

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Analizy nieoczyszczonych wstępnych danych z badań klinicznych oceniających działanie Xofigo w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem prowadzone w grupie pacjentów cierpiących na bezobjawowego lub łagodnego raka gruczołu krokowego (ERA 223) wykazały, że częstotliwość złamań i zgonów związanych z leczeniem była większa w grupie poddanej leczeniu (dichlorek radu 223 plus octan abirateronu i prednizon/prednizolon) w porównaniu z grupą kontrolną (placebo plus octan abirateronu i prednizon/prednizolon).

W kontekście znaczenia wyników badania klinicznego ERA 223 uznano, że powinny one zostać poddane przeglądowi w kontekście wszystkich dostępnych danych związanych z dichlorkiem radu 223 (również w kontekście dowodów na nieuprawnione użycie, które mogło mieć wpływ na dozwolone użycie) w celu oceny ich potencjalnego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka, jeżeli chodzi o Xofigo, w przypadku dopuszczonego wskazania do leczenia osób dorosłych cierpiących na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, objawowe przerzuty na kości i nieznane przerzuty na tkanki.

W dniu 30 listopada 2017 r. KE uruchomiła zatem procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla leku Xofigo oraz o wydanie zaleceń odnośnie do tego, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione.

Niniejszy raport dotyczy jedynie środków tymczasowych zaleconych przez PRAC dla dichlorku radu 223 na podstawie wstępnych danych dostępnych w tym czasie. Te środki tymczasowe nie mają wpływu na wynik trwającej oceny prowadzonej zgodnie z procedurą określoną w artykule 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Xofigo (dichlorek radu Ra223, tutaj również rad-223) jest produktem dopuszczonym do obrotu w procedurze centralnej wskazywanym w leczeniu osób dorosłych cierpiących na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, objawowe przerzuty na kości i nieznane przerzuty na tkanki.

PRAC uwzględnił wstępne analizy danych z randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego placebo badania (15396/ERA-223) III fazy pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii cierpiących na bezobjawowego lub łagodnego raka gruczołu krokowego z przerzutami na kości. PRAC uwzględnił również dane z kluczowego badania klinicznego ALSYMPCA, które wspierało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Xofigo, a także dane z innych zakończonych i trwających badań, które stały się dostępne od czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Skuteczność kliniczna dichlorku radu-223 w zatwierdzonym wskazaniu została ustalona podczas składania wstępnego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w oparciu o ocenę danych z jednego kluczowego badania III fazy (15245/BC1-06, ALSYMPCA), w którym zaobserwowano poprawę całkowitej przeżywalności i opóźnione objawowe zdarzenia szkieletowe.

W oparciu o dostępne dane, badanie 15396 wykazuje, że u pacjentów niepoddanych wcześniej chemioterapii cierpiących na bezobjawowego lub łagodnego raka gruczołu krokowego z przerzutami na kości rad-223 w połączeniu z równoczesnym stosowaniem octanu abirateronu i prednizolonu/prednizonu zmniejsza całkowitą przeżywalność i zwiększa ryzyko złamań w porównaniu z placebo w połączeniu z

octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii stwierdził, że istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, by zaobserwowane zagrożenia były spowodowane przez obciążenie.

Podczas gdy dokładny zakres stosowania radu-223 w połączeniu z octanem abirateronu i prednizolonem/prednizonem w praktyce klinicznej nie jest znany, tymczasowe dane z badania obserwacyjnego (REASSURE) donoszą, że 5% pacjentów było leczonych tą kombinacją. Z uwagi na powagę tych wyników, a także na fakt, że zaobserwowano je w grupie pacjentów z wcześniejszymi cechami choroby, ale częściowo pokrywającej się z tą opisaną w zatwierdzonym wskazaniu, i biorąc pod uwagę, że mechanizm stojący za obserwowanymi zdarzeniami pozostaje w dużej mierze niewyjaśniony na tym etapie, PRAC uznał, że jako środek tymczasowy powinny istnieć przeciwwskazania dotyczące stosowania radu-223 w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zostać poinformowane o zwiększonej częstości złamań i zgonów u pacjentów otrzymujących Xofigo w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem w badaniu ERA-223 oraz o zmniejszonej częstości występowania złamań obserwowanych w obu częściach leczenia przy równoczesnym stosowaniu bisfosfonianów lub środków wpływających na zdrowie kości denozumab.

