

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Οι αναλύσεις των μη καθαρών προκαταρκτικών δεδομένων μιας κλινικής μελέτης για την αξιολόγηση του Χοφίγο (διχλωριούχο ράδιο-223) σε πληθυσμό ασθενών με ασυμπτωματικό ή ηπίως συμπτωματικό καρκίνο του προστάτη (ERA 223 [1]) κατέδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων και θανάτων λόγω της θεραπείας αυξήθηκε στο σκέλος θεραπείας (διχλωριούχο ράδιο-223 με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη) σε σύγκριση με το σκέλος ελέγχου (εικονικό φάρμακο με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη).

Δεδομένης της σημασίας των ευρημάτων της κλινικής μελέτης ERA 223, κρίθηκε ότι τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να εξετασθούν με σχολαστικότητα υπό το φως όλων των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με το διχλωριούχο ράδιο-223, με σκοπό την αξιολόγηση των πιθανών επιπτώσεών τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Χοφίγο για την εγκεκριμένη ένδειξη, ήτοι τη θεραπεία ενηλίκων με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και μη γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις.

Στις 30 Νοεμβρίου 2017, σύμφωνα με το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας του Χοφίγο (διχλωριούχο ράδιο-223).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Το Χοφίγο (διχλωριούχο ράδιο-223) είναι προϊόν το οποίο έχει λάβει άδεια στο πλαίσιο κεντρικής διαδικασίας και ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη, συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και μη γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις.

Η PRAC εξέτασε τις ενδιάμεσες αναλύσεις δεδομένων από μια τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη φάσης III (15396/ERA-223) σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία και εμφάνιζαν ασυμπτωματικό ή ηπίως συμπτωματικό ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη με οστικές μεταστάσεις (CRPC). Η PRAC εξέτασε επίσης δεδομένα από τη βασική φάσης III κλινική μελέτη ALSYMPCA (15245/BC1-06), η οποία υποστήριξε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Χοφίγο, καθώς και δεδομένα από άλλες ολοκληρωθείσες και εν εξελίξει μελέτες, τα οποία προέκυψαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Η κλινική αποτελεσματικότητα του ραδίου-223 για την εγκεκριμένη ένδειξη τεκμηριώθηκε κατά τη διάρκεια της αρχικής αίτησης χορήγησης άδειας κυκλοφορίας βάσει της αξιολόγησης των δεδομένων από μια βασική μελέτη (ALSYMPCA), όπου παρατηρήθηκε βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών και καθυστέρηση της εμφάνισης συμπτωματικών σκελετικών συμβαμάτων. Κατά τον χρόνο της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, με βάση τα δεδομένα από τη συγκεκριμένη βασική κλινική μελέτη, οι σχετιζόμενες με το ράδιο-223 ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρήθηκαν αντιμετωπίσιμες και μικρότερης έντασης απ' ό,τι εκείνες που σχετίζονται με τη χρήση κυτταροστατικών φαρμάκων, τα οποία χρησιμοποιούνται επίσης στον πληθυσμό στόχο.

Η PRAC παρατήρησε ότι στη μελέτη ERA-223 περιλαμβάνονταν ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία και εμφάνιζαν ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη χωρίς γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις, εκ των οποίων το 46% είχε ηπίως συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις. Αυτά τα χαρακτηριστικά συνάδουν με την εγκεκριμένη ένδειξη. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν μπορεί να καταδειχθεί ότι οι ανεπιθύμητες εκβάσεις στη μελέτη ERA-223 οφείλονται σε μηχανισμό που συνδέεται ειδικά με την ταυτόχρονη χρήση οξικής αμπιρατερόνης και πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης. Σε αντιστοιχία με τα συμπεράσματα της συνεδρίασης της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας (SAG) ογκολογίας, η PRAC έκρινε ότι τα ευρήματα αυτά συνάδουν με την εγκεκριμένη ένδειξη.

¹ Μελέτη 15396 (ERA-223), NCT02043678, μια φάσης III τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή του διχλωριούχου ραδίου-223 σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη για τη θεραπεία ασυμπτωματικών ή ηπίως συμπτωματικών συμμετεχόντων με ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (CRPC) με καθ' υπερβολή οστικές μεταστάσεις, οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη χημειοθεραπεία

Λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων δεδομένων από κλινικές και μη κλινικές μελέτες, καθώς και από τη βιβλιογραφία, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση ραδίου-223 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά τη θεραπεία, για την εγκεκριμένη ένδειξη. Την ίδια άποψη εξέφρασε και η επιστημονική συμβουλευτική ομάδα (SAG). Ωστόσο, το μέγεθος αυτού του κινδύνου δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως δεδομένου ότι, σε όλες τις διαθέσιμες μελέτες, όπως επισήμανε η SAG, εντοπίστηκαν σημαντικοί περιορισμοί σε ό,τι αφορά τη συλλογή δεδομένων σχετικά με τα κατάγματα, όπως, μεταξύ άλλων, έλλειψη συστηματικής επανεξέτασης του κινδύνου καταγμάτων και έλλειψη εντατικής παρακολούθησης της σκελετικής υγείας. Εξακολουθεί να ισχύει ότι στη μελέτη ERA-223 το χρονικό διάστημα για το οποίο έπρεπε να αναφέρονται όλα τα κατάγματα ήταν μεγαλύτερο από, ότι στη μελέτη ALSYMPCA και ότι οι εξετάσεις σπινθηρογραφήματος οστών/αξονικής υπολογιστικής τομογραφίας (CT) διενεργήθηκαν στη φάση θεραπείας.

