

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Z analýz nevyčištěných předběžných dat z klinické studie, která hodnotí přípravek Xofigo (radium Ra223 dichlorid) v populaci pacientů s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým karcinomem prostaty (ERA-223 [1]), vyplynulo, že výskyt zlomenin a úmrtí se zvýšil v léčebném ramenu (radium-223 dichlorid plus abirateron acetát a prednison/prednisolon) ve srovnání s kontrolním ramenem (placebo plus abirateron acetát a prednison/prednisolon).

Vzhledem k významu zjištění klinické studie ERA-223 se mělo za to, že tato zjištění by měla být důkladně přezkoumána v kontextu všech dostupných dat týkajících se radia-223 dichloridu za účelem posouzení jejich potenciálního vlivu na poměr přínosů a rizik přípravku Xofigo ve schválené indikaci léčby dospělých s kastročně resistantním karcinomem prostaty, se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.

Dne 30. listopadu 2017 v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004 požádala Evropská komise agenturu o stanovisko, zda rozhodnutí o registraci pro přípravek Xofigo (radium-Ra223 dichlorid) má být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Přípravek Xofigo (radium-223 dichlorid) je centrálně registrovaný přípravek určený k léčbě dospělých s kastročně resistantním karcinomem prostaty, se symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.

Výbor PRAC vzal v úvahu analýzy předběžných dat z randomizované, placebem kontrolované multicentrické studie fáze III (15396/ERA-223) u pacientů dosud neléčených chemoterapií s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým kastročně resistantním karcinomem prostaty s metastázami v kostech (CRPC). Výbor PRAC vzal v úvahu také data z pivotní fáze klinické studie III ALSYMPCA (15245/BC1-06) na podporu registrace přípravku Xofigo, i data z dalších ukončených a pokračujících studií, která byla zpřístupněna po registraci.

Klinická účinnost radia-223 ve schválené indikaci byla stanovena v rámci výchozí žádosti o registraci na základě posouzení dat z pivotní studie (ALSYMPCA), ve které bylo pozorováno prodloužení doby celkového přežití a pozdější symptomatické kostní příhody. V době registrace byly, na základě dat z této pivotní klinické studie, nežádoucí účinky spojené s radiem-223 považovány za zvládnutelné a nižší intenzity než ty, které souvisejí s užíváním cytostatiků také používaných v cílové populaci.

Výbor PRAC poznamenal, že studie ERA-223 zahrnovala dospělé pacienty dosud neléčené chemoterapií s kastročně resistantním karcinomem prostaty, bez známých viscerálních metastáz, z nichž 46 % mělo mírně symptomatické metastázy v kostech. Tyto charakteristiky jsou v souladu se schválenou indikací. Na základě dostupných údajů nelze prokázat, zda nežádoucí výsledky ve studii ERA-223 jsou způsobeny mechanismem, který je specifický pro souběžné užívání s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem. V souladu s výsledkem zasedání vědecké poradní skupiny (SAG) pro onkologii se proto výbor PRAC domníval, že tato zjištění jsou relevantní pro schválenou indikaci.

Vzhledem k dostupným údajům z klinických a neklinických studií i jiné literatury dospěl výbor PRAC k závěru, že použití radia-223 je spojeno se zvýšeným rizikem zlomenin během léčby i po ní, a to ve schválené indikaci. Skupina SAG rovněž sdílela tento názor. Rozsah tohoto rizika však není zcela objasněn, protože ve všech dostupných studiích, jak rovněž poznamenala skupina SAG, byla zjištěna významná omezení týkající se shromažďování údajů o zlomeninách, včetně nedostatku systematického sledování rizika zlomenin a nedostatku intenzivního sledování stavu skeletu. Stále platí, že v rámci studie

---

<sup>1</sup> Studie 15396 (ERA-223); NCT02043678; randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III zkoumající použití radium-223 dichloridu v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem při léčbě pacientů dosud neléčených chemoterapií s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým kastročně resistantním karcinomem prostaty s metastázami v kostech (CRPC)

ERA-223 byly všechny zlomeniny hlášeny po delší časové období než ve studii ALSYMPCA a sken kostí/počítačová tomografie (CT) byly prováděny ve fázi léčby.

