

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

radium Ra223 dichloride

Wetenschappelijke conclusies

Uit analyses van niet-opgeschoonde voorlopige gegevens van een klinische proef ter beoordeling van Xofigo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon in een patiëntenpopulatie met asymptomatisch of licht symptomatisch prostaatcarcinoom (ERA 223) is gebleken dat de incidentie van behandelingsgerelateerde fracturen en sterfgevallen verhoogd was in de behandelarm (radium-223 dichloride plus abirateronacetaat en prednison/prednisolon) ten opzichte van de controlearm (placebo plus abirateronacetaat en prednison/prednisolon).

Gezien het belang van de bevindingen van de klinische proef ERA 223 werd geoordeeld dat ze grondig moeten worden beoordeeld in de context van alle beschikbare gegevens die verband houden met radium-223 dichloride (met inbegrip van bewijs uit niet-goedgekeurd gebruik dat van invloed kan zijn op het goedgekeurde gebruik) om hun mogelijke invloed op de baten-risicoverhouding van Xofigo te beoordelen in de goedgekeurde indicatie van de behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatcarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.

De Europese Commissie zette daarom op vrijdag 30 november 2017 een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang, op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking, en zij verzocht het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) de invloed van de bovenstaande bedenkingen ten aanzien van de baten-risicoverhouding van Xofigo te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van dit middel moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

De huidige aanbeveling heeft alleen betrekking op voorlopige maatregelen die het PRAC voor radium-223 dichloride aanbeveelt op basis van de op dit moment beschikbare voorlopige gegevens. Deze voorlopige maatregelen laten de uitkomst van de lopende beoordeling krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Xofigo (radium Ra223 dichloride, hier ook radium-223) is een centraal goedgekeurd product dat is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met castratieresistent prostaatcarcinoom, symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen.

Het PRAC bestudeerde analyses van voorlopige gegevens van een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicentraal fase III-onderzoek (15396/ERA-223) met chemotherapienaïeve patiënten met asymptomatisch of licht symptomatisch castratieresistent prostaatcarcinoom met botmetastasen (CRPC). Het PRAC bestudeerde ook gegevens van de pivotale klinische proef ALSYMPCA, die de vergunning voor het in de handel brengen van Xofigo ondersteunde, alsmede gegevens van andere voltooide en lopende onderzoeken die sinds de handelsvergunning beschikbaar zijn gekomen.

De klinische werkzaamheid van radium-223 dichloride in de goedgekeurde indicatie werd vastgesteld tijdens de oorspronkelijke aanvraag van een handelsvergunning op basis van de beoordeling van gegevens van een pivotaal fase III-onderzoek (15245/BC1-06, ALSYMPCA), waarin een verbeterde totale overleving en vertraagde symptomatische skeletgerelateerde problemen werden waargenomen.

Op basis van de beschikbare gegevens blijkt uit onderzoek 15396 dat bij chemotherapienaïeve asymptomatische of licht symptomatische patiënten met CRPC radium-223 in combinatie met gelijktijdig gebruik van abirateronacetaat en prednison/prednisolon de totale overlevingsduur verlaagt

en het risico op fractures verhoogt ten opzichte van placebo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. Het PRAC concludeerde dat het onwaarschijnlijk was dat de waargenomen risico's toe te schrijven waren aan vertekening.

Hoewel niet precies bekend is in welke mate radium-223 in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon in de klinische praktijk wordt gebruikt, geven tussentijdse gegevens van een observationeel onderzoek (REASSURE) aan dat 5% van de patiënten met deze combinatie werden behandeld. Gezien de ernst van deze resultaten, het feit dat ze werden waargenomen in een patiëntenpopulatie met vroegere ziektekenmerken maar gedeeltelijk overlappend met wat er in de goedgekeurde indicatie is opgenomen en aangezien het mechanisme achter de waargenomen voorvallen in dit stadium grotendeels nog niet is opgehelderd, was het PRAC van oordeel dat, als tijdelijke maatregel, het gebruik van radium-223 in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon moet worden gecontra-indiceerd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg moeten op de hoogte worden gebracht van de verhoogde incidentie van fractures en sterfgevallen bij patiënten die Xofigo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon krijgen ten opzichte van patiënten die placebo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon krijgen in onderzoek ERA-223 en van de verhoogde incidentie van fractures die in beide behandelarmen wordt waargenomen met gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten of denosumab (middelen voor de botgezondheid).