Αναλύσεις υποομάδων στη μελέτη ERA-223 υποδηλώνουν ότι η χρήση διφωσφονικών αλάτων και δενοσουμάμπης («παράγοντες οστικής υγείας» [BHA]) μείωσε τον κίνδυνο συμβαμάτων «συμπτωματικής, ελεύθερης σκελετικών συμβαμάτων επιβίωσης», συγκεκριμένα των συμπτωματικών παθολογικών καταγμάτων, η δε μείωση ήταν πιο εκσεσημασμένη στην ομάδα του ραδίου-223. Η χρήση αυτών των φαρμάκων μείωσε επίσης τον κίνδυνο όλων των καταγμάτων σε αμφότερα τα σκέλη θεραπείας, αλλά δεν εξάλειψε τον αυξημένο κίνδυνο στο σκέλος του ραδίου-223 συγκριτικά με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Τα αποτελέσματα από στρωματοποιημένα μοντέλα του Cox και μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης για τα κατάγματα στις μελέτες ALSYMPCA και ERA-223 παρουσιάζουν σχετική συνοχή, υποδεικνύοντας ότι η χρήση των BHA σχετίζεται στενά με μείωση του κινδύνου κατάγματος και του χρόνου έως το πρώτο κάταγμα στο σκέλος του ραδίου-223 και στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη ERA-223, αλλά όχι στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου στη μελέτη ALSYMPCA. Αυτό υποδεικνύει ότι η χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων μπορεί να ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο καταγμάτων που σχετίζονται με το ράδιο-223, ακόμη και όταν αυτό χρησιμοποιείται ως συστηματική αντικαρκινική μονοθεραπεία.

Στα διαθέσιμα δεδομένα απεικόνισης, ο συχνότερος τύπος κατάγματος ήταν τα οστεοπορωτικά κατάγματα και όλοι σχεδόν οι ασθενείς με αυτά τα κατάγματα είχαν οστεοπόρωση κατά την έναρξη. Το εύρημα ότι η πλειονότητα των καταγμάτων εμφανίστηκε εκτός των μεταστάσεων είναι ανησυχητικό και υποδεικνύει σημαντική μη στοχευόμενη (off target) δράση του ραδίου-223 στη μελέτη ERA-223. Δεδομένα από μια μελέτη βιοκατανομής έδειξαν ότι, στις περισσότερες περιπτώσεις, τα σημεία αυξημένης πρόσληψης ραδίου-223 αντιστοιχούσαν σε σημεία όγκου. Ωστόσο, μπορεί επίσης να αντιστοιχούν σε μη κακοήγη νόσο, π.χ. εκφυλιστική οστική νόσο. Θεωρείται ότι το Χοfigo συσσωρεύεται σε θέσεις υψηλού οστικού μεταβολισμού, όπως θέσεις εκφυλιστικής οστικής νόσου (οστεοπόρωσης) ή πρόσφατου (μικρο-)κατάγματος, αυξάνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων. Σε αναλύσεις πολυμεταβλητών που διενεργήθηκαν στη μελέτη ERA-223, το ιατρικό ιστορικό οστεοπόρωσης και ο μικρότερος αριθμός μεταστάσεων κατά την έναρξη (<6 έναντι ≥6) σχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στο σκέλος του ραδίου-223, αλλά όχι στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, στη μελέτη ERA-223 οι ασθενείς με λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις κατά την έναρξη εμφάνισαν περισσότερα κατάγματα και μικρότερο χρόνο έως το πρώτο κάταγμα σε σύγκριση με εκείνους που είχαν 6 ή περισσότερες οστικές μεταστάσεις. Αυτό θα μπορούσε εν μέρει να εξηγηθεί από την αρχική έλλειψη ισορροπίας όσον αφορά τη διάρκεια της προηγούμενης θεραπείας στέρησης ανδρογόνων. Στη μελέτη ALSYMPCA, η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων στους ασθενείς με λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις ήταν περίπου διπλάσια σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σε αναλύσεις πολυμεταβλητών, ο κίνδυνος κατάγματος έτεινε να είναι αυξημένος στους ασθενείς με λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις σε σύγκριση με τους ασθενείς με 6 ή περισσότερες οστικές μεταστάσεις στο σκέλος του ραδίου-223. Συμπερασματικά, το ιατρικό ιστορικό οστεοπόρωσης και η μικρότερη έκταση της νόσου κατά την έναρξη φαίνεται να αποτελούν βασικούς παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση καταγμάτων και στον χρόνο έως το πρώτο κάταγμα στο σκέλος του ραδίου-223, με το ιστορικό οστεοπόρωσης και την παρουσία λιγότερων από 6 οστικών μεταστάσεων να σχετίζονται αμφότερα με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε *post hoc* αναλύσεις.