Analýzy podskupin ve studii ERA-223 naznačují, že použití bisfosfonátů a denosumabu („přípravků pro zlepšení pevnosti kostí“ [BHA]) snížilo riziko příhod „přežití bez symptomatických kostních příhod“, zejména symptomatických patologických zlomenin, přičemž toto snížení bylo výraznější ve skupině s radiem-223. Použití těchto přípravků rovněž snížilo riziko všech zlomenin v obou léčebných ramenech, ale neodstranilo zvýšené riziko u ramena s radiem-223 ve srovnání s ramenem s placebem. Výsledky stratifikovaných Coxových modelů a logistických regresních modelů pro zlomeniny ve studiích ALSYMPCA a ERA-223 jsou poměrně konzistentní, což naznačuje, že použití BHA je silně spojeno se snížením rizika zlomenin a dobou do první zlomeniny v ramenu s radiem-223 a v ramenu s placebem ve studii ERA-223, ale nikoliv v ramenu s placebem ve studii ALSYMPCA. To naznačuje, že užívání těchto přípravků může minimalizovat riziko zlomenin spojené s radiem-223 při použití jako jediné systémové léčby rakoviny.

V dostupných zobrazovacích datech byly nejčastějším typem zlomeniny osteoporotické zlomeniny a téměř všichni pacienti s těmito zlomeninami měli osteoporózu na počátku léčby. Zjištění, že se většina zlomenin vyskytla mimo metastázy, vyvolává obavy a naznačuje podstatný nepředpokládaný účinek radia-223 ve studii ERA-223. Údaje ze studie biodistribuce ukázaly, že ve většině případů místa největší akumulace radia-223 odpovídala místům tumoru; mohou však také odpovídat nemaligním onemocněním, např. degenerativnímu onemocnění kostí. Předpokládá se, že přípravek Xofigo se hromadí na místech vysokého kostního obratu, jako jsou místa degenerativního onemocnění kostí (osteoporóza) nebo nedávných (mikro-)fraktur, což zvyšuje riziko zlomenin. V multivariačních analýzách studie ERA-223 byly anamnéza osteoporózy a nižší počet počátečních metastáz (<6 vs. ≥6) významně spojeny se zvýšeným rizikem zlomeniny v ramenu s radiem-223, ale ne v ramenu s placebem. Kromě toho v rámci studie ERA-223 u pacientů s méně než 6 kostními metastázami na počátku léčby došlo k více zlomeninám a měli kratší dobu do první zlomeniny ve srovnání s těmi, kteří měli 6 nebo více kostních metastáz; to může být částečně vysvětleno výchozí nerovnováhou v délce předchozí androgenní deprivativní terapie. V rámci studie ALSYMPCA byla incidence zlomenin u pacientů s méně než 6 kostními metastázami přibližně dvojnásobná ve srovnání s placebovou skupinou. Při multivariačních analýzách riziko zlomenin mělo tendenci být zvýšeno u pacientů s méně než 6 kostními metastázami ve srovnání s pacienty se 6 nebo více kostními metastázami v ramenu s radiem-223. Shrnuto, zdá se, že anamnéza osteoporózy a menší rozsah onemocnění na začátku léčby jsou klíčovými faktory přispívajícími k výskytu zlomenin a k době do první zlomeniny v ramenu s radiem-223, přičemž osteoporóza v anamnéze a méně než 6 kostních metastáz je spojeno se zvýšeným rizikem zlomenin v *post-hoc* analýzách.

