

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Analizijiet ta' data preliminari mhux imnaddfa ta' prova klinika li evalwat Xofigo (radium Ra223 dichloride) f'popolazzjoni ta' pazjenti b'kanċer tal-prostata asintomatiku jew ftit sintomatiku (ERA-223 [1]), sabu li l-inċidenzi ta' ksur u mwiet emergenti mill-kura żdiedu fil-fergħa ta' kura (radium-223 dichloride flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone) meta mqabbla mal-fergħa ta' kontroll (placebo flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone).

Fid-dawl tas-sinifikat tas-sejbiet tal-prova klinika ERA-223, ġie kkunsidrat li dawn għandhom jiġu reveduti bir-reqqa fil-kuntest tad-data kollha disponibbli relatata ma' radium-223 dichloride sabiex jiġi vvalutat l-impatt potenzjali tagħhom fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xofigo fl-indikazzjoni awtorizzata ta' kura ta' adulti b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni, metastasi sintomatika fl-għadam u l-ebda metastasi vixxerali magħrufa.

Fit-30 ta' Novembru 2017, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Xofigo (radium Ra223 dichloride) għandhiex tinzamm, tinbidel, tiġi sospiża jew revokata.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Xofigo (radium-223 dichloride) huwa prodott awtorizzat ċentralment indikat għall-kura ta' adulti b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni, metastasi sintomatika fl-għadam u l-ebda metastasi vixxerali magħrufa.

Il-PRAC ikkunsidra analizijiet preliminari tad-data minn studju ikkontrollat bi placebo, randomizzat, multiċentriku ta' fażi III (15396/ERA-223) f'pazjenti li qatt ma rċievew kimoterapija qabel, b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni asintomatiku jew ftit sintomatiku b'metastasi fl-għadam (CRPC). Il-PRAC ikkunsidra wkoll data mill-prova klinika pivotali ta' fażi III ALSYMPCA (15245/BC1-06) li appoġġjat l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Xofigo, kif ukoll data minn studji oħrajn mitmuma u li għadhom għaddejjin li saret disponibbli mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq.

L-effikaċċja klinika ta' radium-223 fl-indikazzjoni awtorizzata ġiet stabbilita waqt l-applikazzjoni inizjali għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq abbażi ta' valutazzjoni ta' data minn studju pivotali wieħed (ALSYMPCA), li fih ġew osservati sopravivenza globali mtejbja u avvenimenti skeletriċi sintomatiċi mdewma. Meta saret l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, abbażi tad-data minn din il-prova klinika pivotali, avvenimenti avversi relatati ma' radium-223 ġew ikkunsidrati bħala li jistgħu jiġu mmaniġġjati u ta' intensità aktar baxxa minn dawk assoċjati mal-użu ta' mediċini ċitostatiċi li jintużaw ukoll fil-popolazzjoni fil-mira.

Il-PRAC innota li ERA-223 inkluda adulti li qatt ma rċievew kimoterapija qabel b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni, l-ebda metastasi vixxerali magħrufa u li 46 % minnhom kellhom metastasi fl-għadam ftit sintomatika. Dawn il-karatteristiċi huma konsistenti mal-indikazzjoni awtorizzata. Abbażi tad-data disponibbli, ma jistax jintwera li r-riżultati avversi f'ERA-223 iseħħu minħabba mekkaniżmu speċifiku għall-użu konkurrenti b'abiraterone acetate u prednisone/prednisolone. Għalhekk, f'konformità mar-riżultat tal-laqqgħa tal-grupp konsultattiv xjentifiku (SAG) dwar l-onkoloġija, il-PRAC ikkunsidra li dawn is-sejbiet huma rilevanti għall-indikazzjoni awtorizzata.

Meta tiġi kkunsidrata d-data kollha disponibbli minn studji kliniċi, mhux kliniċi u l-letteratura, il-PRAC, ikkonkluda li l-użu ta' radium-223 huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' ksur waqt u wara l-kura, fl-indikazzjoni awtorizzata. Is-SAG ukoll kien ta' din l-istess fehma. Madankollu, id-daqs ta' dan ir-riskju mhuwiex spjegat b'mod sħiħ peress li fl-istudji kollha disponibbli, kif ġie nnutat ukoll mis-SAG, ġew identifikati limitazzjonijiet konsiderevoli fir-rigward ta' ġbir ta' data dwar ksur, inkluż nuqqas ta' segwitu

¹ Studju 15396 (ERA-223); NCT02043678; prova ta' fażi III randomizzata, double-blind, ikkontrollata bi placebo ta' radium-223 dichloride flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone fil-kura ta' individwi asintomatiċi jew ftit sintomatiċi li ma rċievew kimoterapija qabel b'kanċer tal-prostata reżistenti għall-kastrazzjoni (CRPC) metastiku predominanti fl-għadam.

sistematiku ta' riskju ta' ksur u nuqqas ta' monitoraġġ intensiv tas-saħħa skeletrika. Jibqa' l-fatt li f'ERA-223, il-ksur kollu kellu jiġi rrapportat għal perjodu ta' żmien itwal minn f'ALSYMPCA u fil-fażi tal-kura saru sken tal-għadam/tomografija kompjuterizzata (CT).

