

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Egy, a Xofigo-t abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban vizsgáló, tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató, prosztatatarákban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatból (ERA 223) származó tisztázatlan előzetes adatok elemzése azt mutatta, hogy a sürgős ellátást igénylő törések és a halálozások előfordulása emelkedett volt a kezelési karon (rádium-223-diklorid abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal) a kontroll karhoz képest (placebo abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal).

Az ERA 223 klinikai vizsgálat eredményeinek jelentőségére tekintettel úgy gondolták, hogy azokat gondos felülvizsgálatnak kell alávetni az összes, rádium-223-dikloriddal kapcsolatos rendelkezésre álló adat vonatkozásában (beleértve azokat a nem engedélyezett javallatokra vonatkozó bizonyítékokat, amelyek befolyással lehetnek az engedélyezett javallatokra vonatkozóan) annak érdekében, hogy felmérjék a Xofigo előny-kockázat profiljára gyakorolt lehetséges hatásukat a tünetes csontáttétellel járó, és szervi áttétet nem mutató, kasztráció-rezisztens prosztatatarákban szenvedő felnőttek kezelésének engedélyezett javallatainál.

Ezért 2017. november 30-án az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Xofigo előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a forgalombahozatali engedélyt fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A jelenlegi ajánlás csupán a PRAC által a jelenleg rendelkezésre álló, előzetes adatok alapján a rádium-223-dikloridra vonatkozóan ajánlott, átmeneti intézkedésekre vonatkozik. Ezek az átmeneti intézkedések nem sértik a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás részeként folyamatban lévő felülvizsgálat kimenetelét.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Xofigo (Ra223-as rádium-diklorid, továbbiakban rádium-223) egy központilag engedélyezett készítmény, amely a tünetes csontáttétellel járó, és szervi áttétet nem mutató, kasztráció-rezisztens prosztatatarákban szenvedő felnőttek kezelésében javasolt.

A PRAC mérlegelte az előzetes adatelemzéseket, amelyek egy randomizált, placebo-kontrollált multicentrikus III. fázisú vizsgálatból (15396/ERA-223) származtak tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató, csontáttétellel járó, kasztrációrezisztens prosztatatarákban (castration resistant prostate cancer, CRPC) szenvedő, kemoterápiában korábban nem részesült betegek részvételével. A PRAC az ALSYMPCA pivotál klinikai vizsgálatból származó adatokat is értékelte, amely a Xofigo forgalombahozatali engedélyének kiadását támogatta, valamint további befejezett és folyamatban lévő vizsgálatokból származó adatokat, amelyeket a forgalombahozatali engedély kiadását követően publikáltak.

A rádium-223-diklorid klinikai hatásosságát az engedélyezett javallatokban a kezdeti forgalombahozatali engedély iránti kérelem benyújtása alatt állapították meg egy pivotál III. fázisú vizsgálat (15245/BC1-06, ALSYMPCA) adatainak értékelése alapján, amely vizsgálat során a teljes túlélés emelkedését és késői tünetekkel járó vázrendszeri eseményeket figyeltek meg.

A rendelkezésre álló adatok alapján az 15396 vizsgálat azt mutatja, hogy kemoterápiában korábban nem részesült, tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató CRPC-ben szenvedő betegek körében a

rádium-223 egyidejű kombinációja abirateron-acetáttal és prednizolonnal/prednizonnal csökkenti a teljes túlélést és növeli a csonttörések kockázatát a placebo abirateron-acetáttal és prednizolonnal/prednizolonnal való kombinációjához képest. A PRAC megállapította, hogy a megfigyelt kockázatok valószínűleg nem írhatók az elfogultság számlájára.

Bár a rádium-223 abirateron-acetáttal és prednizolonnal/prednizonnal kombinációban való alkalmazásának mértéke a klinikai gyakorlatban nem ismert, egy obszervációs vizsgálatból (REASSURE) származó ideigenes adat arról számolt be, hogy a betegek 5%-át ezzel a kombinációval kezelték. Ezeknek az eredményeknek a súlyosságára való tekintettel a tény, hogy azokat a korai betegségjellemzőket mutató, de az engedélyezett javallatban leírtakkal részben átfedő betegpopulációban figyelték meg, valamint figyelembe véve azt, hogy a megfigyelt események háttérben húzódó mechanizmusok ebben a stádiumban nagyrészt megmagyarázatlanok maradnak, a PRAC úgy gondolta, hogy átmeneti intézkedésként a rádium-223 abirateron-acetáttal és prednizolonnal/prednizolonnal kombinációban való alkalmazása ellenjavallt. Az egészségügyi szakembereket tájékoztatni kell a csonttörések és a halálozások emelkedett gyakoriságáról a Xofigo-t abirateron-acetáttal és prednizolonnal/prednizolonnal kombinációban kapó betegek között a placebót abirateron-acetáttal és prednizolonnal/prednizolonnal kombinációban kapó betegekhez képest az ERA-223 vizsgálatban, valamint a csonttörések mindkét kezelési karon megfigyelt csökkent gyakoriságáról a biszfoszfonátok vagy a denosumab csontvédő készítmények alkalmazása mellett.

