

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Analizy nieoczyszczonych wstępnych danych z badania klinicznego oceniającego działanie Xofigo (dichlorek radu-223) w grupie pacjentów cierpiących na bezobjawowego lub łagodnego raka gruczołu krokowego (ERA-223 [1]) wykazały, że częstotliwość złamań i zgonów związanych z leczeniem była większa w grupie poddanej leczeniu (dichlorek radu-223 plus octan abirateronu i prednizon/prednizolon) w porównaniu z grupą kontrolną (placebo plus octan abirateronu i prednizon/prednizolon).

Biorąc pod uwagę znaczenie wyników badania klinicznego ERA-223, uznano, że powinny one zostać poddane dokładnemu przeglądowi w kontekście wszystkich dostępnych danych związanych z dichlorkiem radu-223 w celu oceny ich potencjalnego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla Xofigo w przypadku dopuszczonego wskazania do leczenia osób dorosłych cierpiących na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, objawowe przerzuty do kości i bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych.

W dniu 30 listopada 2017 r., zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o opinię w celu ustalenia, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xofigo (dichlorek radu-223) należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy unieważnić.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Xofigo (dichlorek radu-223) jest produktem dopuszczonym do obrotu w procedurze centralnej wskazanym w leczeniu osób dorosłych cierpiących na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, objawowe przerzuty do kości i bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych.

PRAC uwzględnił analizy danych okresowych z randomizowanego, wielośrodkowego, kontrolowanego placebo badania (15396/ERA-223) III fazy pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii cierpiących na bezobjawowego lub łagodnego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację z przerzutami do kości. PRAC uwzględnił również dane z kluczowego badania klinicznego III fazy ALSYMPCA (15245/BC1-06), które uzasadniało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Xofigo, a także dane z innych zakończonych i trwających badań, które stały się dostępne od czasu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Skuteczność kliniczna radu-223 w zatwierdzonym wskazaniu została ustalona podczas składania wstępnego wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w oparciu o ocenę danych z jednego kluczowego badania (ALSYMPCA), w którym zaobserwowano poprawę całkowitego przeżycia i opóźnione objawowe zdarzenia szkieletowe. W czasie wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, na podstawie danych z tego kluczowego badania klinicznego, uznano, że zdarzenia niepożądane związane z radem-223 są możliwe do opanowania i mniej intensywne niż zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem leków cytostatycznych również podawanych pacjentom z populacji docelowej.

PRAC odnotował, że badanie ERA-223 obejmowało dorosłych pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii, cierpiących na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, natomiast u 46% z nich wystąpiły łagodne objawowe przerzuty do kości. Wymienione cechy odpowiadają zarejestrowanym wskazaniom do stosowania niniejszego leku. Na podstawie dostępnych danych nie można wykazać, że niepożądane skutki w badaniu ERA-223 spowodowane są mechanizmem specyficznym dla jednoczesnego stosowania wraz z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. Zgodnie z wynikiem spotkania onkologicznej naukowej grupy doradczej (SAG) PRAC uznał zatem, że wymienione odkrycia mają istotne znaczenie dla zarejestrowanego wskazania do stosowania.

¹ Badanie 15396 (ERA-223); NCT02043678; Randomizowane, kontrolowane placebo badanie III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby oceniające dichlorek radu-223 w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem w leczeniu bezobjawowego lub łagodnego raka gruczołu krokowego opornego na kastrację (CRPC) u pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii z dominującymi przerzutami do kości

Po rozważeniu wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych, nieklinicznych oraz literatury PRAC wywnioskował, że stosowanie radu-223 wg zarejestrowanego wskazania do stosowania wiąże się ze zwiększonym ryzykiem złamań podczas leczenia oraz po jego zakończeniu. Pogląd ten podzielała również SAG. Nie wyjaśniono jednak w pełni skali tego ryzyka, gdyż we wszystkich dostępnych badaniach, jak zauważono również w SAG, zidentyfikowano istotne ograniczenia dotyczące zbierania danych na temat złamań, obejmujące brak systematycznej obserwacji ryzyka złamań i brak intensywnego monitorowania zdrowia szkieletu. Pozostaje jednak faktem, że w badaniu ERA-223 wszystkie złamania miały być zgłaszane podczas dłuższego okresu niż w badaniu ALSYMPCA, a w fazie leczenia wykonywano scyntyografię kości/tomografię komputerową (CT).