Analizijiet tas-sottogrupp f'ERA-223 jissuggerixxu li l-użu tal-bisfosfonati u denosumab ("aġenti tas-saħħa tal-għadam" [BHA]) naqqas ir-riskju ta' avvenimenti ta' "sopravivenza sintomatika skeletrika mingħajr avveniment", b'mod partkolari ksur patoloġiku sintomatiku, it-tnaqqis kien aktar qawwi fil-grupp ta' radium-223. L-użu ta' dawn il-mediċini naqqas ukoll ir-riskju tal-ksur kollu fiż-żewġ fergħat ta' kura iżda ma eliminax ir-riskju miżjud fil-fergħa ta' radium-223 meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo. Ir-riżultati minn mudelli Cox stratifikati u mudelli ta' rigressjoni loġistika għall-ksur għal ALSYMPCA u ERA-223 huma relattivament konsistenti, u dan jindika li l-użu ta' BHAs huwa assoċjat ħafna ma' tnaqqis fir-riskju ta' ksur u ż-żmien għall-ewwel ksur fil-fergħa ta' radium-223, u fil-fergħa tal-placebo f'ERA-223, iżda mhux fil-fergħa tal-placebo f'ALSYMPCA. Dan jindika li l-użu ta' dawn il-mediċini jista' jimminimizza r-riskju ta' ksur assoċjat ma' radium-223, inkluż bħala terapija tal-kanċer sistemika waħda.

F'data tal-immagna disponibbli, l-aktar tip komuni ta' ksur kien ksur osteoporotiku u kważi l-pazjenti kollha b'dan il-ksur kellhom osteoporozzi fil-linja bażi. Is-sejba li l-maġġoranza tal-ksur seħħ barra mill-metastasi hija ta' thassib u tindika effett barra mill-mira sostanzjali ta' radium-223 f'ERA-223. Data minn studju dwar il-bijodistribuzzjoni wriet li f'ħafna mill-każi, il-partijiet fejn akkumula l-aktar radium-223 ikkorrispondew għal depożiti tat-tumur; madankollu dawn jistgħu jikkorrispondu wkoll għal marda mhux malinna eż. mard degenerattiv tal-għadam. Xofigo huwa maħsub li jakkumula f'siti ta' ġenerazzjoni għolja tal-għadam bħal siti ta' mard degenerattiv tal-għadam (osteoporozzi) jew ksur (mikro-) riċenti, b'hekk iżid ir-riskju ta' ksur. F'analizijiet multivarjati f'ERA-223, storja medika ta' osteoporozzi u numru aktar baxx ta' metastasi fil-linja bażi (<6 vs. ≥6) ġie assoċjat b'mod sinifikanti ma' riskju miżjud ta' ksur fil-fergħa ta' radium-223, iżda mhux fil-fergħa tal-placebo. Barra minn hekk, f'ERA-223, pazjenti b'inqas minn 6 metastasi fl-għadam fil-linja bażi esperjenzaw aktar ksur u kellhom żmien għall-ewwel ksur iqsar meta mqabbel ma' dawk li kellhom 6 metastasi fl-għadam jew aktar; dan jista' jiġi spjegat parzjalment mill-iżbilanċ fil-linja bażi fit-tul ta' terapija ta' deprivazzjoni ta' androġenu preċedenti. F'ALSYMPCA, l-inkidenza ta' ksur f'pazjenti b'inqas minn 6 metastasi fl-għadam kienet madwar darbtejn iktar meta mqabbla mal-grupp tal-placebo. F'analizijiet multivarjati, ir-riskju ta' ksur kellu t-tendenza li jkun miżjud f'pazjenti b'inqas minn 6 metastasi fl-għadam meta mqabbel ma' pazjenti b'6 metastasi fl-għadam jew aktar fil-fergħa ta' radium-223. Bħala konklużjoni, storja medika ta' osteoporozzi u firxa iżgħar tal-marda fil-linja bażi jidhru li huma fatturi ewlenin ta' kontribut għall-okkorrenza tal-ksur u ż-żmien għall-ewwel ksur fil-fergħa ta' radium-223 b'kemm storja ta' osteoporozzi kif ukoll meta wieħed ikollu inqas minn 6 metastasi fl-għadam li huma assoċjati ma' riskju miżjud ta' ksur f'analizijiet *post-hoc*.

