

Bilag IV
Videnskabelige konklusioner

radium Ra223 dichlorid

Videnskabelige konklusioner

Analyser af urensede foreløbige data fra en klinisk undersøgelse af Xofigo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon hos en patientpopulation med asymptomatisk eller mildt symptomatisk prostatakræft (ERA 223) viste, at incidensen af behandlingsrelaterede frakturer og dødsfald var højere i behandlingsgruppen (radium-223 dichlorid plus abirateronacetat og prednison/prednisolon) end i kontrolgruppen (placebo plus abirateronacetat og prednison/prednisolon).

I lyset af betydningen af fundene i den kliniske ERA 223-undersøgelse blev det vurderet, at de burde gennemgås grundigt i sammenhæng med alle tilgængelige data, der er relateret til radium-223 dichlorid (herunder evidens fra ikke-godkendt anvendelse, der kan påvirke den godkendte anvendelse), for at vurdere deres eventuelle indvirkning på benefit/risk-forholdet for Xofigo i den godkendte indikation for behandling af voksne med kastrationsresistent prostatakræft, symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser.

På baggrund af disse lægemiddelovervågningsdata indledte Europa-Kommissionen derfor den 30. november 2017 en procedure i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, artikel 20, og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for Xofigo og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelsen bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Den aktuelle anbefaling vedrører kun midlertidige foranstaltninger, som PRAC har anbefalet for radium-223 dichlorid på grundlag af de foreløbige data, der er til rådighed på nuværende tidspunkt. Disse midlertidige foranstaltninger gennemføres med forbehold for udfaldet af den igangværende gennemgangsprocedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Xofigo (radium Ra223 dichlorid, også omtalt som radium-223 heri) er et centralt godkendt lægemiddel, der er indiceret til behandling af voksne med kastrationsresistent prostatakræft, symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser.

PRAC har vurderet analyser af foreløbige data fra en randomiseret, placebokontrolleret fase III-undersøgelse på flere forsøgscentre (15396/ERA-223) hos kemoterapi-naive patienter med asymptomatisk eller mildt symptomatisk kastrationsresistent prostatakræft med knoglemetastaser (CRPC). PRAC har også vurderet data fra den centrale kliniske undersøgelse ALSYMPCA, der understøttede markedsføringstilladelsen for Xofigo, samt data fra andre afsluttede og igangværende undersøgelser, der er blevet tilgængelige efter markedsføringstilladelsen.

Den kliniske virkning af radium-223 dichlorid i den godkendte indikation blev fastlagt i forbindelse med den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse på grundlag af en vurdering af data fra én central fase III-undersøgelse (15245/BC1-06, ALSYMPCA), hvori der blev observeret en forbedret samlet overlevelse og forsinkede symptomatiske knogle-hændelser.

På grundlag af de tilgængelige data viser undersøgelse 15396, at radium-223 i kombination med samtidig abirateronacetat og prednison/prednisolon reducerer den samlede overlevelse og øger risikoen for frakturer sammenholdt med placebo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon hos kemoterapi-naive, asymptomatisk eller mildt symptomatiske patienter med CRPC. PRAC vurderer, at de observerede risici sandsynligvis ikke skyldes bias.

Selvom det præcise omfang af anvendelsen af radium-223 i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon i klinisk praksis ikke er kendt, har foreløbige data fra en observationsundersøgelse (REASSURE) vist, at 5 % af patienterne blev behandlet med denne kombination. I lyset af den alvorlige karakter af disse resultater og det faktum, at de blev observeret i en patientpopulation med tidligere sygdomskaraktistika, men delvist overlappende med beskrivelsen i den godkendte indikation, samt under hensyn til, at mekanismen bag de observerede hændelser fortsat er stort set ukendt på nuværende tidspunkt, er PRAC af den opfattelse, at anvendelsen af radium-223 i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon bør kontraindiceres som en foreløbig sikkerhedsforanstaltning. Sundhedspersoner bør informeres om den øgede incidens af frakturer og dødsfald blandt patienter, der fik Xofigo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon sammenholdt med patienter, der fik placebo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon i ERA-223-undersøgelsen, og om den reducerede forekomst af frakturer, der er observeret i begge behandlingsgrupper ved samtidig brug af bisphosphonater eller denosumab-holdige knoglestyrkende midler.