Na základě výše zmíněných zjištění výbor PRAC došel k závěru, že před zahájením léčby radiem-223 by měl být posouzen stav kostí například pomocí scintigrafie a měření hustoty minerálů v kostech, jakož i základní riziko zlomenin u pacientů na základě známých rizikových faktorů a faktorů identifikovaných při tomto postupu, (např. osteoporóza, méně než 6 kostních metastáz, přípravky zvyšující riziko zlomenin a nízký index tělesné hmotnosti). Jiné faktory, jako je souběžné užívání steroidů, mohou dále zvyšovat riziko zlomenin. Vzhledem k opožděnému riziku vzniku zlomenin by měly být tyto dva aspekty pečlivě sledovány nejméně 24 měsíců po zahájení léčby. Kromě toho je třeba zvážit preventivní opatření, jako je užívání bisfosfonátů nebo denosumabu před zahájením nebo obnovením léčby přípravkem Xofigo. U pacientů s vysokým výchozím rizikem zlomenin by měl být přínos léčby pečlivě posouzen tak, aby převážil rizika.

Výbor PRAC poznamenal, že ve studii ERA-223 podíl pacientů, kteří zemřeli s progresí mimo kostní hmotu (např. progresse v lymfatických uzlinách nebo játrech), byl výrazně vyšší v ramenu s radiem-223 ve srovnání s placebovou skupinou (14,5 % [57/392] oproti 7,4 % [29/394]). V celkové populaci bylo také pozorováno zvýšené riziko radiologické progresse mimo kostní hmotu ve skupině s radiem-223 ve srovnání s placebovou skupinou (HR 1,376; 95 % CI [0,972, 1,948],  $p = 0,07$ ), což vyvolalo obavy, že radium-223 podporuje viscerální metastázy a metastázy lymfatických uzlin. Podobný trend byl pozorován i ve studii ALSYMPCA, kde u pacientů, kteří zemřeli kvůli karcinomu prostaty, byl podíl úmrtí následkem metastáz mimo skelet způsobených karcinomem prostaty vyšší u ramena s radiem-223 než u ramena

s placebem (38,1 % vs. 27,3 %). Výbor PRAC zaznamenal obavy vznesené v době počáteční registrace, že výskyt úmrtí souvisejících s jiným karcinomem než karcinomem prostaty ve skupině s radiem-223 byl nižší ve srovnání s placebovou skupinou, což by mohlo naznačovat nerovnováhu ve zdravotním stavu upřednostňující skupinu s radiem-223. Byly vzneseny další obavy, jako například absence demonstrace přímého protinádorového účinku a možný dopad souběžné medikace, například bisfosfonátů. Na rozdíl od některých odborníků ze skupiny SAG se však výbor PRAC domníval, že výsledky ERA-223 nemají vliv na celkovou platnost zlepšení celkového přežití pozorovanou při studii ALSYMPCA ve skupině s radiem-223 ve srovnání s placebovou skupinou, a poznamenal, že celkový přínos pro přežití přetrvává i po započtení hlavních matoucích faktorů. Navíc, i když nebyl prokázán žádný přímý protinádorový účinek, jak bylo také poznamenáno v době registrace, jiné výsledky naznačovaly přínosy radia-223. U méně pacientů ve skupině s radiem-223 došlo ke kostním příhodám (SRE) a doba do první kostní příhody byla klinicky významně delší se šestiměsíčním rozdílem. Veškeré aspekty složeného cílového ukazatele SRE odkazovaly na klinicky relevantní aspekty a byl zjištěn konzistentní příznivý účinek ve třech ze čtyř parametrů složeného cílového ukazatele ve prospěch radia-223, přičemž dominantní složkou byla zevní radioterapie (EBRT).

Tedy, i když existují omezení pro extrapolaci trendu zvýšené úmrtnosti ze studie ERA-223 na studii ALSYMPCA, ale také potíže při odsouhlasení negativních výsledků pozorovaných v ERA-223 s příznivými výsledky v ALSYMPCA, vzhledem k tomu, že pacienti v ERA-223 měli méně pokročilé metastatické CRPC, dostupné údaje vyvolávají obavy ohledně použití radia-223 v raných liniích léčby pro symptomatické pacienty.