Abbażi tal-osservazzjonijiet imsemmija hawn fuq, il-PRAC ikkunsidra li qabel tinbeda kura b'radium-223, għandu jiġi vvalutat l-istat tal-għadam billi pereżempju tintuża xintigrafija u kejl tad-densità tal-minerali fl-għadam kif ukoll ir-riskju ta' ksur fil-linja bażi tal-pazjenti, abbażi tal-fatturi ta' riskju magħrufa u dawk identifikati f'din il-proċedura (eż. osteoporozzi, inqas minn 6 metastasi fl-għadam, medikazzjoni li żżid ir-riskju ta' ksur u indiċi tal-massa tal-ġisem baxx). Fatturi oħra bħal użu konkomitanti ta' steroidi jistgħu jkomplu jżidu r-riskju ta' ksur. Fid-dawl tar-riskju mdewwem ta' ksur osservat, dawn iż-żewġ aspetti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tal-inqas 24 xahar wara l-bidu tal-kura. Barra minn hekk, għandhom jiġu kkunsidrati miżuri ta' prevenzjoni bħall-użu ta' bisfosfonati jew denosumab qabel il-bidu jew it-tkomplija ta' kura b'Xofigo. Barra minn hekk, f'pazjenti b'riskju fil-linja bażi għoli ta' ksur, il-benefiċċju tal-kura għandu jiġi vvalutat bir-reqqa biex ikun ikbar mir-riskju.

Il-PRAC innota li f'ERA-223, il-proporzjon ta' pazjenti li mietu bi progressjoni mhux fl-għadam (eż. progressjoni fil-limfonodi jew fil-fwied) kien ferm ogħla fil-fergħa ta' radium-223 meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (14.5% [57/392] vs. 7.4% [29/394]). Fil-popolazzjoni globali, ġie osservat ukoll riskju miżjud ta' progressjoni mhux fl-għadam radjoloġika fil-grupp ta' radium-223 meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (HR 1.376; 95% CI [0.972, 1.948], p=0.07), li jqajjem thassib li radium-223 jippromwovi metastasi vixxerali u fil-limfonodi. F'ALSYMPCA ġiet osservata xejra simili, fejn f'pazjenti li mietu minħabba kanċer tal-prostata, il-proporzjon ta' mewt minħabba metastasi mhux skeletrika relatata ma'

kanċer tal-prostata kien ogħla fil-fergħa ta' radium-223 milli fil-fergħa tal-plaċebo (38.1% vs. 27.3%). Il-PRAC innota tħassib li tqajjem meta saret l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizzjali li l-inkidenza ta' mewt mhux relatata ma' kanċer tal-prostata fil-grupp ta' radium-223 kienet aktar baxxa meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo, li jista' jindika zbilanċ fl-istatus tas-saħħa li jiffavorixxi lill-grupp ta' radium-223. Tqajjem tħassib ieħor bħan-nuqqas ta' turija ta' effett dirett kontra t-tumur u l-impatt potenzjali ta' komedikazzjoni bħal bisfosfonati. Madankollu, għall-kuntrarju ta' xi esperti tas-SAG, il-PRAC ikkunsidra li r-riżultati ta' ERA-223, ma affettwawx il-validità globali tat-titjib fis-sopravivenza globali li ġie osservat f'ALSYMPCA fil-grupp ta' radium-223 meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo u nnota li l-benefiċċju ta' sopravivenza globali ppersista wara l-aġġustament għal fatturi ta' konfużjoni maġġuri. Barra minn hekk, filwaqt li ma kien intwera l-ebda effett dirett kontra t-tumur, kif ġie nnutat ukoll meta saret l-awtorizzazzjoni, punti ta' tmiem oħrajn appoġġjaw benefiċċju ta' radium-223. Inqas pazjenti fil-grupp ta' radium-223 esperjenzaw avvenimenti relatati mas-sistema skeletrika (SRE) u ż-żmien għall-ewwel avveniment relatat mas-sistema skeletrika kien klinikament u sinifikament itwal b'differenza ta' sitt xhur. L-aspetti kollha tal-punt ta' tmiem kompost SRE kienu qegħdin jirreferu għal aspetti klinikament rilevanti u kien hemm effett ta' benefiċċju konsistent fi tlieta minn erba' parametri tal-punt ta' tmiem kompost f'favur radium-223, b'terapija ta' radjazzjoni esterna bir-raġġi (EBRT) li kienet il-komponent dominanti.

Għalhekk, filwaqt li hemm limitazzjonijiet biex tiġi estrapolata x-xejra għal zieda fil-mortalità minn ERA-223 għal ALSYMPCA, iżda wkoll diffikultajiet fil-kompatibbiltà tar-riżultati avversi osservati f'ERA-223 bir-riżultati favorevoli f'ALSYMPCA, meta jiġi kkunsidrat li l-pazjenti f'ERA-223 kellhom CRPC metastatiku inqas avanzat, id-data disponibbli tqajjem tħassib dwar l-użu ta' radium-223 f'linji bikrija ta' terapija għal pazjenti sintomatiċi.