Selvom det på nuværende tidspunkt ikke er udelukket, at samtidig administration af radium-223 og abirateronacetat plus prednison/prednisolon spiller en væsentlig rolle i den efterfølgende øgede risiko for frakturer og dødsfald, kan det heller ikke udelukkes, at de observerede risici også gælder andre effektive androgen-receptorantagonister. De foreløbige resultater af REASSURE-undersøgelsen tyder også på en betydelig grad af samtidig anvendelse af enzalutamid i klinisk praksis (22 %). I betragtning af de aktuelle behandlingsmuligheder, der er til rådighed for patienter med symptomatisk kastrationsresistent prostatakræft med knoglemetastaser, finder PRAC, at der i produktinformationen bør tilføjes en advarsel om, at sikkerheden og virkningen af Xofigo i kombination med andengenerations androgen-receptorantagonister som enzalutamid ikke er fastlagt.

Disse anbefalinger bør medtages i produktinformationen og kommunikerer til sundhedspersoner i et særskilt brev. Foranstaltningerne vil blive yderligere gennemgået som led i den igangværende artikel 20-procedure.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af lægemiddelovervågningsdata gennemførte PRAC en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig med hensyn til behovet for midlertidige foranstaltninger, jf. artikel 20, stk. 3, vedrørende Xofigo (radium Ra223 dichlorid), under hensyn til begrundelserne i artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC gennemgik analyserne af de foreløbige data fra ERA-223-undersøgelsen, der antydede en øget risiko for frakturer og dødsfald (i forhold til placebo), når radium Ra223 dichlorid gives samtidig med abirateronacetat og prednison/prednisolon. PRAC vurderede også andre tilgængelige data, herunder yderligere data fra den kliniske ALSYMPCA-undersøgelse, der var indsendt som støtte for den oprindelige ansøgning om markedsføringstilladelse, i forbindelse med den mulige indvirkning på resultaterne af ERA-223-undersøgelsen på benefit/risk-forholdet for radium Ra223 dichlorid i den godkendte indikation.
- PRAC bemærkede, at anvendelsen af radium Ra223 dichlorid i ERA-223-undersøgelsen skete på tidligere stadier af sygdommen, selvom den var delvist overlappende med beskrivelsen i den godkendte indikation. PRAC bemærkede også, at de tilgængelige data viser, at radium Ra223 dichlorid i nogen grad anvendes i kombination med antiandrogener som f.eks. abirateron og enzalutamid i klinisk praksis.
- Ud over gennemgangen af de tilgængelige foreløbige analyser er den underliggende mekanisme for den øgede risiko for frakturer og dødsfald, der er observeret i ERA-223-

undersøgelsen, og derfor den mulige indvirkning af disse fund på den godkendte indikation, fortsat ikke kendt. Derfor og i lyset af den alvorlige karakter af de observerede hændelser anbefaler PRAC som midlertidig ændring af produktinformationen, at anvendelsen af radium Ra223 dichlorid i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon kontraindiceres, og at der tilføjes oplysninger om resultaterne af ERA-223-undersøgelsen.

- I mangel af definitiv evidens for, at de observerede resultater var specifikke for kombinationen med abirateronacetat og prednison/prednisolon, finder PRAC, at sundhedspersoner og patienter bør advares om, at sikkerheden og virkningen ved radium Ra223 dichlorid i kombination med andengenerations androgen-receptorantagonister, herunder enzalutamid, ikke er fastlagt.

I lyset af ovenstående konkluderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for Xofigo (radium Ra223 dichlorid) fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen. Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Xofigo (radium Ra223 dichlorid).

Anbefalingen fremsættes med forbehold for de endelige konklusioner i den igangværende procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.