

Liite IV
Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Xofigoa (radium-RA-223-dikloridi) arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa (ERA 223 [1]) potilailla, joilla oli oireeton tai vähäoireinen eturauhassyöpä. Tutkimuksen alustavien raakatietojen analysointi osoitti, että hoidon aikana luunmurtumien ja kuolemien ilmaantuvuus lisääntyi hoitoryhmässä (potilailla, jotka saivat radium-223-dikloridia yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa) verrattuna lumeryhmään (potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa).

Koska kliinisen ERA-223-tutkimuksen havainnot olivat merkittäviä, niiden lisäksi katsottiin tarpeelliseksi tarkastella perusteellisesti kaikkia radium-223-dikloridista saatavissa olevia tietoja, jotta voitaisiin arvioida tietojen mahdollista vaikutusta Xofigon riski-hyötysuhteeseen hyväksytyssä käyttöaiheessa eli kastreatioresistentin eturauhassyövän hoidossa aikuisilla, joilla on oireilevia luustometastaaseja mutta ei tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja.

Euroopan komissio pyysi 30. marraskuuta 2017 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla virastolta lausuntoa siitä, pitäisikö Xofigon (radium-RA-223-dikloridi) myyntilupa säilyttää, pitäisikö sitä muuttaa tai pitäisikö se peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Xofigo (radium-223-dikloridi) on keskitetysti hyväksytty valmiste, joka on tarkoitettu kastreatioresistentin eturauhassyövän hoitoon aikuisilla, joilla on oireilevia luustometastaaseja mutta ei tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja.

PRAC tarkasteli satunnaistetun, lumekontrolloidun vaiheen III monikeskustutkimuksen (15396/ERA-223) välianalyysijä. Tutkimukseen osallistui oireetonta tai vähäoireista kastreatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavia potilaita, joilla oli luustometastaaseja ja jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa. PRAC tarkasteli myös tietoja vaiheen III kliinisestä avaintutkimuksesta (ALSYMPCA, 15245/BC1-06), joka tuki myyntiluvan myöntämistä Xofigolle, sekä tietoja muista päättyneistä ja käynnissä olevista tutkimuksista, joiden tiedot ovat tulleet saataville myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Radium-223:n kliininen teho hyväksytyssä käyttöaiheessa määritettiin alkuperäisessä myyntilupahakemuksessa arvioimalla tietoja yhdestä avaintutkimuksesta (ALSYMPCA), jossa kokonaiselossaoloaika piteni ja oireilevat luustotapahtumat viivästyivät. Kun myyntilupa myönnettiin, radium-223:een liittyviä haittavaikutuksia pidettiin kliinisen avaintutkimuksen tietojen perusteella hallittavina sekä lievempinä kuin kohderyhmässä myös käytettäviin solunsalpaajiin liittyviä haittavaikutuksia.

PRAC totesi, että ERA-223-tutkimukseen kuului kastreatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavia aikuisia potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa, joilla ei ollut tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja ja joista 46 prosentilla oli vähäoireisia luustometastaaseja. Nämä ominaisuudet vastaavat hyväksyttyä käyttöaihetta. Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei voida osoittaa, että ERA-223-tutkimuksessa ilmenneet kielteiset tulokset johtuisivat mekanismista, joka liittyy nimenomaan abirateroniasetaatin samanaikaiseen käyttöön prednisonin tai prednisolonin kanssa. Siksi PRAC katsoi onkologian tieteellisen neuvon-antavan ryhmän kokouksen tavoin, että nämä löydökset ovat oleellisia hyväksytyn käyttöaiheen kannalta.

Tarkasteltuaan kaikkia kliinisistä tutkimuksista, ei-kliinisistä tutkimuksista ja kirjallisuudesta saatavia tietoja PRAC totesi, että radium-223:n käyttöön liittyy hyväksytyssä käyttöaiheessa suurentunut murtumien riski hoidon aikana ja sen jälkeen. Tieteellinen neuvon-antava ryhmä oli samaa mieltä. Riskin

¹ Tutkimus 15396 (ERA-223); NCT02043678; vaiheen III satunnaistettu lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus, joka koski radium-223-dikloridin käyttöä yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa oireettoman tai vähäoireisen eturauhassyövän hoidossa potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin kemoterapiaa ja joilla oli lähinnä luustoon levinnyt kastreatioresistentti eturauhassyöpä.

suuruusluokka ei kuitenkaan ole täysin selvillä, sillä kuten tieteellinen neuvoa-antava ryhmä totesi, kaikissa käytettävissä olevissa tutkimuksissa havaittiin murtumatietojen keräämiseen liittyviä merkittäviä puutteita, kuten murtumariskin järjestelmällisen seurannan puute ja luuston terveyden intensiivisen seurannan puute. Pitää tosin paikkansa, että ERA-223-tutkimuksessa kaikki murtumat piti ilmoittaa pidemmältä aikajaksolta kuin ALSYMPCA-tutkimuksessa ja että luustokuvaus tai tietokonetomografiatutkimus (TT) tehtiin hoitovaiheessa.