F'ALSYMPCA, il-pazjenti kienu jew wara docetaxel, mhux xierqa għal docetaxel, mhux lesti li jirċievu docetaxel jew docetaxel ma kienx disponibbli għalihom għal raġuni oħra. Konsegwentement, il-popolazzjoni tal-pazjent li qatt ma rċiviet kimoterapija qabel fil-prova ALSYMPCA ma ġietx definita tajjeb u d-daqs u l-karatteristiċi tas-sottopopolazzjonijiet differenti mhuwiex magħruf. ERA-223 sar esklussivament f'pazjenti li qatt ma rċiew kimoterapija qabel, li jżid aktar tħassib biex jiġu kkurati pazjenti b'kanċer tal-prostata metastatiku li qatt ma rċiew kimoterapija qabel b'radium-223. Sa mill-awtorizzazzjoni ta' radium-223, abiraterone u enzalutamide ġew awtorizzati għal pazjenti b'kanċer tal-prostata li qatt ma rċiew kimoterapija qabel u ta' wara docetaxel abbażi ta' data robusta li turi benefiċċju għall-OS. Il-kimoterapija, u sa ċertu punt, abiraterone u enzalutamide kapaċi jimmiraw metastasi nodali u vixxerali. Il-modalità ta' azzjoni ta' radium-223 hija limitata għall-ambjent tal-għadam, u proporzjon konsiderevoli ta' rġiel b'CRPC għandhom mard tat-tessut artab (nodali u/jew vixxerali), li xi wħud minnu jibqa' ma jiġix identifikat qabel il-bidu tal-kura. Barra minn hekk, il-fosfatażi alkalina medjana (ALP, kejl approssimattiv ta' attività osteoblastika) ta' pazjenti fl-istudju ALSYMPCA kien 211 U/L, li huwa relattivament għoli. Pereżempju, ALP medjana kienet ferm aktar baxxa fi studju ta' Fażi III li investiga l-benefiċċju tal-kura ta' enzalutamide f'pazjenti ta' wara docetaxel (115 U/L) jew abiraterone f'pazjenti li qatt ma rċiew kimoterapija qabel (91 U/L). Għalhekk, popolazzjoni tal-pazjent oħra inkluż grupp ta' pazjenti ta' wara docetaxel ma tirreplikaw awtomatikament it-tip ta' pazjenti rreġistrati f'ALSYMPCA f'termini tal-firxa tal-marda.

B'mod globali, il-PRAC ikkunsidra li Xofigo għandu jintuża biss bħala monoterapija, jew flimkien ma' analogu ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH), għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni metastatiku (mCRPC), metastasi fl-għadam sintomatika u l-ebda metastasi vixxerali magħrufa, fi progressjoni wara tal-inqas żewġ linji ta' terapija sistemika għal mCRPC (minbarra analogi ta' LHRH), jew ineligibbli għal kwalunkwe kura disponibbli ta' mCRPC sistemiku. Din il-fehma ġiet appoġġjata sa ċertu punt minn xi esperti tas-SAG li kkunsidraw radium-223 bħala għażla tal-"aħħar linja" utli meta l-ebda kura disponibbli oħra ma tkun ippreferuta u rrakkomanda li ssir prova kkontrollata u randomizzata f'pazjenti fi progressjoni wara tal-inqas żewġ linji ta' terapija għal marda metastatika. Madankollu, il-limitazzjoni ta' radium-223 lil hinn minn kuri tat-tielet linja ma ġietx appoġġjata mill-PRAC fid-dawl tal-kwistjonijiet tas-sigurtà magħrufa b'linji sussegwenti ta' regimens ta' kimoterapija u peress li hemm data limitata dwar is-sekwenzjar ta' terapija f'din il-

popolazzjoni tal-pazjenti. Barra minn hekk, numru ta' studji ppubblikati jindikaw rezistenzi inkroċjati ta' abiraterone u enzalutamide jew docetaxel fl-ambjent ta' wara abiraterone.

Filwaqt li maġġoranza ta' pazjenti f'ALSYMPCA kienu rċivew terapija preċedenti b'docetaxel, hemm nuqqas ta' data għall-użu ta' radium-223 wara linji ta' kura ulterjuri. Barra minn hekk, riżultati taż-żewġ provi kkontrollati u randomizzati mitmuma mhumiex konsistenti f'termini ta' sopravivenza globali. Għalhekk, il-PRAC, f'konformità mal-pariri ta' xi wħud mill-esperti tas-SAG, irrakkomanda li bħala kondizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Xofigo, jiġi impost li jsir studju randomizzat, double-blind, multicentriku sabiex jikkarakterizza aktar is-sigurtà u l-effikaċja, b'mod partikolari r-riskju ta' ksur u r-riskju ta' formazzjoni ta' metastasi vixxerali u nodali fl-ambjenti tal-indikazzjoni ristretta. Barra minn hekk, sabiex tinkiseb aktar data f'waqtha, f'konformità mal-parir tas-SAG, il-PRAC irrakkomanda wkoll li jiġi impost li jsir studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni mingħajr intervent sabiex jikkarakterizza aktar is-sigurtà tiegħu.