Hoewel het in dit stadium niet is uitgesloten dat de gelijktijdige toediening van radium-223 + abirateron + prednisolon/prednison cruciaal is voor de daaropvolgende verhoogde risico's op fractuur en sterfte, kan niet worden uitgesloten dat de waargenomen risico's betrekking kunnen hebben op andere effectieve androgeenreceptorantagonisten. Tussentijdse resultaten van het REASSURE-onderzoek rapporteren ook een aanzienlijk gelijktijdig gebruik met enzalutamide in de klinische praktijk (22%). Gezien de huidige therapeutische opties die voor patiënten met symptomatisch castratieresistent prostaatcarcinoom met botmetastasen beschikbaar zijn, was het PRAC van oordeel dat als tijdelijke maatregel een waarschuwing dat de veiligheid en werkzaamheid van Xofigo in combinatie met tweedegeneratie-androgeenreceptorantagonisten zoals enzalutamide niet zijn vastgesteld in de productinformatie moet worden opgenomen.

Deze aanbevelingen dienen te worden opgenomen in de productinformatie en via een speciale brief te worden medegedeeld aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Deze maatregelen zullen verder worden beoordeeld als onderdeel van de lopende procedure krachtens artikel 20.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Xofigo (radium Ra223 dichloride) op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking bestudeerd, in het bijzonder met betrekking tot de noodzaak van voorlopige maatregelen conform artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 en rekening houdend met de in artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG genoemde gronden.
- Het PRAC beoordeelde de analyses van voorlopige gegevens van onderzoek ERA 223, die wezen op een verhoogd risico op fractuur en sterfte wanneer behandeling met radium Ra223 dichloride, tegenover placebo, wordt gestart gelijktijdig met behandeling met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. Het PRAC beoordeelde ook andere beschikbare gegevens, waaronder verdere gegevens van de klinische proef ALSYMPCA, die waren ingediend ter ondersteuning van de oorspronkelijke handelsvergunning, met betrekking tot de mogelijke invloed van resultaten van onderzoek ERA 223 op de baten-risicoverhouding van radium Ra223 dichloride in de goedgekeurde indicatie ervan.

- Het PRAC merkte op dat het gebruik van radium Ra223 dichloride in onderzoek ERA 223 plaatsvond in vroegere stadia van de ziekte, zij het gedeeltelijk overlappend met wat er in de goedgekeurde indicatie is opgenomen. Het PRAC merkte ook op dat uit de beschikbare gegevens blijkt dat radium Ra223 dichloride in zekere mate in de klinische praktijk wordt gebruikt in combinatie met antiandrogenen zoals abirateron en enzalutamide.
- Naar aanleiding van de beoordeling van de beschikbare voorlopige analyses, blijft het onderliggende mechanisme voor de verhoogde risico's op fractuur en sterfte zoals waargenomen in ERA 233, en daarmee de mogelijke invloed van deze bevindingen in de goedgekeurde indicatie, onzeker. Daarom en gezien de ernst van de waargenomen voorvallen adviseerde het PRAC voorlopige wijzigingen in de productinformatie aan te brengen om het gebruik van radium Ra223 dichloride in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon te contra-indiceren en informatie te verstrekken over de resultaten van onderzoek ERA 223.
- Bovendien was het PRAC van oordeel dat, vanwege het ontbreken van definitief bewijs dat de waargenomen resultaten specifiek waren voor de combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon, beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten moeten worden gewaarschuwd dat de veiligheid en werkzaamheid van radium Ra223 dichloride in combinatie met tweedegeneratie-androgeenreceptorantagonisten zoals enzalutamide niet zijn vastgesteld.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Xofigo (radium Ra223 dichloride) gunstig blijft, mits de overeengekomen voorlopige wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht. Het Comité beveelt derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunning voor Xofigo (radium Ra223 dichloride) aan.

Deze aanbeveling laat de definitieve conclusies van de lopende procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.