ERA-223-tutkimuksen alaryhmäanalyysit viittaavat siihen, että bisfosfonaattien ja denosumabin (luuston terveyttä edistäviä aineita) käyttö vähensi tapahtumavapaan elinajan oireilevien luustotapahtumien riskiä ja etenkin oireilevia patologisia murtumia. Riskin pieneneminen oli ilmeisempää radium-223-ryhmässä. Näiden lääkkeiden käyttö pienensi myös kaikkien murtumien riskiä kummassakin hoitoryhmässä, mutta riski säilyi silti suurempana radium-223-ryhmässä kuin lumeryhmässä. Tutkimusten ALSYMPCA ja ERA-223 murtumia koskevien stratifioitujen Coxin mallien ja logististen regressiomallien tulokset ovat suhteellisen yhteneväisiä, mikä viittaa siihen, että luuston terveyttä edistävät aineet liittyvät vahvasti murtumariskin pienenemiseen sekä aikaan ensimmäiseen murtumaan radium-223-ryhmässä ja ERA-223-tutkimuksen lumeryhmässä, mutta ei ALSYMPCA-tutkimuksen lumeryhmässä. Tämä viittaa siihen, että näiden lääkkeiden käyttö voi minimoida radium-223:een liittyvän murtumariskin myös silloin, kun sitä käytetään ainoana systeemisenä syöpähoitona.

Saatavilla olevissa kuvannustiedoissa yleisin murtumatyyppi ovat osteoporoottiset murtumat, ja lähes kaikilla potilailla, joilla tällaisia murtumia ilmeni, oli osteoporoosi lähtötilanteessa. Huolestuttava havainto oli, että valtaosa murtumista ilmeni metastaasien ulkopuolella. Tämä viittaa radium-223:n merkittävään kohteen ulkopuoliseen vaikutukseen ERA-223-tutkimuksessa. Biojakaumatutkimuksen tiedot osoittivat, että useimmissa tapauksissa radium-223:n kohteen ulkopuoliset yliannosalueet (hot spot) vastasivat satelliitteja, mutta ne saattavat vastata myös hyvänlaatuista sairautta, kuten esimerkiksi rappeuttavia luustosairauksia. Xofigon uskotaan kertyvän kohtiin, joissa luun vaihdunta on suurta, kuten kohtiin, joissa esiintyy rappeuttavaa luustosairautta (osteoporoosia) tai joissa on äskettäin ollut (mikro)murtuma, mikä lisää murtumariskiä. Tutkimuksen ERA-223 monimuuttuja-analyyseissä osteoporoosihistorialla ja etäpesäkkeiden pienellä määrällä lähtötilanteessa (< 6 vs. ≥ 6) oli merkittävä yhteys suurentuneeseen murtumariskiin radium-223-ryhmässä, mutta ei lumeryhmässä. Lisäksi ERA-223-tutkimuksen potilailla, joilla oli alle kuusi luustometastaasia lähtötilanteessa, oli enemmän murtumia ja lyhyempi aika ensimmäiseen murtumaan kuin potilailla, joilla oli vähintään kuusi luustometastaasia. Tämä saattaa selittyä osittain sillä, että aiemman androgeenideprivaatiohoidon kesto vaihteli lähtötilanteessa. ALSYMPCA-tutkimuksessa murtumien esiintymistiheys potilailla, joilla oli alle kuusi luustometastaasia, oli keskimäärin kaksi kertaa suurempi kuin lumeryhmän potilailla. Monimuuttuja-analyyseissä murtumariski suureni yleensä potilailla, joilla oli alle kuusi luustometastaasia, verrattuna potilaisiin, joilla oli vähintään kuusi luustometastaasia radium-223-ryhmässä. Osteoporoosihistoria ja lähtötilanteessa vähemmän laajalle levinnyt sairaus näyttävät olevan keskeisiä tekijöitä, jotka vaikuttavat murtumien ilmenemiseen ja aikaan ensimmäiseen murtumaan radium-223-ryhmässä potilailla, joilla on osteoporoosihistoria ja alle kuusi luustometastaasia, mihin liittyy suurentunut murtumariski *post-hoc*-analyyseissä.