Peress li s-sett tad-data evolva matul din il-proċedura, huwa nnutat li l-iżbilanċ statistikament sinifikanti fil-mortalità osservat fl-analiżi interim ta' ERA-223 meta seħħew il-miżuri proviżorji (HR 1.347; 95% CI [1.047, 1.732] $p=0.02$) ma baqax statistikament sinifikanti fl-analiżi wara li giet illokkjata l-bażi tad-data fit-8 ta' Ġunju 2018 (HR 1.195; 95% CI [0.950, 1.505] $p=0.128$). Madankollu, din ix-xejra għadha ta' tħassib. Barra minn hekk, madwar tliet darbiet tal-pazjenti esperjenzaw ksur fil-fergħa ta' radium-223 meta mqabbel mal-fergħa tal-placebo. Abiraterone huwa magħruf li jżid ir-riskju ta' ksur, kif ukoll prednisone/prednisolone u effett sinerġistiku tal-kombinazzjoni tripla ma jistax jiġi eskluż. Data ta' osservazzjoni rrappurtat li radium-223 jintuża fil-prassi klinika flimkien ma' abiraterone (16% ibbażat fuq data interim mill-istudju ta' osservazzjoni REASSURE). B'mod globali, il-PRAC qies li l-kontraindikazzjoni introdotta meta saru l-miżuri provviżorji għall-użu ta' radium-223 flimkien ma' abiraterone u prednisone/prednisolone għandha tinzamm.

Filwaqt li mekkanistikament abiraterone jista' potenzjalment ikollu effett aktar negattiv fuq is-saħħa tal-għadam milli l-antagonisti tar-riċettur tal-androġenu, meta jiġu kkunsidrati l-effetti farmakoloġiċi magħrufa ta' din il-klassi ta' mediċini fuq l-għadam, jista' jseħħ ukoll riskju miżjud ulterjuri ta' ksur meta radium-223 jiġi kkombinat ma' dawn il-prodotti mediċinali. Id-data interim minn REASSURE tindika wkoll użu konkomitanti ma' enzalutamide (22%). B'mod simili, peress li l-kimoterapija hija awtorizzata għall-kura ta' mCPRC flimkien ma' prednisone/prednisolone li huwa magħruf ukoll li jaffettwa lill-għadam b'mod negattiv, riskju miżjud ulterjuri ma jistax jiġi eskluż. Barra minn hekk, filwaqt li proporzjon żgħir ta' pazjenti rċivew antiandroġenu tal-ewwel generazzjoni fil-fażi ta' kura b'radium-223 f'ALSYMPCA, attwalment m'hemm l-ebda data li tistabbilixxi s-sigurtà u l-effikaċja ta' radium-223 flimkien ma' terapiji tal-kanċer minbarra analogi ta' LHRH. Il-PRAC innota wkoll it-tħassib tas-SAG dwar il-kombinazzjoni ma' kwalunkwe kura oħra effettiva (inkluż kimoterapija) u l-kombinazzjoni ta' radium-223 ma' kwalunkwe terapija oħra tal-kanċer għandha tiġi evitata sakemm il-benefiċċji u r-riskji tal-kombinazzjoni jkunu jistgħu jiġu stabbiliti. Huwa rikonoxxut li analogi ta' LHRH jistgħu wkoll jaffettwaw lill-għadam b'mod negattiv permezz ta' tnaqqis tad-densità tal-minerali tal-għadam, madankollu dwar il-bilanċ, LHRH huma parti mill-kura tal-aħjar standard disponibbli għall-kanċer tal-prostata metastatiku. Għalhekk jitqies importanti li l-livelli tat-testosteron jinżammu fil-livell kastrat f'pazjenti b'mCRPC. Barra minn hekk, f'ALSYMPCA, 83.9 % tal-pazjenti ngħataw analogi ta' LHRH waqt kura b'radium-223. Bħala konklużjoni, il-PRAC ma rakkomandax il-kombinazzjoni ta' radium-223 ma' terapiji kontra l-kanċer sistemici oħrajn ħlief analogi ta' LHRH.

