

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Z analizami neprečiščenih predhodnih podatkov o kliničnem preskušanju, ki ocenjuje zdravilo Xofigo v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom v populaciji bolnikov brez simptomov ali z blagimi simptomi raka prostate (študija ERA 223), je bilo ugotovljeno, da je incidenca zlomov in smrtnosti, ki jih je povzročilo zdravljenje, povečana pri veji zdravljenja (z [223Ra]radijevim dikloridom v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom) v primerjavi s kontrolno vejo (placebo v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom).

Glede na pomembnost ugotovitev klinične študije ERA 223 se je zdelo, da bi morale biti analize temeljito pregledane ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov, povezanih z [223Ra]radijevim dikloridom (vključno z dokazi o neodobreni uporabi, ki bi lahko vplivali na odobreno uporabo), da se oceni morebitni učinek na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xofigo pri odobreni indikaciji za zdravljenje odraslih moških z na kastracijo odpornim rakom prostate (CRPC – castration resistant prostate carcinoma), s simptomatskimi kostnimi metastazami in brez znanih metastaz v notranjih organih.

Zato je Evropska komisija 30. novembra 2017 na podlagi farmakovigilančnih podatkov začela postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC prosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xofigo ter izda priporočilo o tem, ali naj se dovoljenje za promet s tem zdravilom ohrani, spremeni, začasno odvzame ali ukine.

Trenutno priporočilo se nanaša le na začasne ukrepe, ki jih na podlagi predhodnih podatkov, ki so ob tem času na voljo, za [223Ra]radijev diklorid priporoča odbor PRAC. Ti začasni ukrepi ne posegajo v izid potekajočega pregleda v okviru postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zdravilo Xofigo (z zdravilno učinkovino [223Ra]radijev diklorid), je zdravilo, odobreno na nacionalni ravni, indicirano za zdravljenje odraslih moških z na kastracijo odpornim rakom prostate, s simptomatskimi kostnimi metastazami in brez znanih metastaz v notranjih organih.

Odbor PRAC je proučil analizo predhodnih podatkov iz randomizirane, s placebom kontrolirane multicentrične klinične raziskave faze III (15396/ERA-223) pri bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate brez simptomov ali z blagimi simptomi, ki niso bili zdravljeni s kemoterapijo, pri katerih se pojavljajo kostne metastaze. Proučil je tudi podatke iz osrednjega kliničnega preskušanja ALSYMPCA, s katerim se je podprlo dovoljenje za promet z zdravilom Xofigo, ter podatke iz drugih zaključenih in začelih študij, ki so bili na voljo od začetka veljave dovoljenja za promet.

Klinična učinkovitost [223Ra]radijevega diklorida pri odobreni indikaciji je bila ugotovljena med vlogo za prvotno dovoljenje za promet na podlagi ocene podatkov iz ene osrednje študije faze III (15245/BC1-06, ALSYMPCA), pri kateri so bili ugotovljeni boljše celokupno preživetje in zapoznili simptomatski dogodki v kosteh.

Študija 15396 na podlagi razpoložljivih podatkov kaže, da pri bolnikih z na kastracijo odpornim rakom prostate brez simptomov ali z blagimi simptomi, ki niso bili zdravljeni s kemoterapijo, [223Ra]radijev diklorid v kombinaciji s sočasnim zdravljenjem z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom, zmanjšuje celokupno preživetje in povečuje tveganje zlomov v primerjavi z zdravljenjem s placebom v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom. Odbor PRAC je ugotovil, da je malo verjetno, da bi ugotovljena tveganja lahko pripisali pristranskosti.

Čeprav natančen obseg uporabe [223Ra]radijevega diklorida v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom v klinični praksi ni znan, se je v vmesnih podatkih iz opazovalne študije (REASSURE) poročalo, da je bilo s to kombinacijo zdravljenih 5 % bolnikov. Glede na resnost teh rezultatov je odbor PRAC ob upoštevanju dejstva, da so bili opaženi v populaciji bolnikov s predhodnimi značilnostmi bolezni, ki pa so se delno prekrivale z značilnostmi, opisanimi pri odobreni indikaciji, in tega, da ostaja mehanizem, na katerem temeljijo opaženi dogodki, na tej stopnji večinoma nepojasneni, menil, da bi morala biti uporaba [223Ra]radijevega diklorida v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom začasno kontraindicirana. Zdravstvene delavce je treba obvestiti o povečani incidenci zlomov in smrtnosti med bolniki, ki so prejeli Xofigo v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom v študiji ERA 223, ter o manjši incidenci zlomov, opaženih pri obeh vejah zdravljenja s sočasno uporabo bisfosfonatov ali učinkovin za zdrave kosti, ki jih vsebuje denosumab.

