

Anhang IV
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Analysen unbereinigter vorläufiger Daten aus einer klinischen Studie zur Bewertung von Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon bei einer Patientenpopulation mit einem asymptomatischen oder leicht symptomatischen Prostatakrebs (ERA 223) ergaben, dass die Inzidenz von therapiebedingten Brüchen und Todesfällen in der Behandlungsgruppe (Radium-223-Dichlorid plus Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon) im Vergleich mit der Kontrollgruppe (Placebo plus Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon) erhöht war.

Angesichts der Signifikanz der Ergebnisse der klinischen Studie ERA 223 wurde deren sorgfältige Prüfung im Zusammenhang mit allen in Bezug auf Radium-223-Dichlorid verfügbaren Daten (einschließlich von Nachweisen aus einer nicht zugelassenen Anwendung mit möglichen Auswirkungen auf die zugelassene Anwendung) für nötig erachtet, um ihre potenziellen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xofigo in der zugelassenen Indikation für die Behandlung von Erwachsenen mit einem kastrationsresistenten Prostatakrebs, symptomatischen Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen zu bewerten.

Daher leitete die Europäische Kommission am 30. November 2017 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xofigo zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Produkts aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll.

Die derzeitige Empfehlung bezieht sich nur auf die vorläufigen Maßnahmen, die vom PRAC für Radium-223-Dichlorid auf Grundlage der derzeit verfügbaren vorläufigen Daten empfohlen wurden. Diese vorläufigen Maßnahmen greifen dem Ausgang der laufenden Prüfung gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004 nicht vor.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Xofigo (Radium-223-Dichlorid, hier ebenfalls Radium-223) ist ein zentral zugelassenes Produkt für die Behandlung von Erwachsenen mit einem kastrationsresistenten Prostatakrebs, symptomatischen Knochenmetastasen und ohne bekannte viszerale Metastasen.

Der PRAC berücksichtigte vorläufige Datenanalysen aus einer randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Multizenter-Studie (15396/ERA-223) mit Patienten mit einem asymptomatischen oder leicht symptomatischen kastrationsresistenten Prostatakrebs mit Knochenmetastasen (CRPC), die nicht mit Chemotherapie behandelt worden waren. Der PRAC berücksichtigte ebenfalls Daten aus der klinischen Hauptstudie ALSYMPCA, mit der die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo unterstützt wurde sowie Daten aus anderen abgeschlossenen und laufenden Studien, die seit der Genehmigung für das Inverkehrbringen verfügbar wurden.

Die klinische Wirksamkeit von Radium-223-Dichlorid in der zugelassenen Indikation wurde im Rahmen des Erstantrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgrund der Bewertung von Daten aus der Phase III-Hauptstudie (15245/BC1-06, ALSYMPCA) nachgewiesen, in der ein verbessertes Gesamtüberleben und eine Verzögerung symptomatischer skelettbezogener Ereignisse beobachtet wurden.

Aufgrund der verfügbaren Daten zeigt die Studie 15396, dass Radium-223 in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon bei nicht mit Chemotherapie behandelten Patienten mit

asymptomatischem oder leicht symptomatischem CRPC das Gesamtüberleben reduziert und das Bruchrisiko im Vergleich mit Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhöht. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die beobachteten Risiken wahrscheinlich nicht auf Verzerrungen zurückzuführen sind.

Während der genaue Umfang der Anwendung von Radium-223 in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon in der klinischen Praxis nicht bekannt ist, geht aus Interimsdaten aus einer Beobachtungsstudie hervor, dass 5 % der Patienten mit dieser Kombination behandelt wurden. Angesichts der Schwere dieser Ergebnisse, des Sachverhalts, dass sie bei einer Patientenpopulation mit Merkmalen einer frühen Erkrankung beobachtet wurden, die sich jedoch mit den Merkmalen der zugelassenen Indikation teilweise überschneiden und in Anbetracht dessen, dass der Mechanismus hinter den beobachteten Ereignissen in dieser Phase weitgehend unerklärt bleibt, ist der PRAC der Ansicht, dass die Anwendung von Radium-223 in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon als vorläufige Maßnahme kontraindiziert sein sollte. Medizinisches Fachpersonal sollte über die erhöhte Inzidenz von Brüchen und Todesfällen bei Patienten, die mit Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon behandelt wurden, im Vergleich mit Patienten, die in der Studie ERA-223 mit Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon behandelt wurden sowie über die reduzierte Inzidenz von Brüchen in beiden Behandlungsgruppen bei gleichzeitiger Anwendung von Wirkstoffen für die Knochengesundheit in Form von Biphosphonaten oder Denosumab informiert werden.

