

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Οι αναλύσεις των μη καθαρών προκαταρκτικών δεδομένων μιας κλινικής δοκιμής όπου αξιολογείται το Xofigo συγχորηγούμενο με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε πληθυσμό ασθενών με ασυμπτωματικό ή ηπίως συμπτωματικό καρκίνο του προστάτη (ERA 223) κατέδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων και θανάτων λόγω της θεραπείας αυξήθηκε στο σκέλος θεραπείας (διχλωριούχο ράδιο-223 με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη) σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου (εικονικό φάρμακο με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη).

Δεδομένης της σημασίας των ευρημάτων της κλινικής δοκιμής ERA 223, θεωρήθηκε ότι τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να εξετασθούν με σχολαστικότητα υπό το φως όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με το διχλωριούχο ράδιο-223 (συμπεριλαμβανομένων των αποδεικτικών στοιχείων από τη μη εγκεκριμένη χρήση που ενδέχεται να έχουν επίπτωση στην εγκεκριμένη χρήση), με σκοπό την αξιολόγηση των πιθανών επιπτώσεων τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Xofigo στην εγκεκριμένη ένδειξη, ήτοι στη θεραπεία ενηλίκων με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και μη γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις.

Ως εκ τούτου, στις 30 Νοεμβρίου 2017 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενεργοποίησε τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει την επίπτωση των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Xofigo και να εκδώσει σύσταση αναφορικά με το εάν η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Η ισχύουσα σύσταση αφορά μόνο τα προσωρινά μέτρα που συνιστά η PRAC για το διχλωριούχο ράδιο-223 βάσει των επί του παρόντος διαθέσιμων προκαταρκτικών δεδομένων. Αυτά τα προσωρινά μέτρα συνιστώνται με την επιφύλαξη του αποτελέσματος της τρέχουσας επανεξέτασης που διεξάγεται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Το Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223, επίσης ράδιο-223 στο παρόν) είναι προϊόν το οποίο έχει λάβει άδεια στο πλαίσιο της κεντρικής διαδικασίας και ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και μη γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις.

Η PRAC εξέτασε τις αναλύσεις των προκαταρκτικών δεδομένων από μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (15396/ERA-223) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία και εμφάνιζαν ασυμπτωματικό ή ηπίως συμπτωματικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη με οστικές μεταστάσεις (CRPC). Η PRAC εξέτασε επίσης δεδομένα από τη βασική κλινική δοκιμή ALSYMPCA, η οποία υποστήριξε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Xofigo, καθώς και δεδομένα από άλλες ολοκληρωθείσες και εν εξελίξει μελέτες, τα οποία διατέθηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Η κλινική αποτελεσματικότητα του διχλωριούχου ραδίου-223 για την εγκεκριμένη ένδειξη τεκμηριώθηκε κατά τη διάρκεια της αρχικής αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας βάσει της αξιολόγησης των δεδομένων από μια βασική μελέτη φάσης III (15245/BC1-06, ALSYMPCA), όπου παρατηρήθηκε ότι βελτιώνεται η συνολική επιβίωση των ασθενών και καθυστερούνται τα συμπτωματικά σκελετικά συμβάματα.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η μελέτη 15396 καταδεικνύει ότι σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία και εμφάνιζαν ασυμπτωματικό ή ηπίως συμπτωματικό καρκίνο του

προστάτη με οστικές μεταστάσεις (CRPC), το ράδιο-223 συγχωρηγούμενο ταυτόχρονα με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη μειώνει τη συνολική επιβίωση και αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο συγχωρηγούμενο με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη. Η PRAC έκρινε ότι οι κίνδυνοι που παρατηρήθηκαν είναι απίθανο να σφείλονται σε σφάλματα.

Παρόλο που δεν είναι γνωστό σε ποιον ακριβώς βαθμό χρησιμοποιείται το ράδιο-223 συγχωρηγούμενο με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζολόνη/πρεδνιζόνη στην κλινική πρακτική, τα ενδιάμεσα δεδομένα από μια μελέτη παρατήρησης (REASSURE) ανέφεραν ότι το 5% των ασθενών έλαβαν θεραπεία με αυτό τον συνδυασμό. Δεδομένης της σοβαρότητας των εν λόγω αποτελεσμάτων, του γεγονότος ότι τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν σε πληθυσμό ασθενών με πρόωρα χαρακτηριστικά της νόσου αλλά εν μέρει συμπίπτουν με τα χαρακτηριστικά που περιγράφονται στην εγκεκριμένη ένδειξη, και λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μηχανισμός των συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεξήγητος στο παρόν στάδιο, η PRAC έκρινε ότι, ως προσωρινό μέτρο, θα πρέπει να αντενδείκνεται η χρήση του ραδίου-223 συγχωρηγούμενου με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με την αυξημένη συχνότητα καταγμάτων και θανάτων μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν Xofigo συγχωρηγούμενο με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο συγχωρηγούμενο με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη στη μελέτη ERA-223, καθώς και σχετικά με τη μειωμένη συχνότητα καταγμάτων που παρατηρείται σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας με ταυτόχρονη χρήση διφωσφονικών αλάτων ή δενοσουμάμπης ως παραγόντων οστικής υγείας.

