

**Prilog IV.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Analize neobrađenih preliminarnih podataka kliničkog ispitivanja u kojem je ocijenjen lijek Xofigo (radij Ra223 diklorid) u bolesnika s karcinomom prostate bez simptoma ili s blagim simptomima (ERA-223 [1]), pokazale su povećanu incidenciju smrtnih slučajeva i prijeloma u skupini koja je primala lijek (radij-223 diklorid u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom) u usporedbi s kontrolnom skupinom (placebo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom).

S obzirom na značaj rezultata kliničkog ispitivanja ERA 223, smatralo se da ih je potrebno temeljito pregledati u kontekstu svih dostupnih podataka koji se odnose na radij-223 diklorid kako bi se procijenio njihov potencijalni učinak na omjer koristi i rizika lijeka Xofiga u odobrenoj indikaciji liječenja odraslih s rakom prostate otpornim na kastraciju, sa simptomatskim koštanim metastazama i bez poznatih visceralnih metastaza.

Dana 30. studenog 2018., na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, Europska komisija zatražila je mišljenje Agencije o tome treba li odobrenje za stavljanje lijeka Xofigo (radij Ra223 diklorid) u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili povući.

### Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Xofigo (radij Ra223 diklorid) centralno je odobren lijek indiciran za liječenje odraslih s rakom prostate otpornim na kastraciju, sa simptomatskim koštanim metastazama i bez poznatih visceralnih metastaza.

PRAC je razmotrio analize privremenih podataka iz randomiziranog, placebom kontroliranog multicentričnog ispitivanja faze III. (15396/ERA-223) u bolesnika s rakom prostate otpornim na kastraciju, s koštanim metastazama, bez simptoma ili s blagim simptomima, koji nisu bili liječeni kemoterapijom. PRAC je također razmotrio podatke iz ključnog kliničkog ispitivanja faze III ALSYMPCA (15245/BC1-06) kojima se potkrepljuje odobrenje za stavljanje u promet lijeka Xofigo, kao i podatke iz ostalih završenih ispitivanja i onih u tijeku, koji su postali dostupni nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet.

Klinička učinkovitost radija 223 u odobrenoj indikaciji utvrđena je tijekom podnošenja početnog zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet i to na temelju procjene podataka iz jednog ključnog ispitivanja (ALSYMPCA), u kojem je opaženo poboljšano ukupno preživljenje te odgođeni simptomatski događaji povezani s koštanim sustavom. U vrijeme odobrenja za stavljanje u promet, na temelju podataka iz tog ključnog kliničkog ispitivanja, smatralo se da se nuspojave povezane s radijem 223 mogu kontrolirati te da su manjeg intenziteta od onih povezanih s primjenom citostatskih lijekova koji se također primjenjuju u ciljnoj populaciji.

PRAC je primijetio da je ispitivanje ERA 223 uključivalo odrasle osobe s rakom prostate otpornim na kastraciju, koje prethodno nisu bile liječene kemoterapijom, bez poznatih visceralnih metastaza i od kojih je 46 % imalo blago simptomatske koštane metastaze. Te su osobine u skladu s odobrenom indikacijom. Na temelju dostupnih podataka, ne može se pokazati da su štetni ishodi u ispitivanju ERA 223 rezultat mehanizma specifičnog za istodobnu primjenu s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom. PRAC je stoga, u skladu s ishodom susreta znanstvene savjetodavne skupine, smatrao da su ti nalazi važni za odobrenu indikaciju.

S obzirom na sve dostupne podatke iz kliničkih i nekliničkih ispitivanja te iz literature, PRAC je zaključio da je upotreba radija 223 povezana s povećanim rizikom od prijeloma tijekom i nakon liječenja u odobrenoj indikaciji. Znanstvena savjetodavna skupina slaže se s tim mišljenjem. Međutim, veličina tog rizika nije potpuno jasna jer su u svim dostupnim ispitivanjima, što je i znanstvena savjetodavna skupina

---

<sup>1</sup> Ispitivanje 15396 (ERA-223); NCT02043678: randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje faze III radij-223 diklorida u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u liječenju u bolesnika s pretežno koštanim metastazama raka prostate rezistentnim na kastraciju, bez simptoma ili s blagim simptomima, koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom.

primijetila, utvrđena značajna ograničenja u pogledu prikupljanja podataka o prijelomima, uključujući nedostatak sustavnog praćenja rizika od prijeloma i nedostatak intenzivnog praćenja zdravlja koštanog sustava. Utvrđeno je da su u ispitivanju ERA 223 svi prijelomi trebali biti prijavljivani tijekom duljeg vremenskog razdoblja nego u ispitivanju ALSYMPCA te da su snimanja ili računalna tomografija (engl. *computed tomography*, CT) kostiju provedeni tijekom faze liječenja.

