

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

От анализите на необработените предварителни данни от клинично изпитване, оценяващо Xofigo (радиев Ra223 дихлорид) в популация на пациенти с липсващи или леко изразени симптоми на рак на простатата (ERA 223^[1]), се установява, че честотата на възникналите в резултат на лечението фрактури и смъртни случаи е повишена в терапевтичното рамо (радий-223 дихлорид плюс абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон) в сравнение с контролното рамо (плацебо плюс абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон).

С оглед на значимостта на находките от клиничното изпитване ERA-223 е счетено, че те трябва да бъдат внимателно разгледани в контекста на всички налични данни, свързани с радий-223 дихлорид, за да се оцени тяхното потенциално въздействие върху съотношението полза/риск на Xofigo в разрешеното показание за лечение на възрастни с резистентен на кастрация рак на простатата, симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази.

На 30 ноември 2017 г., съгласно чл. 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004, Европейската комисия поиска мнението на Агенцията за това, дали разрешението за употреба на Xofigo (радиев Ra223 дихлорид) трябва да бъде запазено, променено, временно спряно или отменено.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Xofigo (радий-223 дихлорид) е продукт, разрешен по централизирана процедура, който е предназначен за лечение на възрастни с резистентен на кастрация рак на простатата, симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази.

PRAC разгледа междинните анализи на данни от рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово, фаза III проучване (15396/ERA-223) при пациенти, нелекувани с химиотерапия, с липсващи или леко изразени симптоми на резистентен на кастрация рак на простатата с костни метастази (CRPC). PRAC също така разгледа данните от основното фаза III клинично изпитване ALSYMPCA (15245/BC1-06), което подкрепя разрешението за употреба на Xofigo, както и данни от други завършени и текущи проучвания, които са станали достъпни след издаването на разрешението за употреба.

Клиничната ефикасност на радий-223 дихлорид при разрешеното показание е установена по време на заявлението за първоначално разрешаване за употреба въз основа на оценката на данни от едно основно проучване (ALSYMPCA), в което са наблюдавани подобрена обща преживяемост и забавени симптоматични скелетни събития. По време на издаването на разрешението за употреба, въз основа на данните от това основно клинично изпитване, свързаните с радий-223 нежелани събития се считаха за управляеми и с по-нисък интензитет от тези, свързани с употребата на цитостатични лекарства, които също се използват в целевата популация.

PRAC отбеляза, че ERA-223 включва нелекувани с химиотерапия възрастни с устойчив на кастрация рак на простатата, без известни висцерални метастази, от които 46% са имали леко изразени симптоми на костни метастази. Тези характеристики са в съответствие с разрешеното показание. Въз основа на наличните данни не може да се докаже, че нежеланите резултати в ERA-223 се дължат на механизъм, специфичен за съпътстващата употреба на абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон. В съответствие с резултатите от срещата на онкологичната научна консултативна група (SAG) PRAC следователно счита, че тези находки са от значение за разрешеното показание.

Вземайки предвид всички налични данни от клинични, неклинични проучвания и литературата, PRAC заключи, че употребата на радий-223 е свързана с повишен риск от фрактури по време на и

¹ Проучване 15396 (ERA-223); NCT02043678; фаза III рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано изпитване на радий-223 дихлорид в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон за лечение на резистентен на кастрация рак на простатата с преобладаващи костни метастази (CRPC) с липсващи или леко изразени симптоми при нелекувани с химиотерапия участници

след лечението за разрешеното показание. Това становище се споделя и от SAG. Размерът на този риск обаче не е напълно изяснен, тъй като във всички налични проучвания, както отбелязва и SAG, са установени значителни ограничения по отношение на събирането на данни за фрактури, включително липса на системно проследяване на риска от фрактури и липса на интензивно наблюдение на здравето на скелета. Остава и фактът, че в ERA-223 всички фрактури се съобщават за по-дълъг период от време, отколкото в ALSYMPCA, и във фазата на лечение се провежда сканиране на костите с компютърна томография (КТ).