V rámci studie ALSYMPCA pacienti byli buďto po léčbě docetaxelem, nevhodní pro docetaxel, nechtěli dostávat docetaxel nebo pro ně docetaxel nebyl k dispozici z jiného důvodu. V důsledku toho populace pacientů dosud neléčených chemoterapií zařazená do studie ALSYMPCA nebyla dobře definována a rozsah a charakteristiky jiných subpopulací zůstaly neznámy. Studie ERA-223 byla prováděna výhradně s pacienty dosud neléčenými chemoterapií, což dále zvyšuje obavy z léčby radiem-223 u pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií. Od registrace radia-223 byly přípravky abirateron a enzalutamid registrovány pro pacienty s karcinomem prostaty, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií a kteří byli léčeni podáváním docetaxelu, na základě robustních dat, která prokazovala přínos z hlediska celkového přežití. Chemoterapie a do jisté míry abirateron a enzalutamid jsou schopny zaměřit se na metastázy uzlin a viscerální metastázy. Způsob účinku radia-223 je omezen na kostní prostředí a významná část mužů s CRPC trpí onemocněním měkké tkáně (nodálním anebo viscerálním), z nichž některé mohou zůstat nezjištěné před zahájením léčby. Dále, medián alkalické fosfatázy (ALP, přibližná míra osteoblastické aktivity) pacientů ve studii ALSYMPCA byl 211 U/L, což je poměrně vysoká hodnota. Například medián ALP byl výrazně nižší ve studii fáze III zkoumající přínos léčby enzalutamidem u pacientů po podání docetaxelu (115 U/L) nebo abirateronu u pacientů dosud neléčených chemoterapií (91 U/L). Proto jiná populace pacientů, včetně skupiny pacientů po podání docetaxelu, nereprodukuje automaticky typ pacientů zařazených do studie ALSYMPCA z hlediska rozsahu onemocnění.

Celkově výbor PRAC usoudil, že přípravek Xofigo by měl být užíván pouze jako monoterapie nebo v kombinaci s analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), se symptomatickými kostními metastázami a bez známých viscerálních metastáz v progresi po alespoň dvou předchozích liniích systémové terapie mCRPC (jiné než LHRH analogy), nebo pacientů, po něž není vhodná žádná dostupná systémová léčba mCRPC. Tento názor byl do jisté míry podpořen některými odborníky ze skupiny SAG, kteří považují radium-223 za užitečnou možnost „poslední linie“, pokud nejsou preferovány žádné další dostupné léčebné postupy, a doporučili provedení randomizované kontrolované studie u pacientů v progresi po nejméně dvou předchozích léčebných liniích metastatického onemocnění. Omezení radia-223 až na třetí linii léčebných postupů však nebylo podporováno výborem PRAC vzhledem k známým bezpečnostním problémům s následnými liniemi chemoterapeutických režimů a vzhledem k tomu, že existují omezené údaje o pořadí léčby v této populaci pacientů. Navíc řada publikovaných studií

naznačuje zkříženou rezistenci abirateronu a enzalutamidu nebo docetaxelu v postabirateronovém prostředí.

Zatímco většina pacientů ve studii ALSYMPCA dostávala předchozí léčbu docetaxelem, chybí údaje o použití radia-223 po dalších liniích léčby. Kromě toho výsledky dvou dokončených randomizovaných kontrolovaných studií nejsou konzistentní z hlediska celkového přežití. Výbor PRAC, v souladu s doporučeními některých odborníků ze skupiny SAG, doporučil, aby jako podmínku registrace přípravku Xofigo bylo stanoveno provedení randomizované dvojitě zaslepené multicentrické studie s cílem dále charakterizovat bezpečnost a účinnost, zejména riziko zlomenin a riziko vzniku viscerálních metastáz a metastáz uzlin v prostřední omezené indikace. Navíc, aby možné získat další data včas, výbor PRAC, v souladu s doporučením skupiny SAG, také doporučil, aby byla provedena neintervenční postregistrační studie bezpečnosti, která by dále charakterizovala bezpečnost přípravku.