Näiden havaintojen perusteella PRAC katsoi, että luuston tila on arvioitava ennen radium-223-hoidon aloittamista esimerkiksi gammakuvauksen ja luun mineraalitiheysmittauksen avulla. Lisäksi on arvioitava potilaiden murtumariski lähtötilanteessa tunnettujen riskitekijöiden ja määritettyjen tekijöiden (esim. osteoporoosi, alle kuusi luustometastaasia, murtumariskiä lisäävä lääkitys sekä alhainen painoindeksi) perusteella. Muut tekijät, kuten steroidien samanaikainen käyttö, voivat lisätä murtumariskiä entisestään. Koska on olemassa riski siitä, että murtumat havaitaan viiveellä, luuston tilaa ja murtumariskiä on seurattava tarkasti vähintään 24 kuukautta hoidon aloittamisen jälkeen. Lisäksi ennen Xofigo-hoidon aloittamista tai sen jatkamista on harkittava ennalta ehkäiseviä toimia, kuten bisfosfonaattien tai denosumabin käyttöä. Jos potilaalla on suuri murtumariski lähtötilanteessa, on harkittava tarkoin, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin potilaalle koituva riski.

PRAC totesi, että ERA-223-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, jotka kuolivat ilman taudin leviämistä luustoon (sairaus eteni esim. imusolmukkeisiin tai maksaan), oli radium-22-ryhmässä (14,5 %, 57/392)

merkittävästi suurempi kuin lumeryhmässä (7,4 %, 29/394). Perusjoukossa havaittiin myös, että radiologisen etenemisen riski muualle kuin luustoon oli radium-223-ryhmässä suurempi kuin lumeryhmässä (riskisuhde 1,376, 95 %:n luottamusväli [0,972, 1,948], $p = 0,07$). Tämä herättää huolta siitä, että radium-223 edistää sisäelinten ja imusolmuke-etäpesäkkeiden muodostumista. Vastaava suuntaus havaittiin ALSYMPCA-tutkimuksessa, jossa eturauhassyövän vuoksi kuolleiden potilaiden joukossa eturauhassyöpään liittyvien muualle kuin luustoon syntyneiden etäpesäkkeiden aiheuttamat kuolemat olivat yleisempiä radium-223-ryhmässä (38,1 %) kuin lumeryhmässä (27,3 %). PRAC pani merkille alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä esitetyt huolenaiheet siitä, että muuhun kuin eturauhassyöpään liittyviä kuolemia oli radium-223-ryhmässä vähemmän kuin lumeryhmässä, mikä saattaa viitata siihen, että potilaiden terveydentilat olivat epätasapainossa radium-223-ryhmän hyväksi. Muita esitettyjä huolenaiheita ovat se, että suoraa kasvaimen kasvua ehkäisevää vaikutusta ei ole osoitettu, sekä lääkkeiden, kuten bisfosfonaattien, yhteiskäytön mahdolliset vaikutukset. Joistakin tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän asiantuntijoista poiketen PRAC katsoi, että ERA-223-tutkimuksen tulokset eivät vähentäneet ALSYMPCA-tutkimuksessa tehdyn havainnon validiutta. Kyseinen havainto koski kokonaisuudessaan pitenemistä radium-223-ryhmässä lumeryhmään verrattuna. PRAC totesi, että kokonaisuudessaan aika pysyi pidempänä, kun merkittävät sekoittavat tekijät oli huomioitu. Vaikka suoraa kasvaimen kasvua ehkäisevää vaikutusta ei ole osoitettu, kuten myyntiluvan myöntämisen yhteydessä todettiin, muut päätetapahtumat tukivat radium-223:n hyödyllisyyttä. Harvemmillä potilailla radium-223-ryhmässä oli luustoon liittyviä tapahtumia, ja aika ensimmäiseen luustotapahtumaan oli kliinisesti merkittävästi pidempi. Ero oli kuusi kuukautta. Kaikki luustotapahtumien yhdistetyn päätetapahtuman osa-alueet liittyivät kliinisesti merkittäviin seikkoihin, ja kolmessa yhdistetyn päätetapahtuman neljästä parametrasta radium-223 oli johdonmukaisesti parempi. Vallitseva komponentti oli ulkoinen sädehoito.