Анализът на подгрупата в ERA-223 предполага, че употребата на бисфосфонати и денозумаб („агенти на костното здраве“ [BHA]) намалява риска от случаи на „преживяемост без симптоматични скелетни събития“, в частност симптоматични патологични фрактури, като намаляването е по-ясно изразено в групата на радий-223. Употребата на тези лекарства намалява и риска от всички фрактури и в двете терапевтични рамена, но не елиминира повишения риск в рамото на радий-223 в сравнение с рамото на плацебо. Резултатите от стратифицираните модели на Cox и моделите на логистична регресия за фрактура в ALSYMPCA и ERA-223 са относително последователни и посочват, че употребата на BHA е свързана в голяма степен с намаляване на риска от фрактури и времето до първата фрактура в рамото на радий-223 и в рамото на плацебо в ERA-223, но не и в рамото на плацебо в ALSYMPCA. Това показва, че употребата на тези лекарства може да сведе до минимум риска от фрактури, свързан с радий-223, включително като отделна системна ракова терапия.

В наличните данни от образно възпроизвеждане най-често срещаният вид фрактури са остеопоротичните фрактури и почти всички пациенти с тези фрактури са имали остеопороза на изходно ниво. Констатацията, че по-голямата част от фрактурите възникват извън метастазите, поражда опасение и показва значителен извън целеви ефект на радий-223 в ERA-223. Данните от проучване на биоразпределението показват, че в повечето случаи горещите точки на натрупването на радий-223 отговарят на туморни отлагания; въпреки това те отговарят и на незлокачествени заболявания, напр. дегенеративно заболяване на костите. Смята се, че Хофиго се натрупва в места с голям оборот на костна маса като места на дегенеративно заболяване на костите (osteoporosis) или скорошна (микро-) фрактура, което увеличава риска от фрактури. Мултивариантните анализи в ERA-223 показват, че медицинската анамнеза за остеопороза и по-малкият брой метастази на изходно ниво (<6 спрямо ≥ 6) са в значителна степен свързани с повишен риск от фрактури в рамото на радий-223, но не и в рамото на плацебо. Освен това в ERA-223 при пациентите с по-малко от 6 костни метастази на изходно ниво се наблюдават повече фрактури и по-кратко време до първата фрактура в сравнение с тези, които са имали 6 или повече костни метастази; това отчасти може да се обясни с несъответствието в продължителността на предходната андроген отнемаща терапия на изходно ниво. В ALSYMPCA случаите на фрактури при пациенти с по-малко от 6 костни метастази са приблизително 2 пъти повече в сравнение с групата на плацебо. При мултивариантни анализи рискът от фрактури показва тенденция за увеличаване при пациенти с по-малко от 6 костни метастази в сравнение с пациенти с 6 или повече костни метастази в рамото на радий-223. В заключение, медицинската анамнеза за остеопороза и по-ниската степен на заболяване на изходно ниво изглежда са ключови фактори, които допринасят за появата на фрактури и времето до първата фрактура в рамото на радий-223, като анамнезата за остеопороза и наличието на по-малко от 6 костни метастази се свързват с увеличен риск от фрактури в *post-hoc* анализите.

Въз основа на гореспоменатите наблюдения PRAC счита, че преди започване на лечение с радий-223 трябва да се оцени състоянието на костите, например чрез сцинтиграфия и измерване на костната минерална плътност, както и рискът от фрактури на пациентите на изходно ниво въз основа на известните рискови фактори и идентифицираните при тази процедура (напр. остеопороза, наличие на по-малко от 6 костни метастази, лекарство, увеличаващо риска от фрактури и нисък индекс на телесна маса). Други фактори, като съпътстваща употреба на стероиди, може допълнително да увеличи риска от фрактури. С оглед на наблюдаваното забавяне на риска от фрактури, тези два аспекта трябва да се наблюдават отблизо в продължение на поне 24 месеца след започване на лечението. Освен това трябва да се вземат профилактични мерки преди

започване или възобновяване на лечение с Xofigo, като използване на бисфосфонати или денозумаб. Освен това при пациенти с висок риск от фрактури на изходно ниво трябва да се оцени с повишено внимание дали ползата от лечението превишава риска.