Analiza przeprowadzona w podgrupach w ramach badania ERA-223 sugeruje, że stosowanie bisfosfonianów i denosumabu („środków odpowiedzialnych za zdrowie kości” [BHA]) zmniejszyło ryzyko zdarzeń takich jak „przeżycia przeżycie bez objawowych zdarzeń szkieletowych”, w szczególności objawowych złamań patologicznych, a zmniejszenie to było bardziej wyraźne w grupie otrzymującej rad-223. Zastosowanie tych leków zmniejszyło także ryzyko wszystkich złamań w obu grupach poddawanych leczeniu, lecz nie wyeliminowało zwiększonego ryzyka w grupie otrzymującej rad-223 w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Dane z warstwowych modeli Coxa i modeli regresji logistycznej dla złamań w obu badaniach, ALSYMPCA i ERA-223, są względnie spójne, wskazując na to, że zastosowanie BHA jest silnie związane z obniżeniem ryzyka złamań oraz skróceniem czasu do wystąpienia pierwszego złamania w grupie otrzymującej rad-223 oraz w grupie placebo w badaniu ERA-223, lecz nie w grupie placebo w badaniu ALSYMPCA. Oznacza to, że zastosowanie tych leków może minimalizować ryzyko złamań związanych z radem-223, również wówczas, gdy jest on stosowany jako pojedyncza ogólnoustrojowa terapia przeciwnowotworowa.

W dostępnych danych z badań obrazowych najczęstszym rodzajem złamań były złamania osteoporotyczne i prawie wszyscy pacjenci z tymi złamaniami cierpieli na osteoporozę podczas oceny wyjściowej. Odkryto, że większość złamań nie była związana z przerzutami, co jest powodem do obaw i wskazuje na istotny niespecyficzny efekt działania radu-223 w badaniu ERA-223. Z danych uzyskanych w wyniku badania biodystrybucji wynika, że w większości przypadków gorące miejsca akumulacji radu-223 odpowiadają depozytom nowotworowym; mogą one jednak odpowiadać także chorobom nienowotworowym, jak np. choroba zwyrodnieniowa kości. Uważa się, że lek Xofigo gromadzi się w miejscach wzmożonego obrotu kostnego, takich jak miejsca objęte zwyrodnieniową chorobą kości (osteoporozą) lub miejsca niedawnych (mikro-) złamań, zwiększając ryzyko złamań. W analizach wielowymiarowych w badaniu ERA-223 obecność osteoporozy w wywiadzie i mniejsza liczba przerzutów podczas oceny wyjściowej (<6 w porównaniu z ≥6) były w istotnym stopniu związane ze zwiększonym ryzykiem złamań w grupie otrzymującej rad-223, ale nie w grupie przyjmującej placebo. Ponadto u pacjentów biorących udział w badaniu ERA-223, u których odnotowano mniej niż 6 przerzutów do kości podczas oceny wyjściowej, wystąpiło więcej złamań i zaobserwowano u nich krótszy czas do wystąpienia pierwszego złamania w porównaniu z pacjentami, u których zaobserwowano 6 lub więcej przerzutów do kości; można to częściowo wyjaśniać brakiem równowagi w długości uprzedniej terapii z zastosowaniem deprivacji androgenowej określanej podczas oceny wyjściowej. W badaniu ALSYMPCA częstość występowania złamań wśród pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości była w przybliżeniu dwa razy większa niż u pacjentów z grupy placebo. W analizach wielowymiarowych ryzyko złamania było zazwyczaj podwyższone u pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości w porównaniu z pacjentami z 6 lub więcej przerzutami do kości w grupie otrzymującej rad-223. Podsumowując, obecność osteoporozy w wywiadzie i mniejszy stopień zaawansowania choroby podczas oceny wyjściowej wydają się być kluczowymi czynnikami przyczyniającymi się do wystąpienia złamań oraz czasu do wystąpienia pierwszego złamania w grupie otrzymującej rad-223, w której obecność osteoporozy w wywiadzie oraz mniej niż 6 przerzutów do kości jest związana ze zwiększonym ryzykiem złamań ocenianym w ramach analiz post-hoc.

