

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

## Znanstveni zaključci

Analize neobrađenih preliminarnih podataka kliničkog ispitivanja u kojem je ocijenjen lijek Xofigo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom kod bolesnika s karcinomom prostate bez simptoma ili s blagim simptomima (ERA 223) 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 vezanih uz radij-223 diklorid (uključujući dokaze iz neodobrene primjene koji mogu imati učinak na odobrenu primjenu) 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. studenoga 2017. Europska komisija stoga je pokrenula postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika lijeka Xofigo i davanje preporuke o tome treba li odgovarajuće odobrenje za stavljanje u promet biti zadržano, izmijenjeno, privremeno obustavljeno ili ukinuto.

Ova se preporuka odnosi samo na privremene mjere koje preporučuje PRAC za radij-223 diklorid na temelju trenutačno dostupnih preliminarnih podataka. Tim privremenim mjerama ne dovodi se u pitanje ishod pregleda na temelju postupka iz članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koji je u tijeku.

### Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Xofigo (radij Ra223 diklorid, ovdje također radij-2239) 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 preliminarnih podataka iz randomiziranog, placebom kontroliranog multicentričnog ispitivanja faze III. (15396(ERA-223) kod pacijenata s rakom prostate otpornim na kastraciju (CRPC), sa koštanim metastazama, bez simptoma ili s blagim simptomima, koji nisu bili liječeni kemoterapijom. PRAC je također razmotrio podatke iz ključnog kliničkog ispitivanja ALSYMPCA 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 radijum-223 diklorida u odobrenoj indikaciji utvrđena je prilikom podnošenja inicijalnog zahtjeva za odobrenje za stavljanje u promet, i to na temelju procjene podataka iz jednog ključnog ispitivanja faze III. (15245/BC1-06, ALSYMPCA), u kojem je opaženo poboljšano ukupno preživljenje i odgođeni simptomatski događaji povezani sa skeletom.

Na temelju dostupnih podataka, ispitivanje 15396 pokazuje da kod pacijenata s CRPC-om bez simptoma ili s blagim simptomima, koji nisu bili liječeni kemoterapijom, radij-223 u kombinaciji istodobno s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom smanjuje ukupno preživljenje i povećava rizik od prijeloma u usporedbi s placebom u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom. PRAC je zaključio da opaženi rizici vjerojatno nisu posljedica pristranosti.

Dok točan opseg uporabe radija-223 u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u kliničkoj praksi nije poznat, privremeni podaci iz opservacijskog ispitivanja (REASSURE) upućuju na to da je 5 % bolesnika liječeno ovom kombinacijom. S obzirom na ozbiljnost tih rezultata, kao i činjenicu da su opaženi kod bolesnika sa svojstvima bolesti u ranijoj fazi, ali da se djelomično preklapaju s onima opisanima u odobrenoj indikaciji, te uzimajući u obzir činjenicu da je mehanizam u pozadini opaženih događaja u ovoj fazi i dalje uglavnom neobjašnjen, PRAC je smatrao da, kao privremena mjera, primjena radija-223 u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom treba biti kontraindicirana. Zdravstvene radnike treba informirati o povećanoj incidenciji prijeloma i smrtnih slučajeva među bolesnicima koji primaju Xofigo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u usporedbi s bolesnicima koji primaju placebo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u ispitivanju ERA-223 te o smanjenoj incidenciji prijeloma opaženih u obje skupine koje su primale lijek uz istodobnu uporabu bisfosfonata ili denosumaba, tvari za zdravlje kostiju.

Iako u ovoj fazi nije isključeno da je istodobna primjena radija-223, abiraterona i prednizolona/prednizona odlučujuća za posljedično povećane rizike od prijeloma i smrtnih slučajeva, ne može se niti isključiti da se opaženi rizici mogu primijeniti na ostale učinkovite antagoniste androgenih receptora. Privremeni rezultati ispitivanja REASSURE također upućuju na značajnu istodobnu primjenu s enzalutamidom u kliničkoj praksi (22 %). Uzimajući u obzir postojeće terapijske opcije dostupne za bolesnike s rakom prostate otpornim na kastraciju sa koštanim metastazama, PRAC je smatrao da je kao preventivnu mjeru u informacije o lijeku potrebno dodati upozorenje da sigurna primjena i učinkovitost lijeka Xofigo u kombinaciji s antagonistima androgenih receptora druge generacije nisu još utvrđene.

Te je preporuke potrebno navesti u informacijama o lijeku i dostaviti zdravstvenim radnicima putem pisma. Navedene mjere dodatno će se preispitati kao dio postupka koji je u tijeku temeljem članaka 20.

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

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, posebno u pogledu potrebe donošenja privremenih mjera u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004, za lijek Xofigo (radij Ra-223 diklorid) i uzimajući u obzir razloge utvrđene u članku 116. Direktive 2001/83/EZ.
- PRAC je pregledao analize preliminarnih podataka ispitivanja ERA 223 koji su upućivali na povećani rizik od prijeloma i smrtnost kada liječenje radijem Ra-223 dikloridom, u usporedbi s placebom, započinje istodobno s liječenjem abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom. PRAC je također razmotrio ostale dostupne podatke, uključujući dodatne podatke iz kliničkog ispitivanja ALSYMPCA, dostavljene radi podupiranja inicijalnog odobrenja za stavljanje u promet, a povezane s potencijalnim učinkom rezultata ispitivanja ERA 223 o omjeru koristi i rizika radija RA-223 diklorida u njegovim odobrenim indikacijama.
- PRAC je napomenuo da je uporaba radija Ra-223 diklorida u ispitivanju ERA 223 bila u ranijim fazama bolesti, premda se djelomično preklapala s onom uključenom u odobrenoj indikaciji. PRAC je također napomenuo da dostupni podatci pokazuju da se radij Ra-223 diklorid u određenoj mjeri upotrebljava u kliničkoj praksi u kombinaciji s antiandrogenima, kao što su abirateron i enzalutamid.
- Nastavno na pregled dostupnih preliminarnih analiza, mehanizam koji uzrokuje povećane rizike od prijeloma i smrtnosti opaženi u ispitivanju ERA 223, a stoga i potencijalni učinak ovih nalaza u odobrenoj indikaciji, ostaju neizvjesni. Zbog toga i s obzirom na ozbiljnost opaženih

dogadaja, PRAC je preporučio privremene izmjene informacija o lijeku, tj. dodavanje kontraindikacije uporabe radija Ra-223 diklorida u kombinaciji s abirateronaceatom i prednizonom/prednizolonom te informacije o rezultatima ispitivanja ERA 223.

- Pored toga, u nedostatku definitivnog dokaza da su opaženi rezultati karakteristični za kombinaciju s abirateronaceatom i prednizonom/prednizolonom, PRAC je smatrao da je zdravstvene radnike i bolesnike potrebno upozoriti da sigurnost i učinkovitost radija Ra-223 diklorida u kombinaciji s antagonistima androgenih receptora druge generacije, uključujući enzalutamid, još nisu utvrđene.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Xofigo (radij Ra223 diklorid) ostaje povoljan uz uvjet dogovorenih privremenih izmjena informacija o lijeku. Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Xofigo (radij Ra223 diklorid).

Ova preporuka ne dovodi u pitanje konačne zaključke postupka koji je u tijeku temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004.