Analize podskupine u ispitivanju ERA 223 ukazuju da se upotrebom bisfosfonata i denosumaba (tvari za zdravlje kostiju [eng. *bone health agents*, BHA]) smanjio rizik od „simptomatskog koštanog preživljenja“ bez poremećaja, posebice simptomatskih patoloških prijeloma. Smanjenje je bilo izraženije u skupini radija 223. Upotrebom tih lijekova također se smanjio rizik od svih prijeloma u obje skupine liječenja, no nije se uklonio povećan rizik u skupini radija 223 u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati startificiranih Coxovih modela i logističkih modela regresije za prijelome za ispitivanja ALSYMPCA i ERA 223 relativno su dosljedni, što ukazuje da je upotreba tvari za zdravlje kostiju snažno povezana sa smanjenjem rizika od prijeloma i s vremenom do prvog prijeloma u skupini radija 223 te u skupini koja primala placebo u ispitivanju ERA 223, no ne i u skupini koja je primala placebo u ispitivanju ALSYMPCA. To upućuje da se upotrebom tih lijekova može smanjiti na najmanju mjeru rizik od prijeloma povezan s radijem 223, između ostalog u obliku jedne sustavne terapije raka.

U dostupnim su podacima koji se odnose na snimanja najčešće vrsta prijeloma bili osteoporotski prijelomi te su gotovo svi bolesnici s tim prijelomima imali osteoporozu na početnim vrijednostima. Činjenica da se većina prijeloma dogodila izvan metastaza zabrinjavajuća je te upućuje na značajne učinke radija 223 izvan ciljnog područja u ispitivanju ERA 223. Podatci iz ispitivanja biodistribucije pokazuju da su u većini slučajeva središnje točke nakupljanja radija 223 odgovarale tumorskim depozitima. Međutim, također mogu odgovarati nemalnoj bolesti, na primjer degenerativnoj bolesti kostiju. Vjeruje se da se lijek Xofigo nakuplja na mjestima velike koštane razgradnje kao što su mjesta degenerativne bolesti kostiju (osteoporoza) ili nedavni (mikro-) prijelomi, zbog čega se povećava rizik od prijeloma. U multivarijantnoj analizi u ispitivanju ERA 223, povijest bolesti osteoporoze i manji broj metastaza pri početnim vrijednostima (<6 u usporedbi s ≥6) bili su značajno povezani s povećanim rizikom od prijeloma u skupini radija 223, no ne i u skupini koja je primala placebo. Uz to, u ispitivanju ERA 223 bolesnici s manje od šest koštanih metastaza na početnim vrijednostima imali su manje prijeloma i kraće vrijeme do prvog prijeloma u usporedbi s onima koji su imali šest ili više koštanih metastaza. To je djelomično moguće objasniti neravnotežom duljine prethodne terapije deprivacijom androgena pri početnim vrijednostima. U ispitivanju ALSYMPCA incidencija prijeloma u bolesnika s manje od šest koštanih metastaza bila je približno dvostruka u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U multivarijantnoj analizi rizik od prijeloma imao je tendenciju povećanja u bolesnika s manje od šest koštanih metastaza u usporedbi s bolesnicima sa šest ili više koštanih metastaza u skupini radija 223. Prema tome, čini se kako su povijest bolesti osteoporoze i manji opseg bolesti pri početnim vrijednostima ključni čimbenici koji doprinose pojavi prijeloma i vremenu do prvog prijeloma u skupini radija 223, s tim da su povijest osteoporoze i postojanje manje od šest metastaza povezani s povećanim rizikom od prijeloma u *post-hoc* analizi.