Με βάση τις προαναφερθείσες παρατηρήσεις, η PRAC έκρινε ότι, πριν από την έναρξη θεραπείας με ραδίο-223, πρέπει να αξιολογείται η κατάσταση των οστών, για παράδειγμα με χρήση σπινθηρογραφήματος και μέτρηση της οστικής πυκνότητας, καθώς και ο κίνδυνος κατάγματος για τους ασθενείς κατά την έναρξη, με βάση τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου και τους παράγοντες που προσδιορίζονται με αυτήν τη διαδικασία (π.χ. οστεοπόρωση, λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις, φαρμακευτική αγωγή που αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος και χαμηλός δείκτης μάζας σώματος). Άλλοι παράγοντες, όπως η ταυτόχρονη χρήση στεροειδών, μπορεί να αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο κατάγματος. Δεδομένου του καθυστερημένου κινδύνου καταγμάτων που παρατηρήθηκε, αυτές οι δύο πτυχές πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τουλάχιστον 24 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Επιπρόσθετα, πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη της θεραπείας με το Xofigo, θα πρέπει να μελετάται το ενδεχόμενο λήψης προληπτικών μέτρων, όπως η χρήση διφωσφονικών αλάτων ή δενοσουμάμπης. Περαιτέρω, στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο κατάγματος κατά την έναρξη, το όφελος της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά και να υπερτερεί του κινδύνου.

Η PRAC παρατήρησε ότι στη μελέτη ERA-223, το ποσοστό των ασθενών που απεβίωσαν με μη οστική εξέλιξη της νόσου (π.χ. εξέλιξη στους λεμφαδένες ή το ήπαρ) ήταν αξιοσημείωτα υψηλότερο στο σκέλος του ραδίου-223 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (14,5% [57/392] έναντι 7,4% [29/394]). Στον συνολικό πληθυσμό, παρατηρήθηκε επίσης αυξημένος κίνδυνος ακτινολογικής μη οστικής εξέλιξης στην ομάδα του ραδίου-223 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (αναλογία κινδύνου 1,376, 95% ΔΕ [0,972, 1,948], $p=0,07$), εγείροντας ανησυχίες ότι το ραδίο-223 προάγει τις σπλαγχνικές και λεμφαδενικές μεταστάσεις. Παρόμοια τάση παρατηρήθηκε στη μελέτη ALSYMPCA, όπου στους ασθενείς που απεβίωσαν λόγω καρκίνου του προστάτη, το ποσοστό θανάτου λόγω σχετιζόμενων με τον καρκίνο του προστάτη μη σκελετικών μεταστάσεων ήταν υψηλότερο στο σκέλος του ραδίου-223 απ' ό,τι στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (38,1% έναντι 27,3%). Η PRAC έλαβε υπόψη τις ανησυχίες που εκφράστηκαν κατά τον χρόνο της αρχικής άδειας κυκλοφορίας σχετικά με το ότι η συχνότητα θανάτων μη σχετιζόμενων με τον καρκίνο του προστάτη στην ομάδα του ραδίου-223 ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, κάτι που θα μπορούσε να υποδεικνύει μια ανισορροπία στην κατάσταση της υγείας υπέρ της ομάδας του ραδίου-223. Είχαν εκφραστεί και άλλες ανησυχίες, όπως η μη κατάδειξη άμεσης αντινεοπλαστικής δράσης και η δυνητική επίπτωση συγχωρηγούμενων φαρμάκων, όπως τα διφωσφονικά άλατα. Ωστόσο, σε αντίθεση με ορισμένους εμπειρογνώμονες της SAG, η PRAC έκρινε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης ERA-223 δεν επηρέασαν τη συνολική εγκυρότητα της βελτίωσης της συνολικής επιβίωσης που παρατηρήθηκε στη μελέτη ALSYMPCA στην ομάδα του ραδίου-223 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, καθώς και ότι το όφελος στη συνολική επιβίωση εξακολουθούσε να υπάρχει μετά την προσαρμογή για να ληφθούν υπόψη βασικοί παράγοντες σύγχυσης. Περαιτέρω, αν και δεν είχε καταδειχθεί άμεση αντινεοπλαστική δράση, όπως επισημάνθηκε και κατά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, υπήρχαν άλλα τελικά σημεία που υποστήριζαν το όφελος του ραδίου-223. Λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα του ραδίου-223 εμφάνισαν σχετιζόμενα με τον σκελετό συμβάματα (SRE), ενώ ο χρόνος έως το πρώτο σχετιζόμενο με τον σκελετό σύμβαμα ήταν κλινικά πολύ μεγαλύτερος, με διαφορά έξι μηνών. Όλες οι πτυχές του σύνθετου τελικού σημείου SRE αναφέρονταν σε κλινικά συναφείς πτυχές, υπήρχε δε σταθερή ευεργετική δράση στις τρεις εκ των τεσσάρων παραμέτρων του σύνθετου τελικού σημείου υπέρ του ραδίου-223, με την ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης (EBRT) να αποτελεί το κυρίαρχο στοιχείο.

Ως εκ τούτου, μολονότι υπάρχουν παράγοντες που περιορίζουν τη δυνατότητα παρεκβολής της τάσης για αυξημένη θνησιμότητα από τη μελέτη ERA-223 στη μελέτη ALSYMPCA, αλλά και δυσκολίες αντιστάθμισης των ανεπιθύμητων εκβάσεων που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ERA-223 με τις ευνοϊκές εκβάσεις που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ALSYMPCA, λαμβανομένου υπόψη ότι οι ασθενείς στη μελέτη ERA-223 είχαν λιγότερο προχωρημένο μεταστατικό CRPC, τα διαθέσιμα δεδομένα εγείρουν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση του ραδίου-223 στις πρώιμες γραμμές θεραπείας για τους συμπτωματικούς ασθενείς.

