

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Xofigoa arvioitiin yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa kliinisessä tutkimuksessa (ERA 223) potilailla, joilla oli oireeton tai vähäoireinen eturauhassyöpä. Tutkimuksen alustavien raakatietojen analysointi osoitti, että hoidonaikeiden luunmurtumien ja kuolemien ilmaantuvuus lisääntyi hoitoryhmässä (potilailla, jotka saivat radium-223-dikloridia yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa) verrattuna lumeryhmään (potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa).

Koska kliinisen ERA 223 -tutkimuksen havainnot olivat merkittäviä, niiden lisäksi katsottiin tarpeelliseksi tarkastella perusteellisesti kaikkia radium-223-dikloridista saatavissa olevia tietoja (mukaan lukien ohjeenvastaista käyttöä koskeva näyttö, joka saattaa vaikuttaa ohjeenmukaiseen käyttöön), jotta voitaisiin arvioida tietojen mahdollista vaikutusta Xofigon riski-hyötysuhteeseen hyväksytyssä käyttöaiheessa eli kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa aikuisilla, joilla on oireilevia luustometastaaseja mutta ei tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja.

Siksi Euroopan komissio aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 30. marraskuuta 2017 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Xofigon riski-hyötysuhteeseen sekä antamaan suosituksen siitä, pitäisikö valmisteen myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tämä suositus liittyy vain radium-223-dikloridia koskeviin väliaikaisiin toimiin, joita PRAC suosittelee tällä hetkellä saatavissa olevien alustavien tietojen perusteella. Nämä väliaikaiset toimet eivät vaikuta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn käynnissä olevan arvioinnin tulokseen.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Xofigo (radium-Ra-223-dikloridi tai radium-223) on keskitetysti hyväksytty valmiste, joka on tarkoitettu kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoitoon aikuisille, joilla on oireilevia luustometastaaseja mutta ei tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja.

PRAC tarkasteli satunnaistetun, lumekontrolloidun vaiheen III monikeskustutkimuksen (15396/ERA-223) alustavien tietojen analyysiä. Tutkimukseen osallistui oireetonta tai vähäoireista kastroaatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joilla oli luustoetäpesäkkeitä ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa. PRAC tarkasteli myös tietoja kliinisestä avaintutkimuksesta (ALSYMPCA), joka tuki myyntiluvan myöntämistä Xofigolle, sekä tietoja muista päättyneistä ja käynnissä olevista tutkimuksista, joiden tiedot ovat tulleet saataville myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Radium-223-dikloridin kliininen teho hyväksytyssä käyttöaiheessa määritettiin alkuperäisessä myyntilupahakemuksessa arvioimalla tietoja yhdestä vaiheen III avaintutkimuksesta (15245/BC1-06, ALSYMPCA), jossa elossaoloaika piteni ja oireilevat luustotapahtumat viivästyivät.

Saatavissa olevien tietojen perusteella tutkimus 15396 osoittaa, että yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa käytettynä radium-223 lyhentää elossaoloaikaa ja lisää murtumariskiä oireetonta tai vähäoireista kastroaatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet kemoterapiaa, verrattuna lumelääkkeeseen yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa. PRAC totesi, että havaitut riskit eivät todennäköisesti perustuneet harhaan.

Vaikka ei tiedetä täsmällisesti, miten laajasti radium-223:a käytetään yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa käytännön hoitotyössä, havainnoivan tutkimuksen (REASSURE) väliaikatietojen mukaan tällä yhdistelmällä hoidetaan viittä prosenttia potilaista. Koska näitä vakavia tuloksia havaittiin potilailla, joiden sairaus oli aikaisemmassa vaiheessa mutta osittain päällekkäinen hyväksytyyn käyttöaiheen kanssa, ja koska havaittujen tapahtumien syntymekanismeja ei tässä vaiheessa osata juurikaan selittää, PRAC katsoi, että väliaikaisena toimenä on tarpeen määrittää radium-223:n käyttö yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa vasta-aiheiseksi. Terveystieteiden ammattilaisille on tiedotettava murtumien ja kuolemien ilmaantuvuuden lisääntymisestä tutkimuksessa ERA-223 potilailla, jotka saivat Xofigo-hoitoa yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa, verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa, sekä murtumien ilmaantuvuuden vähenemisestä kummassakin hoitoryhmässä, kun potilaat saivat samanaikaisesti luusairauksien hoitoon tarkoitettuja bifosfanaatteja tai denosumabia.