Na temelju prethodno iznesenih opažanja, PRAC je smatrao da je prije početka liječenja radijem 223 potrebno procijeniti stanje kostiju upotrebom, na primjer, scintigrafije i mjerenja mineralne gustoće kostiju kao i početni rizik od prijeloma u bolesnika na temelju poznatih čimbenika rizika i onih prepoznatih u tom postupku (na primjer, osteoporoza, manje od šest koštanih metastaza, lijekovi koji povećavaju rizik od prijeloma i nizak indeks tjelesne mase). Ostali čimbenici kao što je istodobna primjena steroida mogu još povećati rizik od prijeloma. U pogledu opaženog odgođenog rizika od prijeloma, ta dva aspekta potrebno je pažljivo pratiti tijekom najmanje 24 mjeseca nakon početka liječenja. Uz to treba razmotriti preventivne mjere, kao što je primjena bisfosfonata ili denosumaba, prije početka ili nastavka liječenja lijekom Xofigo. Nadalje, u bolesnika s visokim početnim rizikom od prijeloma, potrebno je pažljivo procijeniti nadmašuje li korist od liječenja njegove rizike.

PRAC je naveo da je u ispitivanju ERA 223 udio bolesnika koji su umrli od nekoštane progresije (na primjer, progresija u limfnim čvorovima ili jetri) bio značajno viši u skupini koja je primala radij-223 u

usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (14,5 % [57/392] u usporedbi sa 7,4 % [29/394]). U ukupnoj je populaciji također je opažen povećani rizik od radiološke nekoštane progresije u skupini koja je primala radij-223 u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (HR 1,376; 95 % CI [0,972; 1,948],  $p=0,07$ ), što doprinosi zabrinutosti da radij-223 potiče visceralne metastaze i metastaze u limfnim čvorovima. Sličan je trend opažen u ispitivanju ALSYMPCA, u kojem je u bolesnika koji su umrli zbog raka prostate udio smrtnih slučajeva uslijed nekoštanih metastaza povezanih s rakom prostate bio veći u skupini radija 223 nego u skupini koja je primala placebo (38,1 % u usporedbi s 27,3 %). PRAC je istaknuo zabrinutosti koje su izražene u vrijeme početnog odobrenja za stavljanje u promet koje se odnose na incidenciju smrtnih slučajeva povezanih s rakom osim raka prostate. Naime, takvi slučajevi bili su rjeđi u skupini koja je primala radij-223 u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, što bi moglo upućivati na neravnotežu u zdravstvenom stanju u korist skupine koja je primala radij-223. Izražene su i druge zabrinutosti, kao što je odsutnost dokaza o izravnom antitumorskom učinku i mogućem utjecaju lijekova koji se uzimaju u isto vrijeme, kao što su bisfosfonati. Međutim, za razliku od nekih stručnjaka iz znanstvene savjetodavne skupine, PRAC je smatrao da rezultati ispitivanja ERA 223 nisu utjecali na ukupnu valjanost poboljšanja ukupnog preživljenja koje je opaženo u ispitivanju ALSYMPCA u skupini koja je primala radij-223 u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo te je napomenuo da se korist ukupnog preživljenja zadržala i nakon prilagodbe za glavne zbunjujuće čimbenike. Nadalje, iako nije pokazan izravan antitumorski učinak, kao što je naznačeno i u vrijeme odobrenja, drugi ishodi podržali su koristi radija 223. Manje je bolesnika u skupini koja je primala radij-223 imalo događaje povezane s koštanim sustavom te je vrijeme do prvog događaja povezanog s koštanim sustavom bilo klinički značajno dulje, s razlikom od šest mjeseci. Sve sastavnice kompozitnog ishoda događaja povezanih s koštanim sustavom odnosili su se na klinički relevantne sastavnice te je postojao dosljedan koristan učinak u tri od četiri parametra kompozitnog ishoda u korist radija 223, gdje je radioterapija vanjskim zračenjem (engl. *external beam radiation therapy*, EBRT) bila dominantna komponenta.

Stoga, iako postoje ograničenja kako bi se ekstrapolirali trendovi povećanog broja smrtnih slučajeva iz ispitivanja ERA 223 u ispitivanje ALSYMPCA, ali i poteškoće u usklađivanju štetnih ishoda opaženih u ispitivanju ERA 223 s pozitivnim ishodima u ispitivanju ALSYMPCA, uzimajući u obzir da su bolesnici u ispitivanju ERA 223 imali manje uznapredovalih metastatskih CRPC-a, dostupni podatci stvaraju zabrinutost u pogledu upotrebe radija 223 u ranim linijama terapije za simptomatske bolesnike.

