

Dodatek IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Z analýz nevyčištěných předběžných dat z klinické studie, která hodnotí přípravek Xofigo v kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem v populaci pacientů s asymptomatickým nebo mírně symptomatickým karcinomem prostaty (ERA 223), vyplynulo, že výskyt zlomenin a úmrtí při ošetřování radiem-223 dichloridem a prednisonem/prednisolonem se v porovnání s kontrolním ramenem (placebo plus abirateron acetát a prednison/prednisolon) zvýšil.

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 (včetně důkazů z neschváleného použití, které může mít vliv na schválené použití) za účelem posouzení jejich potenciálního vlivu na poměr přínosů a rizik přípravku Xofigo ve schválené indikaci léčby dospělých s kastročně resistantním karcinomem prostaty, symptomatickými metastázami v kostech a bez známých viscerálních metastáz.

Dne 30. listopadu 2017 tudíž Evropská komise zahájila na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor PRAC o posouzení vlivu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku Xofigo a o vydání doporučení, zda by mělo být rozhodnutí o registraci uvedeného přípravku zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno.

Aktuální doporučení se týká pouze prozatímních opatření doporučených výborem PRAC pro radium-223 dichlorid na základě předběžných údajů, které jsou v současné době k dispozici. Tato dočasná opatření nemají vliv na výsledky probíhajícího přezkumu podle článku 20 směrnice (ES) č. 726/2004.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravek Xofigo (radium Ra223 dichlorid, v tomto dokumentu označovaný také jako radium-223) je centrálně registrovaný přípravek určený k léčbě dospělých s kastročně resistantním karcinomem prostaty, 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 klinické studie ALSYMPCA, která podporovala registraci přípravku Xofigo, i data z dalších ukončených a pokračujících studií, která byla zpřístupněna po registraci.

Klinická účinnost radia-223 dichloridu ve schválené indikaci byla stanovena v rámci výchozí žádosti o registraci na základě posouzení dat z pivotní studie fáze III (15245/BC1-06, ALSYMPCA), ve které bylo pozorováno prodloužení doby celkového přežití a pozdější symptomatické kostní příhody.

Studie 15396 na základě dostupných údajů prokazuje, že u asymptomatických nebo mírně symptomatických pacientů s CRPC, kteří nebyli dosud léčeni chemoterapií, zkracuje radium-223 v kombinaci se souběžně podávaným abirateron acetátem a prednisolonem/prednisonem dobu celkového přežití a zvyšuje riziko zlomenin ve srovnání s léčbou placebem v kombinaci s abirateron acetátem a prednisolonem/prednisonem. Výbor PRAC dospěl k závěru, že je nepravděpodobné, že by pozorovaná rizika byla důsledkem zkreslení.

Zatímco přesné rozšíření použití radia-223 v kombinaci s abirateron acetátem a prednisolonem/prednisonem není v klinické praxi známo, podle prozatímních dat z observační studie (REASSURE) bylo touto kombinací léčeno 5 % pacientů. Na základě závažnosti těchto výsledků,

skutečnosti, že výsledky byly pozorovány v populaci pacientů s časnějšími charakteristikami onemocnění, ale částečně se překrývaly s charakteristikami onemocnění popsanými ve schválené indikaci, a vzhledem k tomu, že mechanismus pozorovaných případů zůstává v tomto stadiu do značné míry nevysvětlen, se výbor PRAC domníval, že jakožto předběžné opatření by použití radia-223 v kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem mělo být kontraindikováno. Zdravotníci pracovníci by měli být informováni o zvýšení počtu případů zlomenin a úmrtí mezi pacienty užívajícími přípravek Xofigo v kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem v porovnání s pacienty užívajícími placebo v kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem ve studii ERA 223 a o snížení počtu případů zlomenin pozorovaných v obou léčebných ramenech se současným užíváním bisfosfonátů nebo přípravků na ochranu kostí obsahujících denosumab.

Přestože v tomto stadiu není vyloučeno, že souběžné podávání radia-223 + abirateronu + prednisolonu/prednisonu je rozhodující pro následná zvýšená rizika zlomenin a úmrtí, nelze vyloučit ani to, že by se pozorovaná rizika mohla vztahovat i na jiné účinné antagonisty androgenních receptorů. Z předběžných výsledků studie REASSURE vyplývá také významné souběžné používání s enzalutamidem v klinické praxi (22 %). Vzhledem k současným terapeutickým možnostem, které jsou k dispozici pro pacienty s kastročně resistantním karcinomem prostaty s metastázami v kostech, se výbor PRAC domníval, že jako předběžné opatření by do informací o přípravku mělo být zahrnuto upozornění, že bezpečnost a účinnost přípravku Xofigo v kombinaci s druhou generací antagonistů androgenních receptorů, jako je enzalutamid, nebyly stanoveny.

Tato doporučení by měla být zohledněna v informacích o přípravku a sdělena zdravotnickým pracovníkům prostřednictvím zvláštního dopisu. Tato opatření budou dále přezkoumávána v rámci probíhajícího postupu podle článku 20.

Zdůvodnění pro doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 vyplývající z farmakovigilančních dat, zejména pokud jde o potřebu prozatímních opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Xofigo (radium Ra223 dichlorid), přičemž přihlédl k důvodům stanoveným v článku 116 směrnice 2001/83/ES,
- výbor PRAC přezkoumal analýzy předběžných dat ze studie ERA 223, ze kterých ve srovnání s placebem vyplývá zvýšené riziko zlomenin a úmrtnosti při léčbě radiem Ra223 dichloridem zahájenou souběžně s léčbou abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem. Výbor PRAC vzal v úvahu také jiná dostupná data, včetně dalších dat z klinické studie ALSYMPCA předložených na podporu původní registrace, v souvislosti s potenciálním dopadem výsledků studie ERA 223 na poměr přínosů a rizik radia Ra223 dichloridu v jeho schválené indikaci,
- výbor PRAC konstatoval, že radium-223 dichlorid bylo ve studii ERA 223 použito v časnějších stadiích nemoci, i když se částečně překrývalo s použitím zahrnutým ve schválené indikaci. Výbor PRAC také konstatoval, že z dostupných dat vyplývá, že radium-223 dichlorid se do určité míry používá v klinické praxi v kombinaci s antiandrogeny, jako je abirateron a enzalutamid,
- pokud jde o přezkum dostupných předběžných analýz, základní mechanismus zvýšení rizik zlomenin a úmrtnosti pozorovaný ve studii ERA 223, a tudíž potenciální dopad těchto zjištění na schválenou indikaci zůstávají nejasné. Z tohoto důvodu a vzhledem k závažnosti pozorovaných příhod doporučil výbor PRAC prozatímní změny informací o přípravku s cílem zahrnout kontraindikaci použití radia Ra223 dichloridu v kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem a informovat o výsledcích studie ERA 223,

- navíc se výbor PRAC vzhledem k neexistenci jednoznačných důkazů, že pozorované výsledky byly specifické pro kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem, domníval, že zdravotničtí pracovníci a pacienti by měli být upozorněni, že bezpečnost a účinnost radia Ra223 dichloridu v kombinaci s druhou generací antagonistů androgenních receptorů včetně enzalutamidu nebyly stanoveny.

Na základě výše uvedeného je výbor toho názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku Xofigo (radium Ra223 dichlorid) zůstává příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny schválené prozatímní změny. Výbor proto doporučuje změnu v registraci přípravku Xofigo (radium Ra223 dichlorid).

Tímto doporučením není dotčeno konečné rozhodnutí v rámci probíhajícího postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.