Στη μελέτη ALSYMPCA, οι ασθενείς είτε είχαν λάβει ήδη δοσεταξέλη, είτε ήταν ακατάλληλοι για λήψη δοσεταξέλης, είτε δεν ήταν πρόθυμοι να λάβουν δοσεταξέλη, είτε η δοσεταξέλη δεν ήταν διαθέσιμη σε αυτούς για άλλους λόγους. Συνεπώς, ο πληθυσμός ασθενών που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε

χημειοθεραπεία και συμπεριλήφθηκε στη μελέτη ALSYMPCA δεν ήταν καλά καθορισμένος, ενώ δεν είναι γνωστά το εύρος και τα χαρακτηριστικά των διαφόρων υποπληθυσμών. Η μελέτη ERA-223 διενεργήθηκε αποκλειστικά σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε χημειοθεραπεία, γεγονός που γεννά επιπλέον ανησυχίες για τη θεραπεία με ράδιο-223 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που δεν έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία. Μετά την έγκριση του ραδίου-223, εγκρίθηκαν η αμπιρατερόνη και η ενζαλουταμίδη για τους ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που δεν έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη χημειοθεραπεία, καθώς και για ασθενείς στους οποίους έχει αποτύχει η δοσεταξέλη, με βάση αξιόπιστα δεδομένα τα οποία δείχνουν όφελος συνολικής επιβίωσης (OS). Η χημειοθεραπεία και, σε κάποιον βαθμό, η αμπιρατερόνη και η ενζαλουταμίδη, μπορούν να στοχεύσουν τη λεμφαδενική και τη σπλαγγχνική μετάσταση. Ο τρόπος δράσης του ραδίου-223 περιορίζεται στο οστικό περιβάλλον και σημαντικό ποσοστό ανδρών με CRPC έχει (λεμφαδενική ή/και σπλαγγχνική) νόσο στους μαλακούς ιστούς, μέρος της οποίας ενδέχεται να μην ανιχνευθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας. Περαιτέρω, η μέση τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP, ένας κατά προσέγγιση δείκτης μέτρησης της οστεοβλαστικής δραστηριότητας) των ασθενών στη μελέτη ALSYMPCA ήταν 211 U/L, τιμή που είναι σχετικά υψηλή. Για παράδειγμα, η μέση ALP ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε μια μελέτη φάσης III η οποία διερεύνησε το όφελος της θεραπείας με ενζαλουταμίδη σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία με δοσεταξέλη (115 U/L) ή της θεραπείας με αμπιρατερόνη σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη χημειοθεραπεία (91 U/L). Επομένως, άλλοι πληθυσμοί ασθενών, συμπεριλαμβανομένης μιας ομάδας ασθενών που έχουν λάβει ήδη δοσεταξέλη, δεν αντανakλούν αυτομάτως τον τύπο ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ALSYMPCA σε ό,τι αφορά την έκταση της νόσου.

Συνολικά, η PRAC έκρινε ότι το Χορίγο πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ένα ανάλογο ορμόνης εκλυτικής της ωχρινότροπου ορμόνης (LHRH) για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ευνοουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC), με συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις, χωρίς γνωστές σπλαγγχνικές μεταστάσεις, οι οποίοι παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου έπειτα από τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές συστημικής θεραπείας για τον mCRPC (πέραν των αναλόγων της LHRH) ή οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι για καμία διαθέσιμη συστημική θεραπεία του mCRPC. Αυτή η άποψη υποστηρίχθηκε σε κάποιον βαθμό από ορισμένους εμπειρογνώμονες της SAG, οι οποίοι θεώρησαν το ράδιο-223 χρήσιμη επιλογή «τελευταίας γραμμής» όταν δεν προτιμώνται άλλες διαθέσιμες θεραπείες και συνέστησαν τη διενέργεια μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου έπειτα από τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας μεταστατικής νόσου. Ωστόσο, ο περιορισμός της χρήσης του ραδίου-223 σε θεραπείες πέραν της τρίτης γραμμής δεν υποστηρίχθηκε από την PRAC, λόγω των γνωστών ζητημάτων ασφάλειας με τα επακόλουθα χημειοθεραπευτικά σχήματα και των περιορισμένων δεδομένων όσον αφορά την αλληλουχία των θεραπειών στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Επιπρόσθετα, μια σειρά δημοσιευμένων μελετών υποδεικνύει διασταυρούμενη αντοχή της αμπιρατερόνης και της ενζαλουταμιδής ή της δοσεταξέλης μετά από αποτυχία της αμπιρατερόνης.