Παρόλο που στο παρόν στάδιο δεν αποκλείεται η ταυτόχρονη χορήγηση ραδίου-223 + αμπιρατερόνης + πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης να είναι ουσιώδους σημασίας για τους επακόλουθους αυξημένους κινδύνους καταγμάτων και θανάτων, δεν μπορεί να αποκλειστεί ούτε το ότι οι κίνδυνοι που παρατηρήθηκαν μπορεί να ισχύουν και για άλλους αποτελεσματικούς ανταγωνιστές υποδοχέων ανδρογόνων. Τα ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης REASSURE αναφέρουν επίσης ότι στην κλινική πρακτική παρατηρείται σημαντική ταυτόχρονη χρήση με ενζαλουταμίδη (22%). Λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές των ασθενών με συμπτωματικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη με οστικές μεταστάσεις, η PRAC έκρινε ότι, ως προσωρινό μέτρο, θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις πληροφορίες προϊόντος η προειδοποίηση ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Xofigo συγχωρηγούμενου με δεύτερης γενιάς ανταγωνιστές υποδοχέων ανδρογόνων, όπως ενζαλουταμίδη, δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Οι εν λόγω συστάσεις θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις πληροφορίες προϊόντος και να διαβιβάζονται στους επαγγελματίες υγείας μέσω ειδικής επιστολής. Τα μέτρα αυτά θα επανεξεταστούν περαιτέρω στο πλαίσιο της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC, λόγω των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που προέκυψαν για το Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223), έλαβε υπόψη της αφενός τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, και συγκεκριμένα την ανάγκη για προσωρινά μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 20, παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, και, αφετέρου, τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ.
- Η PRAC εξέτασε τις αναλύσεις των προκαταρκτικών δεδομένων της μελέτης ERA 223 που υποδείκνυαν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και θνησιμότητας όταν η θεραπεία με διχλωριούχο ράδιο-223, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο, ξεκινάει ταυτόχρονα με τη θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη. Η PRAC εξέτασε επίσης άλλα διαθέσιμα δεδομένα – συμπεριλαμβανομένων περαιτέρω δεδομένων από την κλινική δοκιμή ALSYMPCA τα οποία υποβλήθηκαν προς στήριξη της αρχικής άδειας κυκλοφορίας– σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις

των αποτελεσμάτων της μελέτης ERA 223 στη σχέση οφέλους-κινδύνου του διχλωριούχου ραδίου 223 όσον αφορά την εγκεκριμένη ένδειξή του.

- Η PRAC παρατήρησε ότι η χρήση του διχλωριούχου ραδίου 223 στη μελέτη ERA 223 πραγματοποιήθηκε στα πρώιμα στάδια της νόσου, παρόλο που, εν μέρει, επικαλύπτει το στάδιο που αφορά την εγκεκριμένη ένδειξη. Η PRAC παρατήρησε επίσης ότι τα διαθέσιμα δεδομένα καταδεικνύουν ότι το διχλωριούχο ράδιο 223 χρησιμοποιείται ως ένα βαθμό στην κλινική πρακτική σε συνδυασμό με αντιανδρογόνα όπως η αμπιρατερόνη και η ενζαλουταμίδη.
- Κατόπιν εξέτασης των διαθέσιμων προκαταρκτικών αναλύσεων, ο υποκείμενος μηχανισμός των αυξημένων κινδύνων καταγμάτων και θνησιμότητας που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ERA 223 και, ως εκ τούτου, οι πιθανές επιπτώσεις των ευρημάτων αυτών στην εγκεκριμένη ένδειξη, παραμένουν αδιευκρίνιστα. Ως εκ τούτου, και δεδομένης της σοβαρότητας των συμβαμάτων που παρατηρήθηκαν, η PRAC συνέστησε προσωρινές τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος ώστε να αντενδείκνυται η χρήση διχλωριούχου ραδίου 223 σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη και να γνωστοποιούνται τα αποτελέσματα της μελέτης ERA 223.
- Επιπλέον, ελλείπει αδιαμφισβήτητων στοιχείων προς απόδειξη του ότι τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν αφορούσαν συγκεκριμένα τον συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη, η PRAC έκρινε ότι οι επαγγελματίες υγείας και οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του διχλωριούχου ραδίου 223 συγχωρηγούμενου με δεύτερης γενιάς ανταγωνιστές υποδοχέων ανδρογόνων, συμπεριλαμβανομένης της ενζαλουταμίδης, δεν έχει τεκμηριωθεί.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Χοfigo (διχλωριούχο ράδιο-223) παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνημένων προσωρινών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος. Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας του Χοfigo (διχλωριούχο ράδιο-223).

Η σύσταση πραγματοποιείται με την επιφύλαξη των τελικών συμπερασμάτων της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.