Suurentunutta kuolleisuutta koskevan suuntauksen ekstrapoloimiseen ERA-223-tutkimuksesta ALSYMPCA-tutkimukseen liittyy rajoituksia ja ERA-223-tutkimuksessa havaittuja kielteisiä tuloksia on vaikea sovittaa yhteen ALSYMPCA-tutkimuksen myönteisten tulosten kanssa, kun otetaan huomioon, että ERA-223-tutkimuksen potilaiden metastaattinen kastroaatioresistentti eturauhassyöpä ei ollut edennyt yhtä pitkälle. Käytettävissä olevat tiedot herättävät kuitenkin huolta radium-223:n käytöstä oireilevien potilaiden varhaisvaiheen hoidossa.

ALSYMPCA-tutkimuksen potilaat olivat saaneet aiemmin dosetakselia tai dosetakseli ei soveltunut heille, he eivät halunneet dosetakselihoitoa tai dosetakseli ei ollut jostakin muusta syystä käytettävissä. Niinpä potilasryhmä, joka ei ollut aiemmin saanut kemoterapiaa, ei ollut täsmällisesti määritetty ALSYMPCA-tutkimuksessa, ja laajuus ja ominaisuudet eri alaryhmissä eivät ole tiedossa. ERA-223-tutkimukseen puolestaan osallistui pelkästään potilaita, jotka eivät olleet aiemmin saaneet kemoterapiaa. Tämä lisää huolta aiemmin kemoterapiaa saamattomien metastaattista eturauhassyöpää sairastavien potilaiden hoidosta radium-223:lla. Radium-223:n hyväksymisen jälkeen aiemmin kemoterapiaa saamattomien ja aiemmin dosetakselihoitoa saaneiden eturauhassyöpäpotilaiden hoitoon on hyväksytty abirateroni ja entsalutamidi. Hyväksyntä perustuu luotettaviin tietoihin, jotka osoittavat kokonaisuudessaan pitenevän. Kemoterapia sekä jossain määrin myös abirateroni- ja entsalutamidihoito voidaan kohdistaa imusolmukkeiden ja sisäelinten etäpesäkkeisiin. Radium-223:n vaikutustapa rajoittuu luustoon, ja merkittäväällä osuudella kastroaatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavista miehistä on pehmytkudoksiin (imusolmukkeisiin ja/tai sisäelimiin) kohdistuva sairaus, eikä kaikkia sairauksia välttämättä havaita ennen hoidon aloittamista. Lisäksi mediaani alkalisen fosfaatin arvo (AFOS, likimääräinen osteoblastisen aktiivisuuden mitta) oli ALSYMPCA-tutkimuksen potilailla suhteellisen korkea, 211 U/l. Esimerkiksi mediaani AFOS-arvo oli merkittävästi pienempi vaiheen III tutkimuksessa, jossa tutkittiin entsalutamidihoidon hyötyä dosetakselihoitoa saaneilla potilailla (115 U/l) tai abirateronihoidon hyötyä aiemmin kemoterapiaa saamattomilla potilailla (91 U/l). Tästä syystä muut potilasryhmät, kuten dosetakselihoitoa saaneet potilaat, eivät välttämättä automaattisesti vastaa ALSYMPCA-tutkimukseen osallistuneita potilaita sairauden laajuuden osalta.

PRAC katsoi, että Xofigoa pitäisi käyttää ainoastaan yksilääkehoitona tai yhdessä luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogin kanssa sellaisten aikuisten potilaiden hoitoon, joilla on metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja oireiluvia luustometastaaseja mutta ei tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja, kun sairaus etenee potilaan saatua vähintään kahta aiempaa metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän systeemistä hoitoa (lukuun ottamatta LHRH-analogeja) tai kun mikään muu käytettävissä oleva metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän systeeminen hoito ei sovellu potilaalle. Osa tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän asiantuntijoista tuki tätä näkemystä jossain määrin. He pitivät radium-223:a hyödyllisenä viimeisenä hoitovaihtoehtona, kun muita käytettävissä olevia hoitoja ei pidetä suositeltavina, ja suosittelivat satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen tekemistä potilailla, joiden sairaus etenee metastaattisen sairauden vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen. PRAC ei kuitenkaan puoltanut radium-223:n käytön rajoittamista kolmannen hoitolinjan jälkeen, sillä myöhäisempiin kemoterapian hoitolinjoihin liittyy tunnettuja turvallisuushuolia eikä hoitojen sekvensoinnista ole paljon tietoa tässä potilasryhmässä. Lisäksi useat julkaistut tutkimukset viittaavat abirateronin ja entsalutamidin tai dosetakselin ristiresistenssiin abirateronihoidon jälkeen.