Αν και η πλειονότητα των ασθενών στη μελέτη ALSYMPCA είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με δοσεταξέλη, υπάρχει έλλειψη δεδομένων για τη χρήση του ραδίου-223 μετά από περαιτέρω γραμμές θεραπείας. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα των δύο ολοκληρωμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών δεν είναι συνεκτικά ως προς τη συνολική επιβίωση. Ως εκ τούτου, η PRAC, σε αντιστοιχία με τη γνωμοδότηση ορισμένων εκ των εμπειρογνομώνων της SAG, εισηγήθηκε, ως προϋπόθεση για την άδεια κυκλοφορίας του Χορίγο, τη διενέργεια μιας τυχαιοποιημένης διπλής τυφλής πολυκεντρικής μελέτης, προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα, ιδίως του κινδύνου καταγμάτων και του κινδύνου εμφάνισης σπλαγγχνικών και λεμφαδενικών μεταστάσεων στα περιβάλλοντα της περιορισμένης ένδειξης. Επιπλέον, για να λάβει περαιτέρω δεδομένα σε εύθετο χρόνο, σύμφωνα και με τη γνωμοδότηση της SAG, η PRAC εισηγήθηκε επίσης να επιβληθεί η διεξαγωγή μιας μη παρεμβατικής μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της ασφάλειας του φαρμάκου.

Δεδομένου ότι το σύνολο δεδομένων εξελίχθηκε κατά τη διάρκεια της παρούσας διαδικασίας, επισημαίνεται ότι η στατιστικά σημαντική έλλειψη ισορροπίας στη θνησιμότητα, που παρατηρήθηκε κατά την ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης ERA-223 και κατά τον χρόνο λήψης των προσωρινών μέτρων (αναλογία κινδύνου 1,347, 95% ΔΕ [1,047, 1,732] $p=0,02$) δεν ήταν πλέον στατιστικά σημαντική κατά την ανάλυση μετά το

κλειδωμα της βάσης δεδομένων στις 8 Ιουνίου 2018 (αναλογία κινδύνου 1,195, 95% ΔΕ [0,950, 1,505] $p=0,128$). Ωστόσο, αυτή η τάση εξακολουθεί να εγείρει ανησυχίες. Επιπλέον, περίπου τριπλάσιος αριθμός ασθενών εμφάνισαν κατάγματα στο σκέλος του ραδίου-223 σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Είναι γνωστό ότι η αμπιρατερόνη αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων, όπως και η πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη, και δεν μπορεί να αποκλειστεί συνεργιστική επίδραση του τριπλού συνδυασμού. Δεδομένα παρατήρησης ανέφεραν ότι το ράδιο-223 χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη (16% με βάση ενδιάμεσα δεδομένα από τη μελέτη παρατήρησης REASSURE). Συνολικά, η PRAC έκρινε ότι πρέπει να διατηρηθεί η αντένδειξη που εισήχθη κατά τον χρόνο λήψης των προσωρινών μέτρων για τη χρήση του ραδίου-223 σε συνδυασμό με αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη.

Αν και ο μηχανισμός δράσης της αμπιρατερόνης θα μπορούσε να έχει πιο αρνητική επίδραση στην υγεία των οστών από ό,τι οι ανταγωνιστές των ανδρογονικών υποδοχέων, βάσει των γνωστών φαρμακολογικών επιδράσεων που έχει αυτή η κατηγορία φαρμάκων στα οστά, ενδέχεται να υπάρξει περαιτέρω αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων όταν το ράδιο-223 συνδυάζεται με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα ενδιάμεσα δεδομένα από τη μελέτη REASSURE υποδεικνύουν επίσης ταυτόχρονη χρήση με ενζαλουταμίδη (22%). Ομοίως, καθώς η χημειοθεραπεία είναι εγκεκριμένη για τη θεραπεία του mCRPC σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη, η οποία είναι επίσης γνωστό ότι έχει αρνητική επίδραση στα οστά, δεν μπορεί να αποκλειστεί περαιτέρω αυξημένος κίνδυνος. Επιπρόσθετα, αν και μικρό ποσοστό ασθενών έλαβε πρώτης γενιάς αντιανδρογόνο στη φάση θεραπείας με ράδιο-223 στη μελέτη ALSYMPCA, επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα που να τεκμηριώνουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ραδίου-223 σε συνδυασμό με αντικαρκινικές θεραπείες πέραν των αναλόγων της LHRH. Η PRAC επισήμανε επίσης τις ανησυχίες της SAG αναφορικά με τον συνδυασμό με οποιοσδήποτε άλλες αποτελεσματικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας) και, συνεπώς, ο συνδυασμός του ραδίου-223 με οποιοσδήποτε άλλες αντικαρκινικές θεραπείες πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν μπορούν να τεκμηριωθούν τα οφέλη και οι κίνδυνοι του συνδυασμού. Αναγνωρίστηκε ότι τα ανάλογα της LHRH μπορούν επίσης να επηρεάσουν αρνητικά τα οστά μέσω της μείωσης της οστικής πυκνότητας. Ωστόσο, σε γενικές γραμμές, τα ανάλογα της LHRH αποτελούν μέρος της καθιερωμένης θεραπείας για τον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη. Ως εκ τούτου, στους ασθενείς με mCRPC είναι κρίσιμης σημασίας η τεστοστερόνη να διατηρείται σε επίπεδο ευνουχισμού. Περαιτέρω, στη μελέτη ALSYMPCA, ανάλογα της LHRH χορηγήθηκαν στο 83,9% των ασθενών κατά τη θεραπεία με ράδιο-223. Εν κατακλείδι, η PRAC συνέστησε να μην γίνεται συνδυασμός του ραδίου-223 με άλλες συστηματικές αντικαρκινικές θεραπείες πέραν των αναλόγων της LHRH.