Vzhledem k datové sadě, která se vyvíjela během tohoto postupu, je třeba poznamenat, že statisticky významná nerovnováha úmrtnosti pozorovaná v předběžné analýze studie ERA-223 v době prozatímních opatření (HR 1.347, 95 % CI [1,047, 1,732] p = 0,02) již nebyla statisticky významná v analýze po uzamknutí databáze dne 8. června 2018 (HR 1,195; 95 % CI [0,950, 1,505] p = 0,128). Tento trend je však stále znepokojující. Navíc přibližně třikrát více pacientů zaznamenalo zlomeniny v ramenu s radiem-223 ve srovnání s ramenem s placebem. Je známo, že abirateron zvyšuje riziko zlomenin, stejně jako prednison/prednisolon a nelze vyloučit synergický účinek trojkombinace. Údaje z pozorování ukazují, že radium-223 se používá v klinické praxi v kombinaci s abirateronem (16 % na základě průběžných údajů z observační studie REASSURE). Celkově výbor PRAC usoudil, že by měla být zachována kontraindikace zavedená v době prozatímních opatření pro použití radia-223 v kombinaci s abirateronem a prednisonem/prednisolonem.

Zatímco teoreticky by abirateron mohl mít potenciálně negativnější vliv na zdraví kostí než antagonisté androgenového receptoru vzhledem ke známým farmakologickým účinkům této skupiny léčiv na kosti, může dojít k dalšímu zvýšenému riziku zlomenin, jestliže je radium-223 kombinováno s těmito léčivými přípravky. Předběžné údaje z REASSURE také naznačují souběžné použití s enzalutamidem (22 %). Stejně jako chemoterapie je registrován pro léčbu mCPRC v kombinaci s prednisonem/prednisolonem, je o něm rovněž známo, že nepříznivě ovlivňuje kosti, a nelze tudíž vyloučit další zvýšené riziko. Kromě toho, zatímco malá část pacientů byla léčena antiandrogenem první generace ve fázi léčby radiem-223 ve studii ALSYMPCA, v současné době neexistují žádná data, která by potvrdila bezpečnost a účinnost radia-223 v kombinaci s rakovinovými terapiemi jinými než LHRH analogy. Výbor PRAC rovněž vzal na vědomí obavy skupiny SAG týkající se kombinace s jinými účinnými léčbami (včetně chemoterapie) a stanovisko, že je třeba vyhnout se kombinaci radia-223 s jakoukoliv jinou léčbou rakoviny, pokud nebudou stanoveny výhody a rizika takové kombinace. Bylo uznáno, že analogy LHRH mohou také nepříznivě ovlivňovat kosti prostřednictvím snížení hustoty minerálů v kostech, nicméně LHRH jsou součástí standardní léčby metastatického karcinomu prostaty. Proto je považováno za důležité, aby hladiny testosteronu byly udržovány na úrovni kastrátů u pacientů s mCRPC. Dále, ve studii ALSYMPCA byly 83,9 % pacientů podávány LHRH analogy během léčby radiem-223. Závěrem, výbor PRAC nedoporučuje kombinaci radia-223 s jinou systémovou rakovinovou terapií s výjimkou LHRH analogů.