Während es in dieser Phase nicht ausgeschlossen ist, dass die gleichzeitige Verabreichung von Radium-223 + Abirateronacetat + Prednison/Prednisolon im Hinblick auf die anschließend erhöhten Bruch- und Todesrisiken entscheidend ist, kann ebenso nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Risiken auf andere wirksame Androgenrezeptorantagonisten zutreffen könnten. In Interimsergebnissen aus der Studie REASSURE wird ebenfalls über eine signifikante gleichzeitige Anwendung in der klinischen Praxis von Enzalutamid berichtet (22 %). Unter Berücksichtigung der aktuellen therapeutischen Optionen, die für Patienten mit einem kastrationsresistenten Prostatakrebs mit Knochenmetastasen zur Verfügung stehen, war der PRAC der Ansicht, dass als vorläufige Maßnahme eine Warnung in die Produktinformation aufgenommen werden sollte, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Xofigo in Kombination mit Androgenrezeptorantagonisten der zweiten Generation wie Enzalutamid nicht nachgewiesen wurde.

Diese Empfehlungen sollten in der Produktinformation enthalten sein und dem medizinischen Fachpersonal über ein spezielles Schreiben mitgeteilt werden. Im Rahmen des derzeit laufenden Verfahrens gemäß Artikel 20 werden diese Maßnahmen weiter geprüft.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, das aufgrund von Pharmakovigilanzdaten eingeleitet worden war, insbesondere im Hinblick auf die Erforderlichkeit vorläufiger Maßnahmen für Xofigo (Radium-223-Dichlorid) gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) 726/2004 und unter Berücksichtigung der in Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegten Gründe.
- Der PRAC prüfte die Analysen vorläufiger Daten aus der Studie ERA 223, die auf ein erhöhtes Bruch- und Mortalitätsrisiko bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Radium-223-Dichlorid, Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon im Vergleich mit Placebo hinweisen. Der PRAC berücksichtigte ebenfalls andere verfügbare Daten, einschließlich weiterer Daten aus der klinischen Studie ALSYMPCA, die zur Unterstützung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt worden waren, in Bezug auf die potenziellen Auswirkungen der

Ergebnisse der Studie ERA 223 auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Radium-223-Dichlorid in der zugelassenen Indikation.

- Der PRAC stellte fest, dass die Anwendung von Radium-223-Dichlorid in der Studie ERA 223 in früheren Stadien der Erkrankung erfolgte, wenngleich sich diese teilweise mit den Stadien in der zugelassenen Indikation überschneiden. Der PRAC stellte ebenfalls fest, dass die verfügbaren Daten zeigen, dass Radium-223-Dichlorid in der klinischen Praxis in einem bestimmten Umfang in Kombination mit Antiandrogenen wie Abirateron und Enzalutamid angewendet wird.
- Im Anschluss an die Prüfung der verfügbaren vorläufigen Analysen bleiben der Mechanismus, der dem in ERA 223 beobachteten erhöhten Bruch- und Mortalitätsrisiko zugrunde liegt und damit die potenziellen Auswirkungen dieser Ergebnisse auf die zugelassene Indikation ungewiss. Daher sowie angesichts der Schwere der beobachteten Ereignisse empfahl der PRAC vorläufige Änderungen an der Produktinformation, um die Anwendung von Radium-223-Dichlorid in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon zu kontraindizieren und über die Ergebnisse der Studie ERA 223 zu informieren.
- Zudem ist der PRAC der Ansicht, dass angesichts des Fehlens eindeutiger Belege dafür, dass die beobachteten Ergebnisse für die Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon spezifisch sind, medizinisches Fachpersonal und Patienten gewarnt werden sollten, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Radium-223-Dichlorid in Kombination mit Androgenrezeptorantagonisten der zweiten Generation wie Enzalutamid nicht nachgewiesen wurde.

Angesichts des oben Genannten ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Xofigo (Radium-223-Dichlorid) vorbehaltlich der vereinbarten vorläufigen Änderungen an der Produktinformation weiterhin positiv ist. Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Xofigo (Radium-223-Dichlorid) aus.

Diese Empfehlung hat keine Auswirkungen auf die endgültigen Schlussfolgerungen des derzeit laufenden Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004.