Για τους περισσότερους από τους ασθενείς που υπέστησαν κάταγμα στη μελέτη ERA-223, αυτό προέκυψε αφού είχαν λάβει την τελευταία δόση του ραδίου-223. Συνεπώς, είναι πιθανόν ο κίνδυνος καταγμάτων με το ράδιο-223 να παραμένει και μετά την τελευταία ένεση, ενώ μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω σε ασθενείς που στη συνέχεια λαμβάνουν αμπιρατερόνη ή άλλα φάρμακα που μπορούν επίσης να προκαλέσουν οστεοπόρωση και κατάγματα. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα προς στήριξη σύστασης για μια περίοδο ανάπαυλας μεταξύ της τελευταίας ένεσης του ραδίου-223 και της αμπιρατερόνης, αν και σε κλινικές δοκιμές συνιστάται αυτήν την στιγμή περίοδο ανάπαυλας τεσσάρων εβδομάδων μεταξύ της χορήγησης ραδίου-223 και της επακόλουθης θεραπείας. Η PRAC συμφώνησε με την άποψη της SAG ότι επαρκείς περίοδοι ανάπαυλας, περιλαμβανομένων και των προηγούμενων θεραπειών, θα πρέπει να καθιερωθούν με βάση τη φαρμακοδυναμική και όχι μόνο τη φαρμακοκινητική. Ελλείψει κλινικών δεδομένων, η PRAC έκρινε ότι οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να επιτρέπουν ένα ελεύθερο θεραπευτικό διάστημα με βάση τους χρόνους ημιζώης απομάκρυνσης των ουσιών, διάρκειας τουλάχιστον 5 ημερών μετά τη χορήγηση αμπιρατερόνης και πριν από την έναρξη θεραπείας με ράδιο-223, και τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση του ραδίου-223 και πριν από τη χορήγηση επακόλουθης συστηματικής αντικαρκινικής θεραπείας.

Ο ορισμός των ηπίως συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων έχει εξελιχθεί αφότου διενεργήθηκε η μελέτη ALSYMPCA. Ωστόσο, δεδομένου ότι υπάρχουν σημαντικές ανησυχίες αναφορικά με τη συνολική επιβίωση και τον κίνδυνο καταγμάτων σε ασυμπτωματικούς ασθενείς από τη μελέτη ERA-223 και δεν υπάρχουν ουσιαστικά δεδομένα από τη μελέτη ALSYMPCA ή από άλλες μελέτες που να υποδεικνύουν κάποιο όφελος

του ραδίου-223 σε αυτούς τους ασθενείς, το Xofigo δεν εγκρίνεται για τον συγκεκριμένο υποπληθυσμό και η σχέση οφέλους-κινδύνου θεωρείται αρνητική. Επισημαίνεται ότι ορισμένοι κλινικοί ιατροί ενδέχεται, ωστόσο, να κρίνουν σκόπιμη την παρεκβολή των αποτελεσμάτων της μελέτης ALSYMPCA σε ορισμένους ασυμπτωματικούς ασθενείς με οστικές μεταστάσεις (Διάσκεψη Συναινεσης St. Gallen για τον Προχωρημένο Καρκίνο του Προστάτη [St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference, APCCC] του 2015). Συνεπώς, η PRAC συνέστησε τη συμπερίληψη προειδοποίησης στις πληροφορίες προϊόντος, η οποία να επισημαίνει ότι η χρήση του Xofigo δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Όπως ήδη επισημάνθηκε, οι ασθενείς με λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις είχαν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων σε αμφότερες τις μελέτες ERA-223 και ALSYMPCA. Περαιτέρω, στη μελέτη ALSYMPCA δεν κατέστη δυνατό να καταδειχθεί στατιστικά σημαντικό όφελος της θεραπείας στη συνολική επιβίωση υποομάδων ασθενών με λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις (αναλογία κινδύνου για το ράδιο-223 έναντι του εικονικού φαρμάκου 0,901, 95% ΔΕ [0,553 - 1,466]). Επιπρόσθετα, όπως επισημάνθηκε κατά την αρχική χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στη μελέτη ALSYMPCA καταδείχθηκε καλύτερη επίδραση του ραδίου-223 στους ασθενείς με συνολική τιμή ALP ≥ 220 U/L και, ως εκ τούτου, στους ασθενείς με υψηλή οστεοβλαστική δραστηριότητα και, κατά πάσα πιθανότητα, με μεγαλύτερη έκταση της νόσου. Στατιστικά σημαντικό όφελος συνολικής επιβίωσης της θεραπείας δεν καταδείχθηκε ούτε στην υποομάδα των ασθενών με συνολική τιμή ALP < 220 U/L κατά την έναρξη (αναλογία κινδύνου 0,823, 95% ΔΕ [0,633 - 1,068], $p=0,142$). Ενδιάμεσα δεδομένα από μια μελέτη παρατήρησης έδειξαν ότι, μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποίησαν ράδιο-223 έπειτα από τουλάχιστον δύο γραμμές θεραπείας, το 12% είχε < 6 οστικές μεταστάσεις, ενώ η μέση τιμή ALP της συγκεκριμένης ομάδας ήταν χαμηλότερη απ' ό,τι εκείνη του πληθυσμού της μελέτης ALSYMPCA (167 U/L σε σύγκριση με 211 U/L). Ως εκ τούτου, επισημάνθηκε ότι η περιορισμένη ένδειξη δεν αποκλείει με σαφήνεια τη θεραπεία ασθενών με χαμηλό επίπεδο οστεοβλαστικών μεταστάσεων. Λαμβανομένης υπόψη αυτής της πιθανότητας και δεδομένου του κινδύνου καταγματος που προσδιορίστηκε πρόσφατα, του μηχανισμού δράσης του ραδίου-223 και της χαμηλότερης αναμενόμενης αποτελεσματικότητας, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ράδιο-223 δεν συνιστάται στους ασθενείς με χαμηλού επιπέδου οστεοβλαστικές μεταστάσεις.