Vaikka tässä vaiheessa ei voida sulkea pois, että radium-223:n käyttö yhdessä abirateronin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa on kriittisen tärkeä murtumien ja kuoleman riskin suurentumisen kannalta, ei voida myöskään sulkea pois, että havaitut riskit saattavat liittyä muihin tehokkaisiin androgeenireseptorien salpaajiin. REASSURE-tutkimuksen väliaikatietojen mukaan samanaikainen käyttö entsalutamidin kanssa on merkittävän yleistä käytännön hoitotyössä (22 %). PRAC otti huomioon saatavilla olevat hoitovaihtoehdot potilaille, joilla on oireinen kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja luustometastaaseja, ja katsoi, että väliaikaisena toimenä tuotetietoihin on lisättävä varoitus siitä, että Xofigon turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu, kun sitä käytetään yhdessä toisen sukupolven androgeenireseptorien salpaajien, kuten entsalutamidin, kanssa.

Nämä suositukset on otettava huomioon tuotetiedoissa ja niistä on tiedotettava terveydenhuollon ammattilaisille osoitetulla kirjeellä. Näitä toimenpiteitä tutkitaan lisää meneillään olevassa 20 artiklan mukaisessa menettelyssä.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalvontatietojen vuoksi PRAC arvioi menettelyä asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti ja erityisesti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaisten Xofigoa (radium-RA-223-dikloridi) koskevien väliaikaisten toimenpiteiden tarvetta. Arvioinnissa huomioitiin direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa määritetyt perusteet.
- PRAC tarkasteli tutkimuksen ERA 223 alustavien tietojen analyysijä, jotka viittasivat siihen, että radium-RA-223-dikloridi lisää murtumien ja kuolemien riskiä verrattuna lumehoitoon, kun hoito aloitetaan yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa. PRAC tarkasteli muitakin saatavilla olevia tietoja, kuten alkuperäisen myyntilupahakemuksen tueksi toimitetun kliinisen ALSYMPCA-tutkimuksen lisätietoja, suhteessa ERA 223 -tutkimuksen tulosten mahdolliseen vaikutukseen radium-RA-223-dikloridin riski-hyötysuhteeseen hyväksytyssä käyttöaiheessä.
- PRAC totesi, että ERA 223 -tutkimuksessa radium-RA-223-dikloridia käytettiin sairauden varhaisissa vaiheissa, joskin käyttö kuitenkin oli osittain päällekkäistä hyväksytyyn käyttöaiheen kanssa. PRAC totesi myös saatavilla olevien tietojen osoittavan, että radium-RA-223-dikloridia käytetään käytännön hoitotyössä jossakin määrin yhdessä antiandrogeenien, kuten abirateronin ja entsalutamidin, kanssa.
- Saatavissa olevien alustavien analyysien tarkastelun perusteella ERA 223 -tutkimuksessa havaitun murtumien ja kuolemien suurentuneen riskin taustalla olevasta syystä ja sitä kautta myöskään näiden havaintojen mahdollisesta vaikutuksesta hyväksytyyn käyttöaiheeseen ei

ole varmuutta. Tästä syystä sekä havaittujen tapahtumien vakavuuden vuoksi PRAC suositteli tuotetietojen väliaikaista muuttamista siten, että radium-RA-223-dikloridi määritetään vasta-aiheiseksi yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa käytettynä. Lisäksi ERA 223 -tutkimuksen tuloksista on tiedotettava.

- Koska saatavissa ei ole pitävää näyttöä siitä, että havaitut tulokset koskevat vain käyttöä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa, PRAC katsoi, että terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita on varoitettava siitä, että radium-RA-223-dikloridin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu, kun sitä käytetään yhdessä toisen sukupolven androgeenireseptorien salpaajien, kuten entsalutamidin, kanssa.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Xofigon (radium-RA-223-dikloridi) hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset. Näin ollen komitea suosittelee, että Xofigon (radium-RA-223-dikloridi) myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Tämä suositus ei vaikuta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen käynnissä olevan menettelyn lopullisiin johtopäätöksiin.