PRAC отбеляза, че в ERA-223 делът на пациентите, които са починали без прогресия в костите (напр. прогресия в лимфните възли или черния дроб) е значително по-висок в рамото на радий-223 в сравнение с групата на плацебо (14,5% [57/392] спрямо 7,4% [29/394]). В общата популация също се наблюдава повишен риск от радиологична прогресия извън костите в групата на радий-223 в сравнение с групата на плацебо (HR 1,376; 95% ДИ [0,972, 1,948], $p=0,07$), което поражда опасения, че радий-223 стимулира висцералните метастази и метастазите в лимфните възли. Подобна тенденция се наблюдава в ALSYMPCA, където при пациенти, починали поради рак на простатата, делът на смъртните случаи поради свързани с рак на простатата несkeletalни метастази е по-висок в рамото на радий-223 в сравнение с рамото на плацебо (38,1% спрямо 27,3%). PRAC отбеляза опасенията, изразени в момента на издаване на първоначалното разрешение за употреба, според които смъртността, свързана с рак на простатата в групата на радий-223, е по-ниска в сравнение с групата на плацебо, което би могло да посочва несъответствие в здравословното състояние в полза на групата на радий-223. Бяха изразени и други опасения, като липсата на доказателство за пряк анти туморен ефект и потенциалното въздействие на приеманото едновременно лекарство, като бисфосфонати. Въпреки това, за разлика от някои експерти на SAG, PRAC счита, че резултатите от ERA-223 не засягат цялостната валидност на общото подобрене на преживяемостта, което се наблюдава в ALSYMPCA в групата на радий-223 в сравнение с групата на плацебо, и отбелязва, че общата полза за преживяемостта се запазва и след коригирането ѝ с основните свързващи фактори. Освен това, макар че към момента на издаване на разрешението за употреба не е демонстриран пряк анти туморен ефект, други крайни точки подкрепят ползата на радий-223. По-малко пациенти от групата на радий-223 имат събития, свързани със скелетната система (SRE), а времето до първото свързано със скелетната система събитие е клинично значимо по-дълго с шест месеца разлика. Всички аспекти на съставната крайна точка SRE се отнасят до значими от клинична гледна точка аспекти и е налице последователен благоприятен ефект в три от четирите параметри на съставната крайна точка в полза на радий-223, като доминиращият компонент е лъчева терапия с външно лъчение (EBRT).

Поради това, макар да са налице ограничения за екстраполиране на тенденцията за повишена смъртност от ERA-223 до ALSYMPCA, както и трудности при съгласуването на нежеланите резултати, наблюдавани в ERA-223, с благоприятните резултати в ALSYMPCA, като се има предвид, че пациентите в ERA-223 са имали по-слабо авансирал метастатичен CRPC, наличните данни поражда опасения относно употребата на радий-223 в ранните линии на терапия при пациенти със симптоми.

В ALSYMPCA пациентите са били или след прием на доцетаксел, неподходящи за доцетаксел, нежелаещи да получават доцетаксел, или доцетаксел не им се е предлагал по друга причина. Следователно популацията от нелекувани с химиотерапия пациенти, включена в изпитването ALSYMPCA, не е добре определена и степента и характеристиките на различните субпопулации са неизвестни. ERA-223 се провежда изключително при нелекувани с химиотерапия пациенти, което поражда допълнително опасение за лечението на нелекувани с химиотерапия пациенти с метастатичен рак на простатата с радий-223. След разрешаването на радий-223, абиратерон и ензалутамид са разрешени за нелекувани с химиотерапия пациенти и пациенти с рак на простатата след прием на доцетаксел въз основа на надеждни данни, показващи ползи за общата преживяемост. Химиотерапията и, до известна степен, абиратерон и ензалутамид са в състояние да се прицелват към нодални и висцерални метастази. Начинът на действие на радий-223 е ограничен до костната среда и значителна част от мъжете с CRPC имат заболяване на меките тъкани (нодални и/или висцерални), някои от които могат да останат неоткрити преди започването на лечение. Освен това средната алкална фосфатаза (ALP, приблизителна мярка за остеобластна активност) на пациентите в проучването ALSYMPCA е 211 U/l, което е относително висока стойност. Например средната ALP е значително по-ниска в едно фаза III проучване за ползата от лечение с ензалутамид

при пациенти след прием на доцетаксел (115 U/l) или абиратерон при нелекувани с химиотерапия пациенти (91 U/l). Следователно друга популация пациенти, в това число група от пациенти след прием на доцетаксел, не повтаря автоматично вида на пациентите, записани в ALSYMPCA, по отношение на степента на заболяването.