Na podstawie wcześniej wspomnianych obserwacji PRAC uznał, że przed rozpoczęciem leczenia radem-223 powinno się określić stan kości na przykład za pomocą scyntyografii oraz pomiaru gęstości mineralnej kości, jak również wyjściowego ryzyka złamań u pacjentów w oparciu o znane czynniki ryzyka i czynniki

określone z użyciem wspomnianej procedury (np. osteoporoza, mniej niż 6 przerzutów do kości, przyjmowanie leku zwiększającego ryzyko złamań oraz niski wskaźnik masy ciała). Inne czynniki, takie jak jednoczesne stosowanie sterydów, mogą zwiększać ryzyko złamań. Z uwagi na zaobserwowane opóźnione ryzyko zmian powinno się dokładnie monitorować te dwa aspekty przez co najmniej 24 miesiące po rozpoczęciu leczenia. Dodatkowo przed rozpoczęciem lub wznowieniem leczenia z użyciem produktu Xofigo powinno się rozważyć stosowanie środków zapobiegawczych, takich jak bisfosfoniary lub denosumab. W dalszej kolejności u pacjentów z wysokim wyjściowym ryzykiem złamań powinno się dokładnie ocenić, czy korzyści płynące z leczenia przeważają nad ryzykiem.

PRAC odnotował, że w badaniu ERA-223 odsetek pacjentów, którzy zmarli z powodu progresji choroby nieobejmującej kości (np. progresji w obrębie węzłów chłonnych lub wątroby), był znacznie wyższy w grupie przyjmującej rad-223 w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (14,5% [57/392] w porównaniu z 7,4% [29/394]). W populacji ogólnej obserwowano także zwiększone ryzyko progresji radiologicznej nieobejmującej kości w grupie, której podawano rad-223, w porównaniu z grupą placebo (HR 1,376; 95% CI [0,972; 1,948], $p=0,07$), co wywołuje obawy, że rad-223 sprzyja powstawaniu przerzutów do narządów trzewnych i węzłów chłonnych. Podobny trend obserwowano w badaniu ALSYMPCA, w którym wśród pacjentów, którzy zmarli z powodu raka prostaty, odsetek zgonów spowodowanych przerzutem raka gruczołu krokowego nieobejmującym szkieletu był wyższy w grupie, której podawano rad-223, niż w grupie placebo (38,1% w porównaniu z 27,3%). PRAC odnotował obawy podczas wstępnego uzyskiwania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczące tego, że częstość zgonów niezwiązanych z rakiem gruczołu krokowego w grupie otrzymującej rad-223 była niższa w porównaniu z grupą placebo, co mogło wskazywać na brak równowagi stanu zdrowia na korzyść grupy przyjmującej rad-223. Wymieniono także inne wątpliwości, takie jak brak wykazania bezpośredniego wpływu przeciwnowotworowego oraz potencjalny wpływ jednoczesnego podawania innych leków, takich jak bisfosfoniary. Jednak w przeciwieństwie do niektórych ekspertów SAG komitet PRAC uznał, że wyniki badania ERA-223 nie wpłynęły na ogólną trafność poprawy całkowitego przeżycia obserwowanej w badaniu ALSYMPCA w grupie otrzymującej rad-223 w porównaniu z grupą placebo, a także zauważył, że korzyść z całkowitego przeżycia utrzymywała się po dostosowaniu do głównych czynników zakłócających. Ponadto, choć nie wykazano żadnego bezpośredniego działania przeciwnowotworowego, co również odnotowano w czasie wprowadzania do obrotu, inne punkty końcowe potwierdzały korzyść ze stosowania radu-223. W grupie przyjmującej rad-223 mniej pacjentów doświadczyło zdarzeń kostnych (SRE), a czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego był klinicznie istotnie dłuższy i różnica wynosiła sześć miesięcy. Wszystkie aspekty złożonego punktu końcowego SRE odnosiły się do klinicznie istotnych aspektów i odnotowano spójny korzystny efekt w przypadku trzech spośród czterech parametrów złożonego punktu końcowego na korzyść radu-223, podczas gdy terapia napromienianiem z pól zewnętrznych (EBRT) stanowiła element dominujący.

Zatem, choć istnieją ograniczenia odnośnie do ekstrapolacji trendu zwiększonej śmiertelności z badania ERA-223 do badania ALSYMPCA, jak również trudności w pogodzeniu niepożądanych skutków obserwowanych w badaniu ERA-223 z korzystnymi skutkami w badaniu ALSYMPCA, biorąc pod uwagę fakt, że u uczestników badania ERA-223 występował mniej zaawansowany przerzutowy CRPC, dostępne dane budzą wątpliwości odnośnie do stosowania radu-223 we wczesnych liniach terapii u pacjentów objawowych.