Čeprav na tej stopnji ni izključeno, da je sočasna uporaba [223Ra]radijevega diklorida v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom bistvena za poznejše večje tveganje zlomov in smrtnosti, prav tako ni mogoče izključiti, da bi se ugotovljena tveganja lahko nanašala na druge učinkovite antagoniste androgenškega receptorja. V vmesnih rezultatih študije REASSURE se tudi poroča o tem, da je v klinični praksi precejšnja (22 %) sočasna uporaba enzalutamida. Odbor PRAC je ob upoštevanju trenutnih terapevtskih možnosti, ki so na voljo bolnikom s simptomatskim na kastracijo odpornim rakom prostate s kostnimi metastazami, menil, da bi bilo treba v informacije o zdravilu kot začasni ukrep vključiti opozorilo, da varnost in učinkovitost zdravila Xofigo v kombinaciji z antagonistom androgenškega receptorja druge generacije, kot je enzalutamid, nista bili dokazani.

Ta priporočila se morajo izražati v informacijah o zdravilu, zdravstvenim delavcem pa jih je treba sporočiti s posebnim dopisom. Ti ukrepi bodo nadalje revidirani kot del potekajočega postopka v skladu s členom 20.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval postopek iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil v zvezi z zdravilom Xofigo ([223Ra]radijev diklorid) začet na podlagi farmakovigilancijskih podatkov, zlasti zaradi potrebe po uvedbi začasnih ukrepov v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004, in ob upoštevanju razlogov iz člena 116 Direktive 2001/83/ES.
- Odbor PRAC je pregledal analizo predhodnih podatkov študije ERA 223, iz katerih je razvidno večje tveganje zlomov in smrtnosti, če je zdravljenje z [223Ra]radijevim dikloridom, v primerjavi s placebom, začeto sočasno z zdravljenjem z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom. Proučil je tudi druge razpoložljive podatke, vključno z dodatnimi podatki kliničnega preskušanja ALSYMPCA, predloženimi ob izdaji prvega dovoljenja za promet, v povezavi z morebitnim učinkom rezultatov študije ERA 223 na razmerje med tveganji in koristmi [223Ra]radijevega diklorida pri njegovi odobreni indikaciji.
- Odbor PRAC je opozoril, da se je [223Ra]radijev diklorid v študiji ERA 223 uporabljal na začetnih stopnjah bolezni, čeprav se je to delno prekrivalo z uporabo, vključeno v odobreno indikacijo. Opozoril je tudi, da razpoložljivi podatki kažejo, da se [223Ra]radijev diklorid v klinični praksi v določenem obsegu uporablja v kombinaciji z antiandrogeni, kot sta abirateron in enzalutamid.
- Na podlagi pregleda predhodne analize, ki je na voljo, ostaja nejasen osnovni mehanizem za večje tveganje zlomov in smrtnosti, ugotovljen v študiji ERA 223, ter s tem morebitni učinek teh ugotovitev pri odobreni indikaciji. Odbor PRAC je zato in glede na resnost ugotovljenih

dogodkov priporočil začasne spremembe informacij o zdravilu, da se kontraindicira uporaba [223Ra]radijevega diklorida v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom ter obvesti o rezultatih študije ERA 223.

- Ker ni bilo dokončno dokazano, da so bili ugotovljeni rezultati značilni za kombinacijo z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom, odbor PRAC prav tako meni, da je treba zdravstvene strokovnjake in bolnike opozoriti, da varnost in učinkovitost [223Ra]radijevega diklorida v kombinaciji z antagonistami androgenega receptorja druge generacije, vključno z enzalutamidom, nista bili dokazani.

Odbor glede na navedeno meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Xofigo ([223Ra]radijev diklorid) še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene začasne spremembe informacij o zdravilu. Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Xofigo ([223Ra]radijev diklorid).

To priporočilo ne posega v končne zaključke potekajočega postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.