Като цяло, PRAC счита, че Xofigo трябва да се използва само като монотерапия или в комбинация с аналог на лутеинизиращ хормон-освобождаващ фактор (LHRH) за лечение на възрастни пациенти с метастатичен, устойчив на кастрация рак на простатата (mCRPC), симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази, които са в прогресия след поне две предишни линии на системна терапия на mCRPC (различни от аналози на LHRH) или неподходящи за всяко предлагано системно лечение на mCRPC. Това становище се подкрепя в известна степен от някои експерти на SAG, които считат радий-223 като полезен вариант на „последна линия“, когато не се предпочитат други предлагани лечения, и препоръчват провеждането на рандомизирано контролирано изпитване при пациенти в прогресия след поне две предишни линии на терапия за метастатично заболяване. Ограничаването на радий-223 след трета линия на лечение обаче не се подкрепя от PRAC с оглед на известните проблеми, свързани с безопасността при последващите линии на химиотерапевтични схеми, и тъй като има ограничени данни за последователността на терапия при тази популация пациенти. Освен това редица публикувани проучвания посочват кръстосана резистентност на абиратерон и ензалутамид или доцетаксел в условия след прием на абиратерон.

Въпреки че по-голямата част от пациентите в ALSYMPCA са получили предишна терапия с доцетаксел, липсват данни за използването на радий-223 след допълнителни линии на лечение. Освен това резултатите от двете приключени рандомизирани контролирани изпитвания не са съвместими по отношение на общата преживяемост. Поради това PRAC, в съответствие с мнението на някои експерти на SAG, препоръчва да се наложи като условие за издаването на разрешение за употреба на Xofigo провеждането на рандомизирано, двойно сляпо, многоцентрово проучване за допълнително охарактеризиране на безопасността и ефикасността, по-специално на риска от фрактури и риска от образуване на висцерални и нодални метастази в условията на ограниченото показание. Освен това, за да получи своевременно допълнителни данни в съответствие с мнението на SAG, PRAC препоръчва също така да се проведе неинтервенционално проучване на безопасността след получаване на разрешение за употреба, за да се характеризира допълнително неговата безопасност.

По отношение на набора от данни, получени по време на тази процедура, се отбелязва, че статистически значимото несъответствие на смъртността, което се наблюдава в междинния анализ на ERA-223 към момента на временните мерки (HR 1,347; 95% ДИ [1,047, 1,732] $p=0,02$), вече не е статистически значимо в анализа след заключването на базата данни на 8 юни 2018 г. (HR 1,195; 95% ДИ [0,950, 1,505] $p=0,128$). Въпреки това тази тенденция продължава да поражда опасение. Освен това приблизително три пъти повече пациенти изпитват фрактури в рамото на радий-223 в сравнение с рамото на плацебо. Известно е, че абиратерон увеличава риска от фрактури, както и преднизон/преднизолон, и синергичният ефект от тройната комбинация не може да се изключи. Данните от наблюденията сочат, че радий-223 се използва в клиничната практика в комбинация с абиратерон (16% въз основа на междинни данни от обсервационното проучване REASSURE). Като цяло PRAC счита, че противопоказанието, въведено по време на временните мерки за използване на радий-223 в комбинация с абиратерон и преднизон/преднизолон, трябва да се запази.