Bár ebben a stádiumban nem zárható ki, hogy a rádium-223 + abirateron + prednizolon/prednizon egyidejű alkalmazása kell a csonttörések és halálozások következményes emelkedett kockázatához, az sem zárható ki, hogy a megfigyelt kockázatok fennállhatnak más hatékony androgénreceptor-antagonista alkalmazása mellett. A REASSURE vizsgálat ideiglenes eredményei az enzalutamid-dal való jelentős egyidejű alkalmazásról is beszámolnak a klinikai gyakorlatban (22%). A csontáttétellel járó, kasztrációrezisztens prosztatatarákban szenvedő betegek számára jelenleg elérhető kezelési lehetőségek figyelembevételével a PRAC úgy gondolta, hogy átmeneti intézkedésként egy figyelmeztetést kell bevezetni az alkalmazási előírásba arra vonatkozóan, hogy a Xofigo biztonságosságát és hatásosságát a második generációs androgénreceptor-antagonistákkal kombinációban még nem határozták meg.

Ezeket az ajánlásokat bele kell foglalni a kísérőiratokba, és egy célzott levélen keresztül tájékoztatni kell azokról az egészségügyi szakembereket. Ezeket az intézkedéseket további felülvizsgálatnak vetik alá a 20. cikk szerint folyamatban lévő eljárás részeként.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást, különösen az átmeneti intézkedések szükségével kapcsolatosan a Xofigora (Ra223-as rádium-diklorid) vonatkozó 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésének megfelelően, a 2001/83/EK irányelv 116. cikkében megfogalmazott elvek figyelembevételével.
- A PRAC áttekintette az ERA 223 vizsgálatból származó előzetes adatok elemzését, amely a Ra223-as rádium-diklorid kezelés alatt jelentkező csonttörések és halálozások emelkedett kockázatát mutatta a placebohoz képest, amikor azt abirateron-acetáttal és prednizolonnal/prednizolonnal egyidejűleg alkalmazzák. A PRAC más rendelkezésre álló adatot is értékelt, többek között az ALSYMPCA klinikai vizsgálatból származó adatokat, amelyet a kezdeti forgalombahozatali engedély kiadásának támogatására nyújtottak be, az ERA 223 vizsgálat eredményeinek a Ra223-as rádium-diklorid előny-kockázat profiljára gyakorolt lehetséges hatásainak vonatkozásában, annak engedélyezett javallataiban.

- A PRAC megjegyezte, hogy az ERA 223 vizsgálat során a Ra223-as rádium-diklorid alkalmazása a betegség korábbi stádiumaiban történt, bár részben fedte az engedélyezett javallatban foglaltakat. A PRAC azt is megjegyezte, hogy a rendelkezésre álló adatok szerint a Ra223-as rádium-dikloridot a klinikai gyakorlatban bizonyos mértékben antiandrogénekkel, például abirateronnal és enzalutamiddal kombinációban alkalmazzák.
- A rendelkezésre álló előzetes elemzések áttekintésén túl, az ERA 233 vizsgálatban megfigyelt, a törésekre és a halálózásra vonatkozó emelkedett kockázat háttérében húzódo mechanizmus, és ezáltal ezeknek az eredményeknek a hatása az engedélyezett javallatokra bizonytalan marad. Ezért, valamint a megfigyelt események súlyosságára tekintettel, a PRAC az alkalmazási előírás átmeneti módosítását javasolta a Ra223-as rádium-diklorid abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban való alkalmazásának ellenjavallata, valamint az ERA 223 vizsgálat eredményeiről szóló tájékoztatás tekintetében.
- Továbbá a definitív bizonyíték hiányában, amely alátámasztaná, hogy a megfigyelt eredmények specifikusan az abirateron-acetáttal és prednizzonnal/prednizolonnal való kombinációban jelentkeznek, a PRAC úgy ítélte meg, hogy az egészségügyi szakembereket és a betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy a Ra223-as rádium-diklorid biztonságosságát és hatásosságát második generációs androgénreceptor-antagonistákkal, például enzalutamiddal kombinációban még nem értékelték.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy a Xofigo (Ra223-as rádium-diklorid) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti, átmeneti módosításai mellett. A bizottság ennek következményeként a Xofigo (Ra223-as rádium diklorid) forgalombahozatali engedélyének feltételeit érintő módosításokat javasolt.

Ez az ajánlás nem sérti a folyamatban lévő, a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás végleges következtetéseit.