Għal ħafna mill-pazjenti li esperjenzaw ksur f'ERA-223, dan seħħ wara d-doża finali tagħhom ta' radium-223. Għalhekk, aktarx ir-riskju ta' ksur b'radium-223 jippersisti wara l-aħħar injezzjoni u jista' jiżdied aktar f'pazjenti li sussegwentement jirċievu abiraterone jew mediċini oħra li jistgħu jikkawżaw ukoll osteoporozzi u ksur. M'hemm l-ebda data klinika biex tappoġġja rakkomandazzjoni dwar perjodu mingħajr il-mediċina tal-istudju bejn l-aħħar injezzjoni ta' radium-223 u abiraterone, għalkemm fi provi kliniċi, attwalment huwa rakkomandat perjodu mingħajr il-mediċina tal-istudju ta' erba' ġimgħat għal radium-223 u terapija sussegwenti. Il-PRAC irrikonoxxa l-fehma tas-SAG li għandhom jiġu stabbiliti biżżejjed perjodi mingħajr il-mediċina tal-istudju, inkluż ta' terapiji preċedenti, abbażi tal-farmakodinamika u mhux

il-farmakokinetika biss. Fin-nuqqas ta' data klinika, il-PRAC qies li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jiġu infurmati biex jippermettu intervall mingħajr kura abbażi ta' nofs ħajjiet ta' eliminazzjoni, ta' tal-inqas 5 ijiem wara abiraterone qabel tinbeda kura b'radium-223 u ta' tal-inqas 30 jum wara l-aħħar doża ta' radium-223 qabel tingħata kura tal-kanċer sistemika sussegwenti.

Id-definizzjoni ta' metastasi f'tit sintomatika fl-għadam evolviet mindu sar ALSYMPCA. Madankollu, minħabba li hemm tħassib sinifikanti dwar is-sopravivenza globali u r-riskju ta' ksur f'pazjenti asintomatiċi mill-prova ERA-223 u l-ebda data sostanzjali minn ALSYMPCA jew provi oħra li tindika benefiċċju ta' radium-223 f'dawn il-pazjenti, Xofigo mhuwiex awtorizzat f'din is-sottopopolazzjoni u l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju jitqies bħala negattiv. Huwa nnutat li, madankollu, proporzjon ta' tobbja jistgħu jikkunsidrawh bħala xieraq li jestrapolaw ir-riżultati ta' ALSYMPCA għal ċerti pazjenti asintomatiċi b'metastasi fl-għadam (Konferenza dwar il-Kunsens tal-Kanċer tal-Prostata Avvanzat (APCCC) ta' St. Gallen fl-2015). Konsegwentement, il-PRAC irrakkomandata li tiġi inkluża twissija fl-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jiġi enfasizzat li l-użu ta' Xofigo mhuwiex irrakkomandat f'din il-popolazzjoni tal-pazjent.

Kif ġie nnutat hawn fuq, pazjenti b'inqas minn 6 metastasi fl-għadam kellhom riskju miżjud ta' ksur kemm f'ERA-223 kif ukoll f'ALSYMPCA. Barra minn hekk, f'ALSYMPCA, ma setax jintwera benefiċċju statistikament sinifikanti tas-sopravivenza globali tal-kura fis-sottogrupperi ta' pazjenti b'inqas minn 6 metastasi fl-għadam (HR għal radium-223 għall-placebo 0.901; 95% CI [0.553 - 1.466]). Barra minn hekk, kif ġie nnutat meta saret l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, f'ALSYMPCA, intwera effett aħjar ta' radium-223 f'pazjenti li kellhom ALP totali ta' ≥ 220 U/L u b'hekk f'dawk il-pazjenti li kellhom attività osteoblastika għolja u probabbilment firxa akbar tal-marda. Tabilhaqq, ma setax jintwera benefiċċju statistikament sinifikanti tas-sopravivenza globali tal-kura fis-sottogrupperi ta' pazjenti b'ALP totali fil-linja bażi ta' < 220 U/L (HR 0.823; 95% CI [0.633 - 1.068], $p=0.142$). Data interim minn studju ta' osservazzjoni wriet li fost pazjenti li użaw radium-223 wara tal-inqas żewġ linji ta' terapija, 12 % kellhom < 6 metastasi fl-għadam u l-ALP medjan ta' dan il-grupp kien aktar baxx milli dak tal-popolazzjoni ALSYMPCA (167 U/L meta mqabbel ma' 211 U/L). Għalhekk, ġie nnutat li l-indikazzjoni ristretta ma teskludix b'mod ċar kura ta' pazjenti b'livell baxx ta' metastasi fl-għadam osteoblastika. Meta tiġi kkunsidrata din il-possibbiltà, fid-dawl tar-riskju ta' ksur li għadu kif ġie identifikat, tal-mekkanizmu ta' azzjoni ta' radium-223 u l-effikaċja mistennija aktar baxxa, il-PRAC ikkonkluda li f'pazjenti b'livell baxx ta' metastasi fl-għadam osteoblastika, radium-223 mhuwiex irrakkomandat.