U většiny pacientů, kteří prodělali zlomeninu ve studii ERA-223, k ní došlo po jejich poslední dávce radia-223. Proto je pravděpodobné, že riziko zlomenin s radiem-223 přetrvává i po poslední injekci a může se dále zvýšit u pacientů, kteří následně dostávali abirateron nebo jiné přípravky, které mohou také způsobovat osteoporózu a zlomeniny. Neexistují žádné klinické údaje, které by podpořily doporučení vymývací periody mezi poslední injekcí radia-223 a abirateronem, i když v klinických studiích se v současné době doporučuje čtyřtýdenní vymývací perioda pro radium-223 a následnou terapii. Výbor PRAC uznal názor skupiny SAG, že by měly být stanoveny dostatečné vymývací periody včetně předchozích terapií na základě farmakodynamiky a nejen farmakokinetiky. Při absenci klinických dat výbor PRAC došel k názoru, že zdravotnickým pracovníkům by mělo být doporučeno, aby ponechali určitý interval bez léčby, jehož délka závisí na poločasu rozpadu, tedy alespoň 5 dní po podávání abirateronu

před zahájením léčby radiem-223 a nejméně 30 dnů po podání poslední dávky radia-223 před podáním následné systémové léčby rakoviny.

Definice mírně symptomatických kostních metastáz se vyvinula od doby, kdy byla provedena studie ALSYMPCA. Avšak vzhledem k tomu, že existují významné obavy týkající se celkového přežití a rizika zlomenin u asymptomatických pacientů ze studie ERA-223 a neexistují žádné významné údaje ze studie ALSYMPCA nebo jiných studií, které by naznačovaly přínos radia-223 u těchto pacientů, přípravek Xofigo není v této subpopulaci povolen a jeho poměr přínosů a rizik považován je za negativní. Je třeba poznamenat, že určitá část klinických lékařů může považovat za vhodné extrapolovat výsledky studie ALSYMPCA na některé asymptomatické pacienty s kostními metastázami (St. Gallen Advanced Cancer Consensus Conference on Cancer (APCCC) v roce 2015). Výbor PRAC proto doporučil, aby do informací o přípravku bylo zahrnuto varování, které by zdůraznilo, že použití přípravku Xofigo se nedoporučuje u této populace pacientů.

Jak bylo uvedeno výše, pacienti s méně než 6 kostními metastázami měli zvýšené riziko zlomenin jak ve studii ERA-223, tak ve studii ALSYMPCA. Dále, ve studii ALSYMPCA nebyl statisticky významný přínos léčby k celkovému přežití prokázán u podskupin pacientů s méně než 6 kostními metastázami (HR pro radium-223 k placebo 0,901; 95 % CI [0,553-1,466]). Dále, jak bylo uvedeno v době počáteční registrace, ve studii ALSYMPCA byl prokázán lepší účinek radia-223 u pacientů s celkovým ALP  $\geq 220$  U/L a tedy u pacientů, kteří mají vysokou osteoblastickou aktivitu a pravděpodobně vyšší rozsah onemocnění. Statisticky významný přínos léčby k celkovému přežití nebyl prokázán ani v podskupině pacientů s celkovou výchozí hodnotou ALP  $< 220$  U/L (HR 0,823; 95 % CI [0,633 - 1,068],  $p=0,142$ ). Průběžné údaje z observační studie ukázaly, že u pacientů, kteří používali radium-223 po alespoň dvou liniích terapie, mělo 12 % méně než 6 kostních metastáz a medián ALP této skupiny byl nižší než průměr populace zahrnuté do ALSYMPCA (167 U/L ve srovnání s 211 U/L). Proto bylo konstatováno, že omezená indikace jasně nevylučuje léčbu pacientů s nízkou úrovní osteoblastických kostních metastáz. S ohledem na tuto možnost, vzhledem k nově zjištěnému riziku zlomenin, mechanismu účinku radia-223 a nižší očekávané účinnosti dospěl výbor PRAC k závěru, že u pacientů s nízkým stupněm osteoblastických kostních metastáz se radium-223 nedoporučuje.