Ορισμένοι εμπειρογνώμονες της SAG ήταν της άποψης ότι το ράδιο-223 θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμη επιλογή ως μονοθεραπεία μόνο σε ασθενείς με έντονα συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις. Στη μελέτη ALSYMPCA, το ράδιο-223 παρέτεινε σημαντικά τη συνολική επιβίωση στην ομάδα των χρηστών μη οπιοειδών (αναλογία κινδύνου = 0,70, 95% ΔΕ [0,52-0,93], $p = 0,013$). Ωστόσο, υπήρχαν διαφορές κατά την έναρξη υπέρ του ραδίου-223. Καθώς η κατηγοριοποίηση για τη δριμύτητα του πόνου έχει εξελιχθεί αφότου διενεργήθηκε η μελέτη ALSYMPCA, υπάρχουν ορισμένες αβεβαιότητες για το εάν τα εξετασθέντα δεδομένα της μελέτης ALSYMPCA ορίζουν δεόντως τους ασθενείς που κατηγοριοποιούνται ως ηπίως συμπτωματικοί. Αν και υπάρχει επικάλυψη με τη μελέτη ERA-223 στον μελετούμενο πληθυσμό που ορίζεται ως ηπίως συμπτωματικός, διαφορές σε ό,τι αφορά την προηγούμενη χημειοθεραπεία και τον συνδυασμό θεραπείας κατά τη διάρκεια της μελέτης καθιστούν δύσκολη την παρεκβολή των αρνητικών αποτελεσμάτων της μελέτης ERA-223 στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Η PRAC έκρινε ότι στους ενήλικες με CRPC και ηπίως συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις, το όφελος της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά και να υπερτερεί των κινδύνων, δεδομένου ότι για να υπάρξει θεραπευτικό όφελος είναι πιθανό να απαιτείται υψηλή οστεοβλαστική δραστηριότητα.

Στη μελέτη ERA-223, η διάμεση συνολική επιβίωση μειώθηκε κατά 8,6 μήνες στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν 5 ή 6 δόσεις ραδίου-223, σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν 5 ή 6 δόσεις εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου καταγμάτων με το ράδιο-223 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρατηρήθηκε στην υποομάδα των ασθενών που έλαβαν ≥ 5 δόσεις, αλλά δεν υπήρξαν στατιστικές διαφορές στην υποομάδα που έλαβε λιγότερες δόσεις. Το μέγεθος του δείγματος σε αυτήν τη δεύτερη ομάδα ήταν, ωστόσο, μικρότερο. Η PRAC έκρινε ότι, μολονότι δεν αμφισβητείται η σχέση οφέλους-κινδύνου της τρέχουσας τεκμηριωμένης δοσολογίας, η υπόθεση ότι η δοσολογία αποτελεί έναν από τους παράγοντες που ενδέχεται να έχουν συντελέσει στην αύξηση του κινδύνου καταγμάτων και θνησιμότητας πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω.

Λαμβανομένων υπόψη των παραπάνω, η PRAC συνέστησε να επιβληθεί η διενέργεια μελέτης βιοκατανομής ως προϋπόθεση για την άδεια κυκλοφορίας του Xofigo προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η σχέση μεταξύ της έκτασης της νόσου, της δόσης και της κατανομής του ραδίου-223 στις οστικές μεταστάσεις έναντι των σημείων μειωμένης οστικής υγείας (π.χ. οστεοπόρωση) και έναντι της φυσιολογικής οστικής δομής.

Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση ότι το Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223) χρησιμοποιείται μόνο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανάλογο της LHRH για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με mCRPC, με συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και χωρίς γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις, η νόσος των οποίων εξελίχθηκε έπειτα από τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας για τον mCRPC (πέραν των αναλόγων της LHRH) ή οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι για καμία διαθέσιμη συστηματική θεραπεία του mCRPC και υπό την προϋπόθεση ότι θα γίνουν αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου κατάγματος. Επιπλέον, ως προϋπόθεση για την άδεια κυκλοφορίας, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ραδίου-223 πρέπει να χαρακτηριστούν περαιτέρω μέσω της διενέργειας μιας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης δοκιμής, μιας μη παρεμβατικής μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας και μιας μελέτης βιοκατανομής.

Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για το Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223).
- Η PRAC εξέτασε τις αναλύσεις των προκαταρκτικών δεδομένων της μελέτης ERA-223 που έδειξαν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και τάση για αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όταν η θεραπεία με ράδιο-223 συνδυάστηκε με θεραπεία με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη. Η PRAC εξέτασε επίσης όλα τα άλλα διαθέσιμα δεδομένα, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων από την κλινική μελέτη ALSYMPCA στα οποία στηρίχθηκε η αρχική άδεια κυκλοφορίας, σχετικά με τις πιθανές επιπτώσεις των αποτελεσμάτων της μελέτης ERA 223 στη σχέση οφέλους-κινδύνου του ραδίου 223 όσον αφορά την εγκεκριμένη ένδειξη. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη τις απόψεις που διατυπώθηκαν από την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα για την ογκολογία.
- Η PRAC επισήμανε ότι η χρήση του ραδίου-223 στη μελέτη ERA 223 έγινε σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη χημειοθεραπεία και βρίσκονταν στα πρώιμα στάδια της νόσου, παρόλο που, εν μέρει, υπάρχει επικάλυψη σε σχέση με το στάδιο που αφορά την εγκεκριμένη ένδειξη. Λαμβανομένων υπόψη όλων των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το ράδιο-223 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για πολλούς μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.
- Η PRAC έκρινε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης ERA-223 αύξησαν την αβεβαιότητα αναφορικά με το εύρος του οφέλους που διαπιστώθηκε στη μελέτη ALSYMPCA κατά την αρχική χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χαμηλότερο φορτίο νόσου, και αναφορικά με την πιθανότητα να προάγει το ράδιο-223 τη μη οστική εξέλιξη της νόσου. Ως εκ τούτου, η PRAC έκρινε ότι απαιτείται η λήψη μέτρων προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι αυτοί, συμπεριλαμβανομένης της αποτροπής της χρήσης του προϊόντος σε περιβάλλοντα παρόμοια με αυτό της μελέτης ERA-223.
- Κατά συνέπεια, η PRAC συνέστησε να περιοριστεί η ένδειξη του ραδίου-223 ώστε να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανάλογο ορμόνης εκλυτικής της ωχρινότροπου ορμόνης (LHRH) για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC), με συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και χωρίς γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις, οι οποίοι παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου έπειτα από τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας για τον mCRPC (πέραν των αναλόγων της LHRH) ή

οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι για καμία διαθέσιμη συστηματική θεραπεία του mCRPC. Η PRAC έκρινε περαιτέρω ότι το ράδιο-223 πρέπει να αντενδείκνυται σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη.

- Επιπλέον, λαμβανομένου υπόψη του αυξημένου κινδύνου καταγμάτων και της πιθανής αύξησης της θνησιμότητας, η PRAC εισηγείται να μη χρησιμοποιείται το ράδιο-223 σε ασθενείς που έχουν μόνο ασυμπτωματικές οστικές μεταστάσεις ή σε συνδυασμό με άλλες συστηματικές δραστικές αντικαρκινικές θεραπείες. Συνιστάται να υπάρχουν ελεύθερα θεραπείες διαστήματα πριν και μετά τη θεραπεία με ράδιο-223.
- Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου καταγμάτων, των αβεβαιοτήτων που διατυπώθηκαν και της απουσίας σημαντικών αποδεικτικών στοιχείων αναφορικά με το ότι τα οφέλη που παρατηρήθηκαν στη μελέτη ALSYMPCA ισχύουν για ασθενείς με χαμηλού επιπέδου οστεοβλαστικές μεταστάσεις, η PRAC εισηγείται το ράδιο-223 να μην χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς και να χρησιμοποιείται στους ασθενείς με ηπιώς συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις μόνο αν τα οφέλη αναμένεται να υπερτερούν των κινδύνων.
- Περαιτέρω, η PRAC έκρινε ότι, για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος καταγμάτων, οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να αξιολογούν την κατάσταση των οστών και τον αρχικό κίνδυνο κατάγματος για όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη θεραπείας με ράδιο-223 και να παρακολουθούν τους ασθενείς για τουλάχιστον 24 μήνες. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χρήσης διφωσφονικών αλάτων ή δενοσομάμπης. Στους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο καταγμάτων, η θεραπεία με ράδιο-223 πρέπει να ξεκινά μόνο αν θεωρείται ότι τα αναμενόμενα οφέλη υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με τη θεραπεία.
- Τέλος, η PRAC εισηγήθηκε ως όρο για την άδεια κυκλοφορίας του Xofigo την επιβολή διενέργειας τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής μελέτης, μιας μη παρεμβατικής μετεγκριτικής μελέτης ασφάλειας και μιας μελέτης βιοκατανομής, προκειμένου να χαρακτηριστούν περαιτέρω η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ραδίου-223, συμπεριλαμβανομένων των μηχανισμών που ευθύνονται για τον αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων και του πιθανού κινδύνου αυξημένης θνησιμότητας που αναφέρθηκε στη μελέτη ERA-223.

Με βάση τα παραπάνω, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223) παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνηθέντων όρων στην άδεια κυκλοφορίας και λαμβανομένων υπόψη των τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος που συμφωνήθηκαν.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας του Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223).

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Γενικό πόρισμα

Κατά συνέπεια, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου για το Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223) παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και των όρων που περιγράφονται παραπάνω.

Συνεπώς, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για το Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223).