Xi whud mill-esperti tas-SAG kienu tal-fehma li radium-223 jista' jkun għażla utli bħala monoterapija biss f'pazjenti b'metastasi fl-għadam sintomatika ħafna. F'ALSYMPCA, radium-223 dewwem b'mod sinifikanti s-sopravivenza globali fis-sottogrupperi ta' utenti li ma użawx opjoidi (HR = 0.70; 95% CI [0.52–0.93]; $p = 0.013$), madankollu, kien hemm differenzi fil-linja bażi f'favur radium-223. Peress li l-klassifikazzjoni għas-severità tal-uġiġ evolviet mindu sar ALSYMPCA, hemm xi incertezzi jekk data riveduta ta' ALSYMPCA tiddefinixxix b'mod adegwat lil pazjenti kklassifikati bħala f'tit sintomatiċi. Filwaqt li hemm trikkib ma' ERA-223 fil-popolazzjoni ta' studju definita bħala f'tit sintomatika, differenzi f'terminini ta' kimoterapija preċedenti u kombinazzjoni tal-kura waqt l-istudju jagħmluha diffiċli li jiġu estrapolati r-riżultati negattivi ta' ERA-223 għall-popolazzjoni awtorizzata. Il-PRAC ikkunsidra li f'adulti b'CRPC u b'metastasi fl-għadam f'tit sintomatika, il-benefiċċju tal-kura għandu jiġi vvalutat b'attenzjoni biex ikun akbar mir-riskji meta jiġi kkunsidrat li aktarx tkun meħtieġa attività osteoblastika għolja għall-benefiċċju tal-kura.

F'ERA-223, is-sopravivenza globali medjana tnaqqset bi 8.6 xhur fil-grupp ta' pazjenti li rċiew 5 jew 6 dożi ta' radium-223, meta mqabbel ma' dawk li rċiew 5 jew 6 dożi ta' placebo. Barra minn hekk, għet osservata żieda statistikament sinifikanti fir-riskju ta' ksur b'radium-223 meta mqabbel mal-placebo fis-sottogrupperi ta' pazjenti li rċiew ≥ 5 , iżda ma ntlahqet l-ebda differenza statistika fis-sottogrupperi li rċiewa dożi inqas - madankollu, id-daqs tal-kampjun f'dan l-aħħar grupp kien iżgħar. Il-PRAC ikkunsidra li filwaqt li ma tħallix li jkun hemm dubju dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-pożoloġija stabbilita attwalment, l-ipoteżi li d-dożaġġ huwa wieħed mill-fatturi li seta' kkontribwixxa għar-riskju miżjud ta' ksur u mortalità għandha tiġi investigata aktar.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC irrakkomanda li t-twettiq ta' studju dwar il-bijodistribuzzjoni għandu jiġi impost bħala kondizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Xofigo, sabiex tiġi kkaratterizzata aktar il-korrelazzjoni bejn il-firxa tal-marda, id-doża u d-distribuzzjoni ta' radium-223 fil-metastasi fl-għadam kontra siti ta' saħħa tal-għadam indebolita (eż. osteoporozzi) kontra struttura normali tal-għadam.