U ispitivanju ALSYMPCA, bolesnici su bili ili nakon liječenja docetakselom ili nisu bili podobni za docetaksel ili nisu bili voljni uzimati docetaksel ili im docetaksel nije bio dostupan iz drugih razloga. Stoga populacija bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni kamoterapijom uključena u ispitivanje ALSYMPCA nije bila dobro definirana te su opseg i karakteristike drugačijih podpopulacija nepoznati. Ispitivanje ERA 223 isključivo je provedeno u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni kamoterapijom, što dodaje dodatne zabrinutosti u pogledu liječenja radijem 223 bolesnike s metastatskim rakom prostate koji prethodno nisu bili liječeni kamoterapijom. Od odobrenja radija 223, abirateron i enzalutamid odobreni su za bolesnike koji prethodno nisu bili liječeni kamoterapijom i bolesnike s rakom prostate koji su ranije primali docetaksel na temelju pouzdanih podataka koji pokazuju korist ukupnog preživljenja. Kemoterapija te u određenom udjelu abirateron i enzalutamid sposobni su ciljati čvoraste i visceralne metastaze. Način djelovanja radija 223 ograničen je na koštano okruženje te značajan udio muškaraca s CRPC-om ima bolest mekanog tkiva (čvorastog i/ili visceralnog). Neke od njih mogu ostati neotkrivene prije početka liječenja. Nadalje, medijan alkalne fosfataze (ALP, približna mjera osteoblastične aktivnosti) bolesnika u ispitivanju ALSYMPCA bio je 211 U/l, što je relativno visoka vrijednost. Na primjer, medijan ALP-a bio je jasno niži u ispitivanju faze III u kojem se ispitala korist liječenja enzalutamidom u bolesnika koji su prethodno primali docetaksel (115 U/l) ili abirateronom u bolesnika koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom (91 U/l). Stoga druga populacija bolesnika, uključujući skupinu koja je ranije primala docetaksel, ne replicira automatski vrstu bolesnika uključenih u ispitivanje ALSYMPCA u smislu opsega bolesti.

PRAC je općenito smatrao se lijek Xofigo treba upotrebljavati samo kao monoterapija ili u kombinaciji s analogom hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinizing hormone releasing hormone*,

LHRH) za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom prostate otpornim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC), simptomatskim koštanim metastazama i bez poznatih visceralnih metastaza, u progresiji, nakon najmanje dvije prethodne linije sustavne terapije za mCRPC (osim analoga LHRH-a) ili bolesnika nepodobnih za sva dostupna sustavna liječenja mCRPC-a. Ovo su mišljenje do određene mjere podržali neki stručnjaci iz znanstvene savjetodavne skupine koji su radij-223 smatrali korisnom opcijom posljednje linije, kad nikakva druga dostupna liječenja nisu poželjna, te su preporučili provedbu randomiziranog kontroliranog ispitivanja u bolesnika u progresiji nakon najmanje dvije prethodne linije terapije za metastatsku bolest. Međutim, ograničenje radija 223 nakon treće linije liječenja PRAC nije podržao, s obzirom na poznate sigurnosne probleme s naknadnim linijama režima kemoterapija te s obzirom da postoje ograničeni podaci o sekvenciranju terapije u ovoj populaciji bolesnika. Uz to, nekoliko objavljenih ispitivanja upućuje na križnu rezistenciju na abirateron i enzalutamid ili docetaksel u nakon liječenja abirateronom.