Někteří experti ze skupiny SAG byli toho názoru, že radium-223 může být užitečnou volbou jako monoterapie pouze u pacientů s vysoce symptomatickými kostními metastázami. Ve studii ALSYMPCA radium-223 značně prodloužilo celkové přežití ve skupině neuzivatelů opioidů (HR = 0,70, 95 % CI [0,52-0,93],  $p = 0,013$ ), existovaly však rozdíly ve výchozím rozmezí ve prospěch radia-223. Vzhledem k tomu, že se klasifikace závažnosti bolesti vyvíjela od provedení studie ALSYMPCA, existují určité nejistoty, zda přezkoumaná data z ALSYMPCA dostatečně definují pacienty klasifikované jako mírně symptomatické. I když existuje překrytí se studií ERA-223 ve studované populaci definované jako mírně symptomatické, rozdíly, pokud jde o předchozí kombinaci chemoterapie a léčby během studie, ztěžují extrapolaci negativních výsledků ERA-223 na schválenou populaci. Výbor PRAC usoudil, že u dospělých pacientů s CRPC a mírně symptomatickými kostními metastázami by měl být přínos léčby pečlivě posouzen tak, aby převažoval nad riziky, přičemž je zřejmé, že pro přínos léčby je pravděpodobně potřebná vysoká osteoblastická aktivita.

Ve studii ERA-223 se medián celkového přežití zkrátil o 8,6 měsíců ve skupině pacientů, kteří dostali 5 nebo 6 dávek radia-223 ve srovnání s těmi, kteří dostali 5 nebo 6 dávek placeba. Navíc, statisticky významný nárůst rizika zlomenin při podávání radia-223 ve srovnání s placebem byl pozorován v podskupině pacientů, která dostala  $\geq 5$ , ale žádného statistického rozdílu nebylo dosaženo v podskupině, která dostávala méně dávek - velikost vzorku v této druhé skupině byla nicméně mnohem menší. Výbor PRAC usoudil, že ačkoliv není možné zpochybňovat vyváženost rizika prospěšnosti dosud stanoveného dávkování, je třeba dále prozkoumat hypotézu, že dávkování je jedním z faktorů, které mohly přispět ke zvýšenému riziku zlomenin a úmrtnosti.

Vzhledem k výše uvedenému doporučil výbor PRAC, aby se jako podmínka registrace přípravku Xofigo uložilo provedení studie biodistribuce s cílem dále charakterizovat souvislost mezi rozsahem onemocnění,

dávku a distribucí radia-223 v kostních metastázách ve srovnání s místy poškození kostí (např. osteoporóza) a místy s normální strukturou kostí.