Vaikka valtaosa ALSYMPCA-tutkimuksen potilaista oli saanut aiemmin dosetakselihoitoa, tietoja ei ole radium-223:n käytöstä myöhempien hoitojen jälkeen. Lisäksi näiden kahden loppuun saatetun satunnaistetun tutkimuksen tulokset eivät ole yhtenevät kokonaisuudessaan kannalta. Siksi PRAC suositteli tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän joidenkin asiantuntijoiden neuvon mukaisesti, että Xofigon myyntiluvan ehdoksi asetetaan satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jolla saadaan lisätietoa turvallisuudesta ja tehosta ja varsinkin murtumariskistä sekä sisäelinten ja imusolmukkeiden etäpesäkkeiden muodostumisen riskistä rajoitetussa käyttöaiheessa. Jotta lisätietoa turvallisuudesta saadaan pikaisesti, PRAC suositteli tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän neuvosta ei-interventionaalista hyväksymisen jälkeistä turvallisuustutkimusta.

Tietoaineisto on kehittynyt tämän käsittelyn aikana, ja ERA-223-tutkimuksen välianalyysissä väliaikaisten toimenpiteiden yhteydessä havaittu tilastollisesti merkitsevä poikkeama kuolleisuudessa (riskisuhde 1,347, 95 %:n luottamusväli [1,047, 1,732] $p = 0,02$) ei ollut enää tilastollisesti merkitsevä, kun tietokanta lukittiin 8. kesäkuuta 2018 (riskisuhde 1,195, 95 %:n luottamusväli [0,950, 1,505] $p = 0,128$). Kyseinen suuntaus on silti huolestuttava. Lisäksi noin kolminkertaisella määrällä radium-223-ryhmän potilaita oli murtumia lumeryhmän potilaisiin verrattuna. Abirateronin tiedetään lisäävän murtumariskiä samoin kuin prednisonin tai prednisolonin, eikä näiden kolmen aineen yhdistelmän synergistä vaikutusta voida sulkea pois. Havainnoivien tietojen mukaan radium-223:a käytetään käytännön hoitotyössä yhdessä abirateronin kanssa (16 % havainnoivan REASSURE-tutkimuksen välitietojen mukaan). PRAC katsoi, että väliaikaisten toimenpiteiden yhteydessä käyttöön otettu vasta-aihe, joka koskee radium-223:n käyttöä yhdessä abirateronin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa, on säilytettävä.

Vaikka abirateroni saattaa mekaanisesti heikentää luuston terveyttä enemmän kuin androgeenireseptorin antagonistit, kun huomioidaan tämän lääkeluokan tunnetut farmakologiset vaikutukset luustoon, murtumariski saattaa suurentua myös silloin, kun näihin lääkevalmisteisiin yhdistetään radium-223. Lisäksi REASSURE-tutkimuksen välitiedot viittaavat samanaikaiseen käyttöön entsalutamidin kanssa (22 %). Koska kemoterapian, joka on hyväksytty metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoitoon, ja prednisonin tai prednisolonin yhdistelmän tiedetään myös vaikuttavan haitallisesti luustoon, riskin suurenemisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Vaikka pieni osuus potilaista sai ensimmäisen sukupolven antiandrogeenia radium-223-hoitovaiheessa ALSYMPCA-tutkimuksessa, saatavilla ei ole tietoja, jotka osoittaisivat radium-223:n turvallisuuden ja tehon yhdessä muiden syöpähoitojen kuin LHRH-analogien kanssa. PRAC otti huomioon tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän huolenaiheet, joiden mukaan yhdistämistä muihin tehokkaisiin hoitoihin (kemoterapia mukaan lukien) sekä radium-223:n yhdistämistä muiden syöpähoitojen kanssa pitäisi välttää, ellei yhdistelmän hyötyjä ja riskejä voida määrittää. LHRH-analogit voivat myös vaikuttaa haitallisesti luustoon vähentämällä luun kivinäisäinetiheyttä, mutta LHRH on kuitenkin osa metastaattisen eturauhassyövän parhaana pidettyä hoitomallia. Siksi on erittäin tärkeää, että testosteronitasot pysyvät kastroatitiasolla metastaattista

kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla potilailla. ALSYMPCA-tutkimuksessa 83,9 prosentille potilaista annettiin LHRH-analogeja radium-223-hoidon aikana. PRAC suositteli välttämään radium-223:n yhdistämistä muihin systeemisiin syöpähoitoihin kuin LHRH-analogeihin.