Iako je većina bolesnika u ispitivanju ALSYMPCA primila prethodnu terapiju docetakselom, nedostaju podatci o upotrebi radija 223 nakon daljnjih linija liječenja. Osim toga, rezultati dvaju dovršenih randomiziranih, kontroliranih ispitivanja nisu dosljedni u pogledu ukupnog preživljenja. PRAC je stoga, u skladu sa savjetom nekih stručnjaka znanstvene savjetodavne skupine, preporučio da se za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Xofigo postavi kao uvjet provedba randomiziranog, dvostruko slijepog, multicentričnog ispitivanja s ciljem dodatne karakterizacije sigurnosti i djelotvornosti, posebice rizika od prijeloma i rizika od stvaranja visceralnih i nodalnih metastaza u uvjetima ograničene indikacije. Nadalje, kako bi se pravodobno pribavili dodatni podatci, u skladu sa savjetom znanstvene savjetodavne skupine, PRAC je također preporučio da se provedba neintervencijskog ispitivanja sigurne primjene nakon izdavanja odobrenja postavi kao uvjet radi dodatne karakterizacije sigurnosti.

Budući da se skup podataka razvio tijekom tog postupka, naznačeno je da statistički značajna neravnoteža mortaliteta opažena u privremenoj analizi ispitivanja ERA 223 u vrijeme privremenih mjera (HR 1,347; 95 % CI [1,047; 1,732] p=0,02) više nije bila statistički značajna u analizi nakon zaključavanja baze podataka 8. lipnja 2018. (HR 1,195; 95 % CI [0,950; 1,505] p=0,128). Međutim, taj trend i dalje izaziva zabrinutost. Nadalje, približno tri puta više bolesnika imalo je prijelome u skupini koja je primala radij-223 u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Poznato je da abirateron povećava rizik od prijeloma, kao i prednizon/prednizolon te se sinergijski učinak trostruke kombinacije ne može isključiti. Prijavljeni opažajni podaci upućuju da se radij-223 upotrebljava u kliničkoj praksi u kombinaciji s abirateronom (16 % na temelju privremenih podataka opažajnog ispitivanja REASSURE). PRAC je općenito smatrao da se kontraindikacije uvedene u vrijeme privremenih mjera za upotrebu radija 223 u kombinaciji s abirateronom i prednizonom/prednizolonom trebaju zadržati.

Iako bi, s obzirom na mehanizam djelovanja, abirateron mogao imati potencijalno negativniji učinak na zdravlje kostiju od antagonista receptora za androgene, uzimajući u obzir poznate farmakološke učinke tog razreda lijekova na kosti, dodatno povećani rizik od prijeloma mogao bi nastati pri kombiniranju radija 223 s tim lijekovima. Privremeni podatci ispitivanja REASSURE također ukazuju na istodobnu primjenu s enzalutamidom (22 %). Slično tomu, budući da je poznato da kemoterapija, koja je odobrena za liječenje mCRPC-a u kombinaciji s prednizonom/prednizolonom, štetno utječe na kosti, ne može se isključiti dodatno povećanje rizika. Nadalje, iako je maleni udio bolesnika primio prvu generaciju antiandrogenske terapije u fazi liječenja radijem-223 u ispitivanju ALSYMPCA, trenutačno ne postoje podatci koji utvrđuju sigurnost i djelotvornost radija-223 u kombinaciji s terapijama za rak osim analoga LHRH-a. PRAC je također izrazio zabrinutosti znanstvene savjetodavne skupine u pogledu kombinacije s drugim učinkovitim liječenjima (uključujući kemoterapiju) te da se kombinacije radija-223 s drugim terapijama protiv raka trebaju izbjegavati ako nisu utvrđeni koristi i rizici te kombinacije. Potvrđeno je da analozi LHRH-a također mogu štetno utjecati na kosti putem smanjenja mineralne gustoće kostiju. Međutim, uzimajući sve u obzir, LHRH je dio zlatnog standarda u liječenju metastatskog raka prostate. Stoga se smatra ključnim da se razine testosterona održe na razini kastracije u bolesnika s mCRPC-om. Nadalje, u ispitivanju ALSYMPCA, 83,9 % bolesnika primili su analoge LHRH-a tijekom liječenja radijem-

223. U zaključku, PRAC nije preporučio kombinaciju radija-223 i drugih sustavnih terapija protiv raka, osim analoga LHRH-a.