Choć na obecnym etapie nie można wykluczyć, że jednoczesne podawanie radu-223 w połączeniu z abirateronem i prednizolonem/prednizonem może mieć kluczowe znaczenie dla późniejszego wzrostu ryzyka złamań i śmierci, nie można również wykluczyć, że obserwowane ryzyko mogłoby istnieć także w przypadku stosowania innych skutecznych antagonistów receptorów androgenowych. Okresowe wyniki badania REASSURE wskazują również na istotny potencjał w zakresie zamiennego stosowania enzalutamidu w praktyce klinicznej (22%). Biorąc pod uwagę dostępne obecnie metody leczenia pacjentów cierpiących na objawowego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami do kości, PRAC uznał, że w druku informacyjnym należy tymczasowo zamieścić ostrzeżenie, że bezpieczeństwo i skuteczność stosowania Xofigo w połączeniu z antagonistami receptorów androgenowych drugiej generacji takimi jak enzalutamid nie zostały potwierdzone.

Zalecenia te powinny zostać zamieszczone w druku informacyjnym i przekazane pracownikom służby zdrowia w specjalnym piśmie. Wspomniane środki będą podlegały dalszej weryfikacji w ramach trwającej procedury prowadzonej na podstawie art. 20.

Uzasadnienie zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC prześledził przebieg procedury, o której mowa w art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wszczętej w świetle danych pochodzących z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, a w szczególności w związku z koniecznością przyjęcia środków tymczasowych zgodnie z art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 w odniesieniu do Xofigo (dichlorek radu Ra223), biorąc pod uwagę względy wyszczególnione w art. 116 dyrektywy 2001/83/WE;
- PRAC dokonał przeglądu wstępnych analiz danych zawartych w badaniu ERA 223 i zaproponował podwyższenie poziomu ryzyka złamań i zgonu w przypadku rozpoczęcia leczenia dichlorkiem radu Ra223 w zastępstwie placebo przy jednoczesnym podawaniu octanu abirateronu i prednizonu/prednizolonu. PRAC wziął również pod uwagę inne dostępne dane, w tym dodatkowe dane pochodzące z badania klinicznego ALSYMPCA załączone do wstępnego wniosku o dopuszczenie do obrotu, zważywszy na potencjalny wpływ wyników badania ERA 223 na stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem dichlorku radu Ra223 określony w zatwierdzonym wskazaniu;

- PRAC odnotował, że w badaniu ERA 223 dichlorek radu Ra223 był stosowany we wcześniejszych stadiach choroby, choć stadia te częściowo pokrywały się ze stadiami uwzględnionymi w zatwierdzonym wskazaniu. PRAC podkreślił również, że dostępne dane wskazują na fakt, że dichlorek radu Ra223 jest w pewnym stopniu wykorzystywany w praktyce klinicznej w połączeniu z antyandrogenami, takimi jak abirateron i enzalutamid;
- po dokonaniu przeglądu dostępnych wyników wstępnych analiz i uwag dotyczących przyczyn podwyższonego ryzyka złamań i zgonu przedstawionych w badaniu ERA 233, PRAC stwierdził, że potencjalny wpływ tych ustaleń na zatwierdzone wskazanie pozostaje niepewny. Dlatego też w świetle powagi odnotowanych symptomów PRAC zalecił wprowadzenie tymczasowych zmian w druku informacyjnym, aby zawrzeć w nich przeciwwskazanie do stosowania dichlorku radu Ra223 w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonu/prednizolonu oraz przekazanie informacji o wynikach badania ERA 223;
- ponadto z uwagi na brak niezbitych dowodów świadczących o tym, że zaobserwowane skutki były specyficzne dla połączenia dichlorku radu Ra223 z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem, PRAC uznał, że pracowników służby zdrowia i pacjentów należy ostrzec o niepotwierdzeniu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania dichlorku radu Ra223 w połączeniu z antagonistami receptorów androgenowych drugiej generacji, uwzględniając enzalutamid.

W związku z powyższym Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Xofigo (dichlorek radu Ra223) pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w drukach informacyjnych. Tym samym Komitet zaleca zmianę warunków określonych w pozwoleniu na dopuszczenie Xofigo (dichlorku radu Ra223) do obrotu.

Przedmiotowe zalecenie pozostaje bez uszczerbku dla ostatecznych wniosków z prowadzonej obecnie procedury wszczętej zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.