II-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju r-riskju baqa' pożittiv, diment li Xofigo (radium Ra223 dichloride) jintuża biss bħala monoterapija jew flimkien ma' analogu ta' LHRH għall-kura ta' pazjenti adulti b'mCRPC, metastasi fl-għadam ftit sintomatika u l-ebda metastasi vixxeral magħrufa, fi progressjoni wara tal-inqas żewġ linji preċedenti ta' terapija sistemika għal mCRPC (minbarra analogi ta' LHRH), jew ineliġibbli għal kwalunkwe kura ta' mCRPC sistemika disponibbli u li t-tibdil jiġi implimentat fl-informazzjoni dwar il-prodott sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' ksur. Barra minn hekk, bħala kondizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, l-effikaċja u s-sigurtà ta' radium-223 jistgħu jiġu kkaratterizzati aktar billi ssir prova kkontrollata u randomizzata, studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni mingħajr intervent u studju dwar il-bijodistribuzzjoni.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 li tirriżulta mid-data ta' farmakoviġilanza għal Xofigo (radium Ra223 dichloride).
- II-PRAC irrevoda l-analiżi tad-data preliminari tal-Istudju ERA-223 li wriet riskju miżjud ta' ksur u xejra għal riskju miżjud ta' mortalità meta mqabbel mal-plaċebo meta kura b'radium-223 ġiet ikkombinata ma' kura b'abiraterone acetate u prednisone/prednisolone. II-PRAC ikkunsidra wkoll id-data kollha l-oħra disponibbli, inkluż data mill-prova klinika ALSYMPCA li appoġġjat l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, b'rabta mal-impatt potenzjali tar-riżultati tal-Istudju ERA-223 dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' radium-223 fl-indikazzjoni awtorizzata. II-PRAC ikkunsidra wkoll l-fehmiet espressi mill-grupp konsultattiv xjentifiku dwar l-onkoloġija.
- II-PRAC innota li l-użu ta' radium-223 f'ERA-223 sar f'pazjenti li qatt ma rċievew kimoterapija qabel fi stadji aktar bikrija tal-marda, għalkemm parzjalment jikkoinċidi ma' dak inkluż fl-indikazzjoni awtorizzata. Meta tiġi kkunsidrata d-data kollha disponibbli, il-PRAC ikkonkluda li radium-223 huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' ksur, waqt il-kura u għal diversi xhur wara tmiem il-kura.
- II-PRAC ikkunsidra li r-riżultati ta' ERA-223 ziedu mal-inċertezzi dwar il-limitu tal-benefiċċju nnutat f'ALSYMPCA meta saret l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, b'mod partikolari, f'pazjenti b'piż tal-marda aktar baxx u fuq il-potenzjal biex radium-223 jipromwovi progressjoni ta' marda mhux tal-għadam. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li huma meħtieġa miżuri biex jiġu minimizzati dawn ir-riskji inkluż il-prevenzjoni tal-użu tal-prodott f'ambjenti simili għal dak ta' ERA-223.
- Bħala konsegwenza, il-PRAC irrakkomanda li l-indikazzjoni ta' radium-223 tiġi ristretta għal użu bħala monoterapija jew flimkien ma' analogu ta' ormon li jstimula l-produzzjoni tal-ormon ta' lutejinazzjoni (LHRH), għall-kura ta' pazjenti adulti b'kanċer tal-prostata rezistenti għall-kastrazzjoni metastatiku (mCRPC), metastasi sintomatika fl-għadam u l-ebda metastasi vixxerali magħrufa, fi progressjoni wara tal-inqas żewġ linji preċedenti ta' terapija sistemika għal mCRPC (minbarra analogi ta' LHRH), jew ineliġibbli għal kwalunkwe kura ta' mCRPC sistemika disponibbli. II-PRAC qies ukoll li radium-223 għandu jiġi kontra-indikat flimkien ma' abiraterone acetate u prednisone/prednisolone.
- Barra minn hekk, meta jitqies ir-riskju miżjud ta' ksur u peress li hija possibbli zieda fil-mortalità, il-PRAC jirrakkomanda li ma jintużax radium-223 f'pazjenti b'metastasi fl-għadam asintomatika

biss jew flimkien ma' terapiji tal-kanċer attivi sistemici oħra. Huma rakkomandati intervalli mingħajr kura qabel u wara kura b'radium-223.

- Fid-dawl tar-riskju miżjud ta' ksur, l-inċertezzi li tqajmu, u n-nuqqas ta' evidenza sinifikanti li l-benefiċċji osservati f'ALSYMPCA japplikaw għal pazjenti b'livell baxx ta' metastasi fl-għadam osteoblastika, il-PRAC jirrakkomanda li radium-223 ma jintużax f'dawn il-pazjenti, u, f'pazjenti b'metastasi fl-għadam f'it sintomatika, li radium-223 jintuża biss jekk il-benefiċċji mistennija li jkunu ikbar mir-riskji.
- Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju ta' ksur, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa għandhom jivvalutaw l-istatus tal-għadam u r-riskju ta' ksur fil-linja bażi għall-pazjenti kollha qabel jinbeda radium-223 u li l-pazjenti jiġu mmonitorjati għal tal-inqas 24 xahar. Għandu jiġi kkunsidrat l-użu tal-bisfosfonati jew denosumab. F'pazjenti b'riskju għoli ta' ksur, radium-223 għandu jinbeda biss jekk il-benefiċċji mistennija jitqiesu li huma akbar mir-riskji assoċjati mal-kura.
- Finalment, il-PRAC irrakkomanda li bħala kondizzjonijiet għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Xofigo, jiġi impost it-tweġġ ta' prova klinika kkontrollata u randomizzata, studju dwar is-sikurezza wara l-awtorizzazzjoni mingħajr intervent, u studju dwar il-bijodistribuzzjoni, sabiex jiġu kkaratterizzati aktar is-sigurtà u l-effikaċja ta' radium-223, inkluż il-mekkanizmi responsabbli għar-riskju miżjud ta' ksur, u r-riskju possibbli ta' mortalità miżjuda rrapportat f'ERA-223.

Fid-dawl ta' dan t'hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xofigo (radium Ra223 dichloride) jibqa' favorevoli soġġett għall-kondizzjonijiet maqbula għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, u filwaqt li jitqiesu l-emendi maqbula għall-informazzjoni dwar il-prodott.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Xofigo (radium Ra223 dichloride).

Opinjoni tas-CHMP

Wara li giet rieżaminata r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet ġenerali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni .

Konklużjoni globali

Bħala konsegwenza, is-CHMP jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Xofigo (radium Ra223 dichloride) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u fil-kondizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk, is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Xofigo (radium Ra223 dichloride).