Za većinu bolesnika koji su imali prijelom u ispitivanju ERA-223, to se dogodilo nakon njihove posljednje doze radija-223. Stoga je vjerojatno da se rizik od prijeloma s radijem-223 zadrži nakon posljednje injekcije te se može dalje povećati u bolesnika koji kasnije prime abirateron ili druge lijekove koji također mogu uzrokovati osteoporozu i prijelome. Ne postoje klinički podaci koji bi podržali preporuku o razdoblju ispiranja između posljednje injekcije radija-223 i abiraterona, iako se u kliničkim ispitivanjima trenutačno preporučuje razdoblje od četiri tjedna ispiranja za radij-223 i kasniju terapiju. PRAC je potvrdio mišljenje znanstvene savjetodavne skupine da se trebaju utvrditi dostatna razdoblja ispiranja, uključujući prethodne terapije, na temelju farmakodinamike, a ne samo farmakokinetike. U nedostatku kliničkih podataka, PRAC je smatrao da zdravstvenim radnicima treba savjetovati da omoguće razdoblje bez liječenja na temelju poluvijeka eliminacije u trajanju od najmanje pet dana nakon abiraterona, a prije početka liječenja radijem-223 te u trajanju od najmanje 30 dana nakon posljednje doze radija-223 prije primjene naknadnog sustavnog liječenja raka.

Definicija blago simptomatičnih koštanih metastaza razvila se nakon provedbe ispitivanja ALSYMPCA. Međutim, s obzirom da postoji značajna zabrinutost u pogledu ukupnog preživljenja i rizik od prijeloma u asimptomatskih bolesnika iz ispitivanja ERA-223 te da ne postoje jasni podaci iz ispitivanja ALSYMPCA ili drugih ispitivanja koji ukazuju na koristi od radija-223 u tih bolesnika, lijek Xofigo nije odobren u ovoj podpopulaciji te se omjer koristi i rizika smatra negativnim. Međutim, treba napomenuti da dio liječnika i dalje možda smatra da je prikladno ekstrapolirati rezultate ispitivanja ALSYMPCA na određene asimptomatske bolesnike s koštanim metastazama (St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015.). U skladu s time, PRAC je preporučio da se u informacije o lijeku uključi upozorenje kako bi se naglasilo da se upotreba lijeka Xofigo ne preporučuje za tu populaciju bolesnika.

Kako je prethodno navedeno, bolesnici s manje od šest koštanih metastaza bili su izloženi većem riziku od prijeloma i u ispitivanju ERA-223 i u ispitivanju ALSYMPCA. Nadalje, u ispitivanju ALSYMPCA korist od liječenja u smislu statistički značajnog ukupnog preživljenja nije mogla biti pokazana u podskupinama bolesnika s manje od šest koštanih metastaza (HR za radij-223 prema placebo 0,901; 95 % CI [0,553 – 1,466]. Nadalje, kako je navedeno u vrijeme početnog odobrenja za stavljanje u promet, u ispitivanju ALSYMPCA utvrđen je bolji učinak radija-223 u bolesnika koji su imali ukupni ALP  $\geq 220$  U/l te tako i u bolesnika koji su imali osteoblastičnu aktivnost i vjerojatno veći opseg bolesti. Uistinu, statistički značajna korist od liječenja u smislu ukupnog preživljenja nije mogla biti pokazana ni u podskupini bolesnika s početnim ukupnim ALP < 220 U/l (HR 0,823; 95 % CI [0,633 - 1,068],  $p=0,142$ ). Privremeni podatci iz opažajnog ispitivanja pokazali su da je među bolesnicima koji su upotrebljavali radij-223 nakon najmanje dvije linije terapije 12 % njih imalo manje od šest koštanih metastaza, dok je medijan ALP-a u toj skupini bio niži od onog u populaciji ispitivanja ALSYMPCA (167 U/l u usporedbi s 211 U/l). Stoga je navedeno da ograničena indikacija ne isključuje jasno liječenje bolesnika s niskom razine osteoblastičnih koštanih metastaza. Razmatrajući tu mogućnost, s obzirom na novoutvrđenih rizika od prijeloma, mehanizma djelovanja radija-223 i manje očekivane djelotvornosti, PRAC je zaključio da se u bolesnika s niskom razinom osteoblastičnih koštanih metastaza radij-223 ne preporučuje.