W badaniu ALSYMPCA pacjenci byli wcześniej poddawani leczeniu docetakselem, byli w zbyt słabej kondycji do przyjmowania docetakselu, nie chcieli otrzymywać docetakselu lub docetaksel nie był dla nich odpowiedni z innego powodu. W efekcie populacja pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii włączona do badania ALSYMPCA nie była odpowiednio zdefiniowana, a zakres i cechy różnych subpopulacji pozostają nieznane. Badanie ERA-223 przeprowadzono wyłącznie wśród pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii, co budzi dalsze obawy odnośnie do leczenia radem-223 pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego niepoddawanych wcześniej chemioterapii. Od wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu radu-223 abirateron i enzalutamid zostały dopuszczone do stosowania u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego niepoddawanych wcześniej chemioterapii oraz

otrzymujących wcześniej docetaksel, na podstawie rzetelnych danych wykazujących korzyść w postaci całkowitego przeżycia. Chemioterapia, a do pewnego stopnia również abirateron i enzalutamid, są w stanie oddziaływać miejscowo na przerzuty do węzłów chłonnych oraz do narządów trzewnych. Sposób działania radu-223 jest ograniczony do środowiska kostnego, natomiast istotny odsetek mężczyzn z CRPC cierpi z powodu przerzutów do tkanek miękkich (węzłów chłonnych i/lub narządów trzewnych), które mogą czasem pozostawać niewykryte przed rozpoczęciem leczenia. Ponadto mediana fosfatazy alkalicznej (ALP, przybliżona miara aktywności osteoblastycznej) u pacjentów biorących udział w badaniu ALSYMPCA wynosiła 211 U/l, co jest wynikiem względnie wysokim. W przykładzie mediana ALP była wyraźnie niższa w badaniu III fazy oceniającym korzyści płynące z leczenia enzalutamidem u pacjentów wcześniej otrzymujących docetaksel (115 U/l) lub abirateronem u pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii (91 U/l). Zatem inna populacja pacjentów obejmująca grupę pacjentów otrzymujących wcześniej docetaksel nie stanowi automatycznego powtórzenia rodzaju pacjentów włączonych do badania ALSYMPCA pod względem zakresu choroby.

W ogólnym ujęciu PRAC uznał, że lek Xofigo powinno się stosować jedynie w formie monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (mCRPC), objawowymi przerzutami do kości oraz bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, u których doszło do progresji choroby po uprzednim podaniu co najmniej dwóch linii terapii ogólnoustrojowej w celu leczenia mCRPC (innych niż analogi LHRH), lub pacjentów niekwalifikujących się do żadnego dostępnego ogólnoustrojowego leczenia mCRPC. Do pewnego stopnia pogląd ten był wspierany przez niektórych ekspertów SAG, którzy uznali rad-223 za użyteczną opcję „ostatniej linii”, gdy nie preferuje się stosowania żadnych innych dostępnych metod leczenia; zalecili oni także przeprowadzenie randomizowanego kontrolowanego badania wśród pacjentów, u których doszło do progresji choroby po uprzednim podaniu co najmniej dwóch linii terapii w celu leczenia choroby przerzutowej. Ograniczanie stosowania radu-223 po trzeciej linii leczenia nie było jednak wspierane przez PRAC ze względu na znane kwestie dotyczące bezpieczeństwa następujących linii schematów chemioterapii, z racji tego, że dane dotyczące sekwencjonowania terapii w tej populacji pacjentów są ograniczone. Dodatkowo w wielu opublikowanych badaniach wskazywano na obecność oporności krzyżowej abirateronu i enzalutamidu lub docetakselu w sytuacji po zastosowaniu abirateronu.

Podczas gdy większość pacjentów w badaniu ALSYMPCA otrzymywała najpierw terapię docetakselem, brakuje danych na temat stosowania radu-223 po dalszych liniach leczenia. Ponadto wyniki dwóch zakończonych randomizowanych kontrolowanych badań nie są spójne pod względem całkowitego przeżycia. PRAC, zgodnie z radą niektórych ekspertów SAG, zalecił zatem przeprowadzenie randomizowanego, wielośrodkowego badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby będącego warunkiem uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Xofigo w celu dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa i skuteczności, w szczególności ryzyka złamań i ryzyka rozwoju przerzutów do narządów trzewnych i węzłów chłonnych w sytuacjach z ograniczonym wskazaniem. Dodatkowo, w celu uzyskania dodatkowych danych w odpowiednim czasie, zgodnie z radą SAG PRAC zalecił również przeprowadzenie nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu w celu dalszego scharakteryzowania jego bezpieczeństwa.