Въпреки че абиратерон механично е възможно да окаже по-отрицателен ефект върху здравето на костите, отколкото антагонистите на андрогенните рецептори, отчитайки известните фармакологични ефекти на този клас лекарства върху костите, може да настъпи още по-голям риск от фрактури, когато радий-223 се комбинира с тези лекарствени продукти. Междинните данни от REASSURE също посочват съпътстваща употреба на ензалутамид (22 %). По подобен начин, тъй като химиотерапията е разрешена за лечение на mCRPC в комбинация с преднизон/преднизолон, за които е известно, че също влияят неблагоприятно на костите, не може да се изключи допълнително повишение на риска. Освен това, въпреки че малък дял от пациентите получават антиандроген от

първо поколение във фазата на лечение с радий-223 в ALSYMPCA, понастоящем липсват данни за безопасността и ефикасността на радий-223 в комбинация с ракови терапии, различни от аналози на LHRH. PRAC отбелязва също така опасенията на SAG по отношение на комбинацията с всяко друго ефективно лечение (включително химиотерапия) и комбинацията на радий-223 с всяка друга ракова терапия трябва да се избягва, освен ако не се установят ползите и рисковете от комбинацията. Признава се, че аналозите на LHRH могат също да окажат неблагоприятно влияние върху костите чрез намаляване на костната минерална плътност, но като цяло LHRH са част от златния стандарт на лечение на метастатичен рак на простатата. Поради това се счита за изключително важно нивата на тестостерон да се поддържат на кастрационен ниво при пациенти с mCRPC. Освен това в ALSYMPCA на 83,9% от пациентите се прилагат аналози на LHRH по време на лечение с радий-223. В заключение препоръката на PRAC е против комбинацията на радий-223 с други системни ракови терапии, различни от аналози на LHRH.

При повечето пациенти, които изпитват фрактура в ERA-223, тя възниква след тяхната последна доза радий-223. Поради това има вероятност рискът от фрактури при радий-223 да продължи след последната инжекция и може допълнително да се увеличи при пациенти, които впоследствие получават абиратерон или други лекарства, които също могат да причинят остеопороза и фрактури. Липсват клинични данни в подкрепа на препоръката за период на изчистване между последната инжекция на радий-223 и абиратерон, макар че в клиничните изпитвания понастоящем се препоръчва 4-седмичен период на изчистване за радий-223 и последващата терапия. PRAC приема становището на SAG, че трябва да се установят достатъчно периоди на изчистване, включително на предишни терапии, въз основа на фармакодинамиката, а не само на фармакокинетиката. При липсата на клинични данни PRAC счита, че здравните специалисти трябва да бъдат посъветвани да определят период без лечение въз основа на полуживотите на елиминиране от поне 5 дни след абиратерон, преди да започнат лечение с радий-223, и поне 30 дни след последната доза радий-223, преди да се приложи последващо системно противораково лечение.

Определението за леко изразени симптоми на костни метастази еволюира след провеждането на ALSYMPCA. Въпреки това, като се има предвид, че съществува значително безпокойство по отношение на общата преживяемост и риска от фрактури при пациенти без симптоми от изпитването ERA-223 и не липсват съществени данни от ALSYMPCA или други изпитвания, сочещи ползата на радий-223 при тези пациенти, не се разрешава употребата на Xofigo в тази субпопулация и съотношението полза/риск се счита за отрицателно. Отбелязва се, че част от клиничните специалисти могат въпреки това да сметнат за подходящо да екстраполират резултатите от ALSYMPCA за някои пациенти с костни метастази без симптоми (Конференция за консенсус относно авансирал рак на простатата (APCCC), проведена в Санкт Гален през 2015 г.). Поради това PRAC препоръчва да се включи предупреждение в продуктовата информация, за да се подчертае, че употребата на Xofigo не се препоръчва за тази популация пациенти.

Както е отбелязано по-горе, пациентите с по-малко от 6 костни метастази са имали повишен риск от фрактури както в ERA-223, така и в ALSYMPCA. Освен това в ALSYMPCA не може да се демонстрира значима полза за общата преживяемост от лечението в подгрупите на пациенти с по-малко от 6 костни метастази (HR за радий-223 спрямо плацебо 0,901; 95% ДИ [0,553 - 1,466]). Освен това, както е отбелязано по времето на издаване на първоначалното разрешение за употреба, в ALSYMPCA се демонстрира по-добър ефект на радий-223 при пациенти с обща ALP ≥ 220 U/l и, следователно, при пациенти с висока остеоластна активност и вероятно по-висока степен на заболяване. В действителност статистически значима полза за общата преживяемост от лечението не може да се демонстрира в подгрупата пациенти с обща ALP на изходно ниво < 220 U/l (HR 0,823; 95% ДИ [0,633 - 1,068], $p=0,142$). Междинните данни от едно обсервационно проучване показват, че сред пациентите, които използват радий-223 след поне две линии на терапия, 12% са имали < 6 костни метастази и средната ALP на тази група е по-ниска, отколкото тази в популацията на ALSYMPCA (167 U/l в сравнение с 211 U/l). Поради това се отбелязва, че ограниченото показание не изключва ясно лечението на пациенти с ниско ниво на остеоластни костни метастази. Отчитайки