Neki od stručnjaka znanstvene savjetodavne skupine smatrali su da bi radij-223 mogao biti korisna opcija kao monoterapija samo u bolesnika s izrazito simptomatskim koštanim metastazama. U ispitivanju ALSYMPCA, radij-223 značajno je produljio ukupno preživljenje u skupini koja je primala neopioidne lijekove (HR = 0,70; 95 % CI [0,52–0,93];  $p = 0,013$ ). Međutim, razlike u početnim vrijednostima bile su u korist radija-223. Budući da je razvrstavanje jačine bola napredovalo od provedbe ispitivanja ALSYMPCA, postoje neke nesigurnosti u pogledu toga definiraju li pregledani podatci iz ispitivanja ALSYMPCA prikladno bolesnike razvrstane kao blago simptomatične. Iako postoji preklapanje s ispitivanjem ERA-223, u ispitivanoj populaciji definiranoj kao blago simptomatičnoj, razlike u pogledu prethodne kemoterapije i kombinacije liječenja tijekom ispitivanja otežavaju ekstrapolaciju negativnih rezultata ispitivanja ERA-223 na odobrenu populaciju. PRAC je smatrao da u odraslih s CRPC-om i blago

simptomatskim koštanim metastazama treba pažljivo procijeniti korist od liječenja kako bi se nadmašili rizici, s obzirom da će za korist od liječenja vjerojatno biti potrebna velika osteoplastična aktivnost.

U ispitivanju ERA-223 medijan ukupnog preživljavanja smanjio se za 8,6 mjeseci u skupini bolesnika koji su primali pet ili šest doza radija-223 u usporedbi s onima koji su primali pet ili šest doza placeba. Osim toga, statistički značajno povećanje rizika od prijeloma s radijem-223 u usporedbi s placebom opaženo je u podskupini bolesnika koji su primali  $\geq 5$  doza, no nisu dosegnute statističke razlike u podskupini koja je primala manje doza – međutim, veličina uzorka u potonjoj skupini bila je manja. Iako ne dozvoljava propitivanje omjera koristi i rizika trenutačno utvrđenog doziranja, PRAC je smatrao da bi hipotezu da je doziranje jedan od čimbenika koji su možda doprinijeli povećanom riziku od prijeloma i smrtnosti trebalo dodatno istražiti.

U svjetlu prethodno navedenog, PRAC je preporučio da provođenje ispitivanja biodistribucije bude uvjet za odobrenje za stavljanje u promet lijeka Xofigo kako bi se dodatno odredila korelacija između opsega bolesti, doze i distribucije radija-223 u koštanim metastazama u usporedbi s mjestima narušenog koštanog zdravlja (npr. osteoporoza) i normalnom strukturom kostiju.

PRAC je zaključio da je omjer rizika i koristi ostao pozitivan, pod uvjetom da se lijek Xofigo (radij Ra223 diklorid) upotrebljava samo kao monoterapija ili u kombinaciji s analogom LHRH-a za liječenje odraslih bolesnika s mCRPC-om, simptomatskim koštanim metastazama i bez poznatih visceralnih metastaza, u progresiji nakon najmanje dvije prethodne linije sustavne terapije za mCRPC (osim analoga LHRH-a) ili bolesnika koji nisu podobni ni za jedno dostupno sustavno liječenje mCRPC-a te da se uvedu promjene u informacije o lijeku kako bi se rizik od prijeloma sveo na najmanju mjeru. Nadalje, kao uvjet za odobrenje za stavljanje u promet, djelotvornost i sigurnost radija-223 mora se dodatno karakterizirati provedbom randomiziranog, kontroliranog ispitivanja, neintervencijskog ispitivanja sigurne primjene nakon izdavanja odobrenja te ispitivanja biodistribucije.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na temelju podataka za farmakovigilanciju za lijek Xofigo (radij Ra223 diklorid).
- PRAC je pregledao analize preliminarnih podataka ispitivanja ERA-223 koji su upućivali na povećani rizik od prijeloma i na trend povećanja rizika od smrti u usporedbi s placebom kada je liječenje radijem 223 bilo kombinirano s liječenjem abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom. PRAC je također razmotrio sve ostale dostupne podatke, uključujući dodatne podatke iz kliničkog ispitivanja ALSYMPCA, koji su podržali inicijalno odobrenja za stavljanje u promet, koji se odnose na potencijalni učinak rezultata ispitivanja ERA-223 na omjer koristi i rizika radija-223 u njegovim odobrenim indikacijama. PRAC je također razmotrio stajališta koja je iznijela znanstvena savjetodavna skupina za područje onkologije.
- PRAC je napomenuo da je uporaba radija-223 u ispitivanju ERA-223 bila u ranijim fazama bolesti u bolesnika koji prethodno nisu liječeni kemoterapijom, premda se djelomično preklapala s onom uključenom u odobrenju indikaciji. Uzimajući u obzir sve dostupne podatke, PRAC je zaključio da je radij-223 povezan s povećanim rizikom od prijeloma, tijekom liječenja i nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja.
- PRAC je smatrao da su rezultati ispitivanja ERA-223 povećali nesigurnost u pogledu opsega koristi navedenih u ispitivanju ALSYMPCA u vrijeme inicijalnog odobrenja za stavljanje u promet, posebice u bolesnika s manjim opterećenjem bolesti, kao i u pogledu mogućnosti radija-223 da potakne nekoštanu progresiju bolesti. PRAC je stoga smatrao da su potrebne mjere za svođenje tih rizika na najmanju mjeru uključujući sprječavanje primjene lijeka u uvjetima sličnim ispitivanju ERA-223.