Výběr PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik zůstává pozitivní za předpokladu, že přípravek Xofigo (radium Ra223 dichlorid) je používán pouze jako monoterapie nebo v kombinaci s LHRH analogem pro léčbu dospělých pacientů s mCRPC, se symptomatickými kostními metastázami a bez známých viscerálních metastáz v progresi po alespoň dvou předcházejících liniích systémové terapie mCRPC (jiné než LHRH analogy) nebo pacientů, pro něž není vhodná žádná dostupná systémová léčba mCRPC, a že budou provedeny změny v informacích o přípravku s cílem minimalizovat riziko zlomeniny. Kromě toho, jako podmínka pro registraci musí být dále charakterizována účinnost a bezpečnost radia-223, a to provedením randomizované kontrolované studie, neintervenční postregistrační studie bezpečnosti a studie biodistribuce.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro přípravek Xofigo (radium Ra223 dichloride).
- Výbor PRAC přezkoumal analýzy předběžných dat ze studie ERA-223, která ukázala zvýšené riziko zlomenin a tendenci zvýšeného rizika úmrtnosti ve srovnání s placebem, když byla léčba radiumem-223 kombinována s léčbou abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem. Výbor PRAC vzal v úvahu také všechna dostupná data, včetně dat z klinické studie ALSYMPCA podporující původní registraci, v souvislosti s potenciálním dopadem výsledků studie ERA-223 na poměr přínosů a rizik radia-223 v jeho schválené indikaci. Výbor PRAC rovněž zvážil názory vědecké poradní skupiny pro onkologii.
- Výbor PRAC konstatoval, že ve studii ERA-223 bylo radium-223 používáno u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií, v časnějších stádiích nemoci, i když se částečně překrývalo s použitím zahrnutým ve schválené indikaci. Vzhledem k dostupným údajům dospěl výbor PRAC k závěru, že radium-223 je spojeno se zvýšeným rizikem zlomenin během léčby a několik měsíců po ukončení léčby.
- Výbor PRAC soudí, že výsledky studie ERA-223 přispívají k nejistotě ohledně rozsahu přínosů zaznamenaných ve studii ALSYMPCA v době počáteční registrace, zejména u pacientů s menším rozsahem onemocnění, i k podezření, že radium-223 může podpořit progresi onemocnění mimo kosti. Výbor PRAC proto usoudil, že je zapotřebí přijmout opatření k minimalizaci těchto rizik, včetně zabránění použití výrobku v obdobném prostředí jako ve studii ERA-223.
- V důsledku toho výbor PRAC doporučil, aby indikace radia-223 byla omezena na použití jako monoterapie nebo v kombinaci s analogem hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH) pro léčbu dospělých pacientů s metastatickým kastrocně resistantním karcinomem prostaty (mCRPC), se symptomatickými kostními metastázami a bez známých viscerálních metastáz v progresi po alespoň dvou předchozích liniích systémové terapie mCRPC (jiných než LHRH analogy), nebo pacientů, pro něž není vhodná žádná dostupná systémová terapie mCRPC. Výbor PRAC dále usoudil, že radium-223 by mělo být kontraindikováno v kombinaci s abirateron-acetátem a prednisonem/prednisolonem.
- Kromě toho vzhledem ke zvýšenému riziku zlomenin a k tomu, že zvýšení úmrtnosti je možné, doporučuje výbor PRAC nepoužívat radium-223 u pacientů s pouze asymptomatickými kostními metastázami nebo v kombinaci s jinými systémově aktivními rakovinnými terapiemi. Doporučují se intervaly bez léčby před léčbou radiumem-223 i po ní.
- Vzhledem ke zvýšenému riziku zlomeniny, zvýšené nejistotě a absenci významných důkazů, že přínosy pozorované ve studii ALSYMPCA se vztahují na pacienty s nízkou hladinou osteoblastických kostních metastáz, doporučuje výbor PRAC nepoužívat radium-223 u těchto

pacientů, a u pacientů s mírně symptomatickými kostními metastázami používat radium-223 pouze tehdy, pokud se očekává, že jeho přínosy převáží rizika.

- Výbor PRAC dále usoudil, že za účelem minimalizace rizika zlomenin by zdravotničtí pracovníci měli před zahájením léčby radiem-223 vyhodnotit stav kostí a výchozí riziko zlomenin u všech pacientů a sledovat pacienty po dobu nejméně 24 měsíců. Použití bisfosfonátů nebo denosumabu by mělo být zváženo. U pacientů s vysokým rizikem zlomenin by mělo být podávání radia-223 zahájeno pouze tehdy, pokud se očekává, že očekávané přínosy převáží rizika spojená s léčbou.
- Nakonec výbor PRAC doporučil stanovit jako podmínku registrace přípravku Xofigo provedení randomizované kontrolované klinické studie, neintervenční postregistrační studie bezpečnosti a studie biodistribuce s cílem dále charakterizovat bezpečnost a účinnost radia-223, včetně mechanismů odpovědných za zvýšené riziko zlomenin a možné riziko zvýšené úmrtnosti hlášené ve studii ERA-223.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Xofigo (radium Ra223 dichlorid) zůstává příznivý za předpokladu splnění dohodnutých podmínek pro registraci a s přihlédnutím ke schváleným změnám informací o přípravku.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek registrace přípravku Xofigo (radium Ra223 dichlorid).

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

#### ***Celkový závěr***

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravek Xofigo (radium Ra223 dichlorid) za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek registrace přípravku Xofigo (radium Ra223 dichlorid).