тази възможност, с оглед на новоустановения риск от фрактури на механизма на действие на радий-223 и по-ниската очаквана ефикасност, PRAC заключи, че радий-223 не се препоръчва при пациенти с ниско ниво на остеобластни костни метастази.

Някои от експертите на SAG изразяват становището, че радий-223 може да е полезен вариант като монотерапия само при пациенти със силно изразени симптоми на костни метастази. В ALSYMPCA радий-223 значително удължава общата преживяемост в групата на потребители на неопиодни вещества (HR = 0,70; 95% ДИ [0,52–0,93]; p = 0,013), въпреки това има разлики на изходно ниво в полза на радий-223. Тъй като класификацията за сила на болката еволюира след провеждането на ALSYMPCA, има известна несигурност дали прегледаните данни на ALSYMPCA дефинират адекватно пациентите с класификация за леко изразени симптоми. Макар че има припокриване с ERA-223 в популацията на проучването, определена като такава с леко изразени симптоми, разликите по отношение на предишната химиотерапия и комбинацията на лечение по време на проучването затрудняват екстраполирането на отрицателните резултати от ERA-223 спрямо разрешената популация. PRAC счита, че при възрастни със CRPC и леко изразени костни метастази ползата от лечението трябва да се оценява внимателно, за да превишава рисковете, като се има предвид, че за полза от лечението вероятно се изисква висока остеобластна активност.

В ERA-223 средната обща преживяемост намалява с 8,6 месеца в групата пациенти, които получават 5 или 6 дози радий-223 в сравнение с тези, които получават 5 или 6 дози плацебо. Освен това статистически значимо увеличение на риска от фрактури при радий-223 в сравнение с плацебо се наблюдава в подгрупата на пациентите, които получават ≥ 5 , но не се постигат статистически разлики в подгрупата, която получава по-малко дози — размерът на извадката в последната група обаче е много по-малък. PRAC счита, че макар да не подлежи на оспорване въпросът за съотношението полза/риск на установената понастоящем дозировка, хипотезата, че дозировката е един от факторите, които може да допринасят за повишения риск от фрактури и смъртност, трябва да се проучи допълнително.

С оглед на горното PRAC препоръчва провеждането на проучване за биоразпределението да се наложи като условие за издаване на разрешение за употреба на Xofigo, за да се характеризира допълнително корелацията между степента на заболяването, дозата и разпределението на радий-223 в костните метастази спрямо местата на влошено здраве на костите (напр. остеопороза) и нормалната структура на костите.

PRAC заключи, че съотношението полза/риск остава положително, при условие че Xofigo (радиев Ra223 дихлорид) се използва само като монотерапия или в комбинация с аналог на LHRH за лечението на възрастни пациенти с mCRPC, симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази, които са в прогресия след поне две предишни линии на системна терапия за mCRPC (различна от аналози на LHRH), или които не са подходящи за някое от предлаганите системни лечения на mCRPC, и че в продуктовата информация са включени промени за свеждане до минимум на риска от фрактури. Освен това, като условие за издаване на разрешение за употреба, ефикасността и безопасността на радий-223 трябва да се охарактеризира допълнително чрез провеждане на рандомизирано контролирано изпитване, неинтервенционално проучване на безопасността след разрешаване и проучване на биоразпределението.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004, произтичаща от данните за лекарствената безопасност за Xofigo (радиев Ra223 дихлорид).
- PRAC прегледа предварителните анализи на данни от проучване ERA-223, които показват повишен риск от фрактури и тенденция за повишен риск от смъртност в сравнение с плацебо, когато лечението с радий-223 се комбинира с лечение с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон. PRAC също така взе предвид всички други налични данни,

включително данните от клиничното изпитване ALSYMPCA, които подкрепят първоначалното издаване на разрешение за употреба, във връзка с потенциалното въздействие на резултатите от проучване ERA 223 върху съотношението полза/риск на радий-223 за разрешеното показание. PRAC също така взе предвид становищата, изразени от научната консултативна група по онкология.

