при липсата на конкретни доказателства, че наблюдаваните резултати са специфични за комбинацията с абиратерон ацетат и преднизон/преднизолон, PRAC счита, че медицинските специалисти и пациентите трябва да бъдат предупредени, че безопасността и ефикасността на радиев Ra223 дихлорид в комбинация с андроген-рецепторни антагонисти от второ поколение, включително ензалутамид, не са установени.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Xofigo (радиев Ra223 дихлорид) остава благоприятно, при условие че бъдат въведени съгласуваните временни промени в информацията за продукта. В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба за Xofigo (радиев Ra223 дихлорид).

Настоящата препоръка не засяга окончателните заключения на текущата процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.