- PRAC je, posljedično, preporučio da indikacija radija-223 bude ograničena na primjenu kao monoterapija ili u kombinaciji s analogom hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (engl. *luteinising hormone releasing hormone, LHRH*) za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom prostate rezistentnim na kastraciju (engl. *metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC*), simptomatskim koštanim metastazama i bez poznatih visceralnih metastaza, u progresiji nakon najmanje dvije prethodne linije sustavne terapije za mCRPC (osim analoga LHRH-a) ili bolesnika nepodobnih za sva dostupna sustavna liječenja mCRPC-a. PRAC je, nadalje, smatrao da radij-223 treba biti kontraindiciran u kombinaciji s abirateronacetatom i prednisonom/prednizolonom.
- Nadalje, uzimajući u obzir povećan rizik od prijeloma te da je moguće povećanje smrtnosti, PRAC preporučuje da se radij-223 ne primjenjuje u bolesnika samo s asimptomatskim koštanim metastazama ili u kombinaciji s drugim sustavnim aktivnim terapijama protiv raka. Preporučuju se razdoblja bez liječenja prije i nakon liječenja radijem 223.
- S obzirom na povećani rizika od prijeloma, utvrđene nesigurnosti i nedostatak značajnih dokaza da se koristi opažene u ispitivanju ALSYMPCA odnose na bolesnika s niskom razinom osteoblastičnih koštanih metastaza, PRAC preporučuje da se radij-223 ne primjenjuje u tih bolesnika te da se u bolesnika s blago simptomatskim koštanim metastazama radij-223 primjenjuje samo ako se očekuje da će koristiti nadmašiti rizike.
- Nadalje, PRAC je smatrao da zdravstveni radnici trebaju procijeniti koštano stanje i početnu vrijednost rizika od prijeloma za sve bolesnika prije početka liječenja radijem 223 kako bi se rizici od prijeloma sveli na najmanju mjeru te da bolesnike trebaju pratiti najmanje 24 mjeseca. Potrebno je razmotriti primjenu bisfosfonata ili denosumaba. U bolesnika s visokim rizikom od prijeloma radij-223 treba uvesti samo ako se smatra da očekivane koristi nadmašuju rizike povezane s liječenjem.
- Konačno, PRAC je preporučio postavljanje uvjeta za odobrenje za stavljanje lijeka Xofigo u promet. Taj je uvjet provedba randomiziranog, kontroliranog kliničkog ispitivanja, neintervencijskog ispitivanja sigurne primjene nakon izdavanja odobrenja te ispitivanja biodistribucije kako bi se dodatno karakterizirale sigurnost i djelotvornost radija-223, uključujući mehanizme odgovorne za povećani rizik od prijeloma te mogući rizik od povećane smrtnosti koja je prijavljena u ispitivanju ERA-223.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za lijek Xofigo (radij Ra223 diklorid) i dalje povoljan, uz pridržavanje dogovorenih uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet te uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku.

U skladu s navedenim, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Xofigo (radij Ra223 diklorid).

### **Mišljenje CHMP-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

### **Opći zaključak**

Slijedom toga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka Xofigo (radij Ra223 diklorid) i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka Xofigo (radij Ra223 diklorid).