Z uwagi na to, że zbiór danych zmieniał się w trakcie tej procedury, odnotowano, że istotna statystycznie nierównowaga umieralności zaobserwowana w ramach analizy okresowej badania ERA-223 podczas tymczasowych środków (HR 1,347; 95% CI [1,047; 1,732] $p=0,02$) nie była już statystycznie istotna w analizie po zamknięciu bazy danych w dniu 8 czerwca 2018 r. (HR 1,195; 95% CI [0,950; 1,505] $p=0,128$). Jednakże trend ten nadal jest powodem do niepokoju. Dodatkowo około trzykrotnie więcej pacjentów z grupy otrzymującej rad-223 doświadczyło złamań w porównaniu z grupą, której podawano placebo. Wiadomo, że abirateron i prednizon/prednizolon zwiększają ryzyko złamań; nie można także wykluczyć synergistycznego działania potrójnego skojarzenia tych leków. Z danych obserwacyjnych wynika, że rad-223 jest stosowany w praktyce klinicznej w skojarzeniu z abirateronem (16% w oparciu o dane z analizy okresowej z badania obserwacyjnego REASSURE). Ogólnie rzecz biorąc, PRAC uznał, że

należy podtrzymać przeciwwskazanie wprowadzone podczas środków tymczasowych odnośnie do stosowania radu-223 w skojarzeniu z abirateronem i prednizonem/prednizolonem.

Podczas gdy mechanistycznie abirateron mógłby potencjalnie mieć bardziej negatywny wpływ na zdrowie kości niż antagoniści receptora androgenowego, biorąc pod uwagę znany farmakologiczny wpływ tej klasy leków na kości, w przypadku podawania radu-223 w skojarzeniu z tymi produktami leczniczymi może nastąpić dalszy wzrost ryzyka złamań. Dane okresowe z badania REASSURE również wskazują na jednoczesne podawanie z enzalutamidem (22%). Podobnie, z uwagi na to, że chemioterapia jest dopuszczona w leczeniu mCPRC w skojarzeniu z prednizonem/prednizolonem, których szkodliwy wpływ na kości również jest znany, nie można wykluczyć dalszego wzrostu ryzyka. Ponadto niewielki odsetek pacjentów otrzymywał leczenie antyandrogenowe pierwszej generacji podczas fazy leczenia radem-223 w badaniu ALSYMPCA, a obecnie nie ma danych określających bezpieczeństwo i skuteczność radu-223 podawanego w skojarzeniu z terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH. PRAC również podzielał obawy SAG dotyczące tego, że należy unikać skojarzenia z jakimikolwiek skutecznymi metodami leczenia (łącznie z chemioterapią) oraz skojarzenia radu-223 z jakimikolwiek innymi terapiami przeciwnowotworowymi, jeśli nie zostaną ustalone korzyści i ryzyko wynikające z zastosowania takiego skojarzenia. Stwierdzono, że analogi LHRH również mogą wywierać niekorzystny wpływ na kości poprzez obniżanie gęstości mineralnej kości, jednakże LHRH są jednocześnie częścią złotego standardu leczenia raka gruczołu krokowego z przerzutami. Uznano zatem, że u pacjentów z mCRPC decydujące znaczenie ma utrzymywanie poziomów testosteronu na poziomie kastracyjnym. Ponadto w badaniu ALSYMPCA analogi LHRH podawano 83,9% pacjentów podczas leczenia radem-223. Podsumowując, PRAC odradza podawanie radu-223 w skojarzeniu z innymi ogólnoustrojowymi terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH.

U większości pacjentów, u których doszło do złamania w trakcie badania ERA-223, nastąpiło ono po otrzymaniu końcowej dawki radu-223. Jest zatem prawdopodobne, że ryzyko złamań w przypadku stosowania radu-223 będzie się utrzymywać po podaniu ostatniego wstrzyknięcia i w dalszym ciągu będzie mogło wzrastać u pacjentów, którzy następnie będą otrzymywać abirateron lub inne leki mogące również powodować osteoporozę i złamania. Nie ma danych klinicznych popierających zalecenie wprowadzenia okresu usuwania leku z organizmu między ostatnim wstrzyknięciem radu-223 a podaniem abirateronu, jednak obecnie w badaniach klinicznych zaleca się wprowadzenie czterotygodniowego okresu usuwania radu-223 z organizmu przed zastosowaniem kolejnej terapii. PRAC uznał pogląd SAG na temat tego, że odpowiednie okresy usuwania leku z organizmu, łącznie z wcześniejszymi terapiami, powinno się ustalać nie tylko w oparciu o farmakokinetykę, lecz również farmakodynamikę. Wobec braku danych klinicznych PRAC ustalił, że pracownicy ochrony zdrowia powinni wprowadzić okres bez podawania leczenia w oparciu o okresy połowicznej eliminacji, trwające co najmniej 5 dni po podaniu abirateronu, a przed rozpoczęciem leczenia radem-223, oraz co najmniej 30 dni po podaniu ostatniej dawki radu-223, a przed zastosowaniem kolejnego ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego.