Useimmilla potilailla, jotka saivat murtuman ERA-223-tutkimuksessa, murtuma tapahtui viimeisen radium-223-annoksen jälkeen. Siksi on todennäköistä, että radium-223:n aiheuttama murtumariski säilyy viimeisen injektion jälkeen ja voi kasvaa entisestään potilailla, jotka saavat sen jälkeen abirateronia tai muita lääkkeitä, jotka saattavat myös aiheuttaa osteoporoosia ja murtumia. Saatavissa ei ole kliinisiä tietoja, jotka tukevat lääkityskatkoa radium-223:n viimeisen injektion ja abirateronin aloittamisen välillä, mutta kliinisissä kokeissa suositellaan nykyään neljän viikon lääkityskatkoa radium-223:n ja seuraavan hoidon välillä. PRAC yhtyi tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän kantaan siitä, että riittävät lääkityskatkot, aiemmat hoidot mukaan lukien, on määritettävä farmakodynamiikan eikä pelkän farmokokinetiikan perusteella. Koska kliinisiä tietoja ei ole, PRAC katsoi, että terveydenhuollon ammattilaisia on neuvottava pitämään hoidoton jakso, jonka kesto määräytyy eliminaatiopuoliintumisajan perusteella tai joka on vähintään 5 vuorokautta abirateronin jälkeen ennen radium-223-hoidon aloittamista tai vähintään 30 vuorokautta viimeisen radium-223-annoksen jälkeen ennen myöhemmän systeemisen syöpähoidon aloittamista.

Vähäoireisten luustometastaasien määritelmä on muuttunut ALSYMPCA-tutkimuksen jälkeen. Koska kokonaiselossaoloaika ja murtumariski ovat kuitenkin merkittäviä huolenaiheita ERA-223-tutkimuksen oireettomilla potilailla eikä ALSYMPCA-tutkimuksesta tai muista tutkimuksista ole saatu oleellisia tietoja, jotka viittaisivat siihen, että radium-223:sta on hyötyä kyseisille potilaille, Xofigon käyttö ei ole hyväksytty tässä alaryhmässä ja riski-hyötysuhdetta pidetään kielteisenä. Osa lääkäreistä saattaa silti katsoa, että ALSYMPCA-tulokset voidaan ekstrapoloida tiettyihin oireettomiin potilaisiin, joilla on luustometastaaseja (St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) vuonna 2015). Siksi PRAC suositteli, että valmistetietoihin lisätään varoitus, jossa painotetaan, että Xofigoa ei suositella kyseiselle potilasryhmälle.

Kuten edellä on todettu, potilailla, joilla oli alle kuusi luustometastaasia, oli suurentunut murtumariski sekä ERA-223- että ALSYMPCA-tutkimuksessa. Lisäksi ALSYMPCA-tutkimuksessa ei voitu osoittaa hoidon pidentävän kokonaiselossaoloaikaa tilastollisesti merkitsevästi alaryhmissä, joissa potilailla oli alle kuusi luustometastaasia (riskisuhde radium-223 vs. lumelääke 0,901; 95 %:n luottamusväli [0,553–1,466]). Kuten alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä todettiin, ALSYMPCA-tutkimuksessa radium-223:n teho oli osoitetusti parempi potilailla, joiden kokonais-AFOS oli ≥ 220 U/l eli toisin sanoen potilailla, joilla osteoplastinen aktiivisuus oli suurta ja sairauden laajuus todennäköisesti suuri. Hoidon ei voitu osoittaa pidentävän kokonaiselossaoloaikaa tilastollisesti merkitsevästi myöskään alaryhmässä, jossa potilaiden kokonais-AFOS oli lähtötilanteessa < 220 U/l (riskisuhde 0,823, 95 %:n luottamusväli [0,633–1,068], $p = 0,142$). Havainnoivan tutkimuksen välitiedot osoittivat, että 12 prosentilla potilaista, jotka käyttivät radium-223:a vähintään kahden hoidon jälkeen, oli < 6 luustometastaasia, ja että mediaani AFOS-arvo oli tässä ryhmässä pienempi (167 U/l) kuin ALSYMPCA-potilailla (211 U/l). Siksi katsottiin, että rajoitettu käyttöaihe ei selkeästi sulje pois sellaisten potilaiden hoitoa, joilla on vähäinen määrä osteoplastisia luustometastaaseja. Kun tätä mahdollisuutta tarkastellaan äskettäin tunnistetun murtumariskin, radium-223:n vaikutusmekanismin ja odotetun alhaisen tehon valossa, PRAC katsoi, että radium-223:n käyttöä ei suositella potilailla, joilla on vähäinen määrä osteoplastisia luustometastaaseja.