- PRAC отбеляза, че радий-223 в ERA-223 е използван при нелекувани с химиотерапия пациенти с ранни стадии на заболяването, макар че частично се припокриват с тези, включени в разрешеното показание. С оглед на всички налични данни PRAC заключи, че радий-223 е свързан с повишен риск от фрактури по време на лечението и в продължение на няколко месеца след края на лечението.
- PRAC взе предвид резултатите от ERA-223, добавени към несигурността по отношение на степента на ползите, отбелязани в ALSYMPCA по времето на издаване на първоначалното разрешение за употреба, по-специално при пациенти с по-ниска обремененост от заболяването и върху потенциала на радий-223 за стимулиране на прогресията на заболяване, което не е свързано с костите. С оглед на това PRAC счита, че са необходими мерки за свеждане на тези рискове до минимум, включително за предотвратяване на употребата на продукта при сходни условия с тези на ERA-223.
- Вследствие на това PRAC препоръчва показанието на радий-223 да се ограничи до употребата му като монотерапия или в комбинация с аналог на лутеинизиращ хормон-освобождаващ фактор (LHRH) за лечение на възрастни пациенти с устойчив на кастрация, метастатичен на рак на простатата (mCRPC), симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази, които са в прогресия след поне две предишни линии на системна терапия на mCRPC (различни от аналози на LHRH) или са неподходящи за някое от предлаганите системни лечения на mCRPC. PRAC освен това счита, че радий-223 трябва да е противопоказан за употреба в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон.
- Освен това, предвид повишения риск от фрактури и вероятността от увеличаване на смъртността, PRAC препоръчва да не се използва радий-223 при пациенти само с липса на симптоми на костни метастази или в комбинация с други системни активни ракови терапии. Препоръчват се интервали без лечение преди и след лечение с радий-223.
- С оглед на повишения риск от фрактури, установените несигурности и липсата на съществени доказателства, че ползите, наблюдавани в ALSYMPCA, се прилагат за пациенти с ниско ниво на остеобластни костни метастази, PRAC препоръчва да не се използва радий-223 при тези пациенти и при пациенти с леко изразени симптоми на костни метастази, и да се използва радий-223 само ако се очаква ползите да превишават рисковете.
- Освен това PRAC счита, че с цел свеждане на риска от фрактури до минимум здравните специалисти трябва да оценяват състоянието на костите и риска от фрактури на изходно ниво при всички пациенти, преди да започнат лечение с радий-223, и да наблюдават пациентите в продължение на поне 24 месеца. Употребата на бисфосфонати или денозумаб трябва да се обмисли. При пациенти с висок риск от фрактури лечение с радий-223 трябва да се започне само ако се счита, че очакваните ползи превишават рисковете, свързани с лечението.
- И накрая, PRAC препоръчва да се наложи като условие за издаване на разрешението за употреба на Xofigo провеждането на рандомизирано, контролирано клинично изпитване, неинтервенционално изпитване, неинтервенционално проучване на безопасността след получаването на разрешение за употреба и проучване на биоразпределението, за да се охарактеризират допълнително безопасността и ефикасността на радий-223, включително механизмите за повишения риск от фрактури и възможния риск от повишена смъртност, съобщени в ERA-223.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск на Хоfigo (радиев Ra223 дихлорид) остава благоприятно при спазване на одобрените условия за издаване на разрешение за употреба и отчитайки одобрените изменения на продуктовата информация.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба за Хоfigo (радиев Ra223 дихлорид).

Становище на CHMP

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

Общо заключение

Следователно CHMP счита, че съотношението полза/риск на Хоfigo (радиев Ra223 дихлорид) остава благоприятно, при условие че бъдат направени промени в продуктовата информация и се спазват гореописаните условия.

Поради това CHMP препоръчва изменението в условията на разрешението за употреба на Хоfigo (радиев Ra223 дихлорид).