Osa tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän asiantuntijoista oli sitä mieltä, että radium-223 voisi olla hyödyllinen vain yksilääkehoitona potilailla, joilla on erittäin oireilevia luustometastaaseja. ALSYMPCA-tutkimuksessa radium-223 pidentäjä merkittävästi kokonaiselossaoloaikaa ryhmässä, johon kuuluvat potilaat eivät käyttäneet opioideja (riskisuhde 0,70, 95 %:n luottamusväli [0,52–0,93], $p = 0,013$), mutta lähtötilanteessa oli eroja radium-223:n hyväksi. Koska kivun voimakkuuden luokittelu on muuttunut ALSYMPCA-tutkimuksen jälkeen, on hieman epävarmaa, onko vähäoireiset potilaat määritetty riittävällä tavalla tarkastelluissa ALSYMPCA-tiedoissa. Vaikka kyseiset potilaat vastaavat osittain ERA-223-tutkimuksessa vähäoireisiksi määriteltyä potilasryhmää, erot aiemmassa kemoterapiassa ja hoitoyhdistelmässä tutkimuksen aikana vaikeuttavat ERA-223-tutkimuksen kielteisten tulosten

ekstrapolointia hyväksytyyn potilasryhmään. PRAC katsoi, että on arvioitava huolellisesti, ovatko hoidon hyödyt suuremmat kuin riski kastraatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavilla aikuisilla, joilla on vähäoireisia luustometastaaseja, kun hoidon hyödyllisyys todennäköisesti edellyttää suurta osteoblastista aktiivisuutta.

ERA-223-tutkimuksessa mediaani kokonaiselossaoloaika lyheni 8,6 kuukaudella potilailla, jotka saivat viisi tai kuusi radium-223-annosta, verrattuna potilaisiin, jotka saivat viisi tai kuusi annosta lumelääkettä. Lisäksi radium-223:n havaittiin suurentavan murtumariskiä tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin lumelääke alaryhmässä, jonka potilaat saivat vähintään viisi annosta, mutta tilastollisia eroja ei ollut alaryhmässä, joka sai vähemmän annoksia. Tosin jälkimmäisen ryhmän otoskoko oli paljon pienempi. PRAC katsoi, että vaikka nykyisen annostuksen riski-hyötysuhde ei ole kyseenalainen, on syytä tutkia tarkemmin hypoteesia, jonka mukaan annostus on yksi murtumariskin ja kuolleisuuden suurenemiseen mahdollisesti vaikuttaneista tekijöistä.

Edellä mainittujen seikkojen vuoksi PRAC suositteli biojakaumatutkimuksen tekemistä Xofigon myyntiluvan ehdoksi, jotta saadaan lisätietoja korrelaatiosta sairauden laajuuden, annoksen ja sen välillä, miten radium-223:n jakautuu luustometastaaseissa sekä kohdissa, joissa luuston terveys on heikentynyt (esim. osteoporoosi) ja joissa luun rakenne on normaali.

PRAC katsoi, että riski-hyötysuhde säilyy myönteisenä, jos Xofigoa (radium-RA-223-dikloridi) käytetään ainoastaan yksilääkehoitona tai yhdessä LHRH-analogin kanssa sellaisten aikuisten potilaiden hoitoon, joilla on metastaattinen kastraatioresistentti eturauhassyöpä ja oireilevia luustometastaaseja mutta ei tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja, kun sairaus etenee potilaan saatua vähintään kahta aiempaa metastaattisen kastraatioresistentin eturauhassyövän systeemistä hoitoa (lukuun ottamatta LHRH-analogeja) tai kun mikään muu käytettävissä oleva metastaattisen kastraatioresistentin eturauhassyövän systeeminen hoito ei sovellu potilaalle. Valmistetietoihin on lisäksi tehtävä muutokset, joilla minimoidaan murtumariski. Lisäksi myyntiluvan ehtona on, että radium-223:n tehoa ja turvallisuutta on tutkittava lisää satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa, ei-interventionaalisessa hyväksymisen jälkeisessä turvallisuustutkimuksessa ja biojakaumatutkimuksessa.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Xofigoa (radium-RA-223-dikloridi).
- PRAC tarkasteli tutkimuksen ERA-223 tietojen alustavia analyysejä, jotka osoittivat, että radium-223-hoito lisää murtumien ja kuolleisuuden riskiä verrattuna lumehoitoon, kun hoitoon yhdistettiin abirateroniasetaatti- ja prednisoni- tai prednisolonihoito. PRAC tarkasteli muitakin saatavilla olevia tietoja, kuten alkuperäistä myyntilupahakemusta tukevan kliinisen ALSYMPCA-tutkimuksen tietoja, suhteessa ERA-223-tutkimuksen tulosten mahdolliseen vaikutukseen radium-223-dikloridin riski-hyötysuhteeseen hyväksytyssä käyttöaiheessa. PRAC otti myös huomioon onkologian tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän esittämät näkemykset.
- PRAC totesi, että ERA-223-tutkimuksessa radium-223:a käytettiin aiemmin kemoterapiaa saamattomilla potilailla sairauden varhaisissa vaiheissa, joskin käyttö oli kuitenkin osittain päällekkäistä hyväksytyyn käyttöaiheeseen kanssa. Tarkasteltuaan kaikkia saatavissa olevia tietoja PRAC totesi, että radium-223-hoitoon liittyy suurentunut murtumariski hoidon aikana ja useita kuukausia hoidon loppumisen jälkeen.
- PRAC katsoi, että ERA-223-tutkimuksen tulokset lisäsivät epävarmuutta ALSYMPCA-tutkimuksessa alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen yhteydessä havaitun hyödyn laajuudesta erityisesti potilailla, joilla tautitaakka on pieni, sekä siitä, että radium-223 saattaa edistää muuhun kuin

luuhun kohdistuvaa taudin etenemistä. Siksi PRAC totesi, että tarvitaan toimia, joilla voidaan minimoida riskit, kuten ehkäistä valmisteen käyttö ERA-223-tutkimusta vastaavissa olosuhteissa.

- PRAC suositteli, että radium-223:n käyttöaihe rajataan käyttöön yksiläkehoitona tai yhdessä luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogin kanssa sellaisten aikuisten potilaiden hoitoon, joilla on metastoittainen kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja oireilevia luustometastaaseja mutta ei tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja, kun sairaus etenee potilaan saatua vähintään kahta aiempaa metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän systeemistä hoitoa (lukuun ottamatta LHRH-analogeja) tai kun mikään muu käytettävissä oleva metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän systeeminen hoito ei sovellu potilaalle. Lisäksi PRAC katsoi, että radium-223:n käyttö on vasta-aiheista yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin tai prednisolonin kanssa.
- Kun huomioidaan suurentunut murtumariski ja mahdollinen kuolleisuuden nousu, PRAC suosittelee, että radium-223:a ei käytetä potilailla, joilla on vain oireettomia luustometastaaseja, eikä yhdessä muiden systeemisten aktiivisten syöpähoitojen kanssa. Hoidottomia jaksoja suositelleen ennen radium-223-hoitoa ja sen jälkeen.
- Huomioituaan murtumariskin, esitetyt epävarmuustekijät ja sen, ettei ole merkittävää näyttöä siitä, että ALSYMPCA-tutkimuksessa havaitut hyödyt koskevat potilaita, joilla on vähäinen määrä osteoblastisia luustometastaaseja, PRAC suosittelee, että radium-223:a ei käytetä näillä potilailla. Jos potilaalla on vähäoireisia luustometastaaseja, radium-223:a saa käyttää vain, jos hyötyjen odotetaan olevan suurempia kuin riskin.
- Lisäksi PRAC katsoi, että murtumariskin minimoimiseksi terveydenhuollon ammattilaisten on arvioitava kaikkien potilaiden luuston tila ja murtumariski lähtötilanteessa ennen radium-223-hoidon aloittamista ja seurattava potilaita vähintään 24 kuukauden ajan. Bisfosfonaattien tai denosumabin käyttöä on syytä harkita. Jos potilaalla on suuri murtumariski, radium-223-hoidon saa aloittaa vain, jos hoidon odotetut hyödyt ovat suuremmat kuin hoitoon liittyvät riskit.
- Lopuksi PRAC suositteli Xofigon myyntiluvan ehdoksi satunnaistettua kontrolloitua kliinistä tutkimusta, ei-interventionaalista hyväksymisen jälkeistä turvallisuustutkimusta ja biojakaumatutkimusta, jotta saadaan lisätietoa radium-223:n turvallisuudesta ja tehosta, murtumariskin suurenemisen aiheuttavista mekanismeista sekä ERA-223-tutkimuksessa ilmoitetusta mahdollisesta suurentuneen kuolleisuuden riskistä.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että Xofigon (radium-RA-223-dikloridi) riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kun myyntiluvulle asetetaan sovitut ehdot ja kun valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen komitea suosittelee, että Xofigon (radium-RA-223-dikloridi) myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Päätelmät

Lääkevalmistekomitea katsoo, että Xofigon (radium-RA-223-dikloridi) riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kun valmistetietoihin ja edellä mainittuihin ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että Xofigon (radium-RA-223-dikloridi) myyntiluvan ehtoja muutetaan.