Definicja łagodnych objawowych przerzutów do kości uległa zmianom od czasu przeprowadzenia badania ALSYMPCA. Jednak, na podstawie istotnych obaw odnośnie do całkowitego przeżycia i ryzyka złamań u pacjentów bezobjawowych z badania ERA-223 oraz braku znaczących danych z badania ALSYMPCA lub innych badań wskazujących na korzyści z zastosowania radu-223 u tych pacjentów, lek Xofigo nie jest dopuszczony do stosowania w tej subpopulacji, a stosunek korzyści do ryzyka jest uznawany za negatywny. Zauważono, że pewien odsetek klinicystów może jednak uznać za właściwe przeprowadzenie ekstrapolacji wyników badania ALSYMPCA do pewnych bezobjawowych pacjentów z przerzutami do kości (St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) [Konferencja w celu osiągnięcia konsensusu w przypadku zaawansowanego raka gruczołu krokowego] odbywająca się w St. Gallen w 2015 r.). W efekcie PRAC zalecił dołączanie ostrzeżenia do informacji o produkcie w celu podkreślenia, że stosowanie leku Xofigo nie jest zalecane w tej populacji pacjentów.

Jak wyżej wspomniano, u pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości ryzyko złamań było podwyższone zarówno w badaniu ERA-223, jak i ALSYMPCA. Ponadto w badaniu ALSYMPCA nie dało się wykazać istotnej statystycznie korzyści z całkowitego przeżycia wskutek leczenia w podgrupach pacjentów z mniej

niż 6 przerzutami do kości (HR dla radu-223 w stosunku do placebo 0,901; 95% CI [0,553-1,466]). Co więcej, jak odnotowano podczas wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w badaniu ALSYMPCA wykazano lepsze działanie radu-223 u pacjentów, u których całkowity ALP ≥ 220 U/l, a zatem u pacjentów z wysoką aktywnością osteoblastyczną i prawdopodobnie większym zakresem choroby. W rzeczywistości istotnej statystycznie korzyści z całkowitego przeżycia wskutek leczenia nie udało się wykazać również w podgrupie pacjentów z wyjściowym całkowitym poziomem ALP < 220 U/l (HR 0,823; 95% CI [0,633 - 1,068], $p=0,142$). Dane okresowe z badania obserwacyjnego wykazały, że wśród pacjentów, u których zastosowano rad-223 po co najmniej dwóch liniach terapii, u 12% wystąpiło < 6 przerzutów do kości, a mediana ALP w tej grupie była niższa niż w populacji z badania ALSYMPCA (167 U/l w porównaniu z 211 U/l). Odnotowano zatem, że ograniczone wskazanie nie wyklucza w sposób wyraźny leczenia pacjentów z niskim poziomem osteoblastycznych przerzutów do kości. Biorąc pod uwagę tę możliwość, wobec niedawno zidentyfikowanego ryzyka złamań, mechanizmu działania radu-223 oraz niższej oczekiwanej skuteczności, PRAC postanowił, że leczenie radem-223 nie jest zalecane u pacjentów z niskim poziomem osteoblastycznych przerzutów do kości.

Niektórzy eksperci SAG podzielali pogląd, że rad-223 mógłby stanowić użyteczną opcję leczenia w przypadku stosowania go w formie monoterapii jedynie u pacjentów z przerzutami do kości dającymi silne objawy. W badaniu ALSYMPCA rad-223 istotnie przedłużył całkowite przeżycie w grupie pacjentów, którym nie podawano opioidów (HR = 0,70; 95% CI [0,52–0,93]; $p = 0,013$), jednak odnotowano różnice w poziomie wyjściowym na korzyść radu-223. Z uwagi na to, że klasyfikacja nasilenia bólu zmieniła się od czasu przeprowadzenia badania ALSYMPCA, istnieje kilka niejasności dotyczących tego, czy oceniane dane z badania ALSYMPCA w odpowiedni sposób definiują pacjentów z łagodnymi objawami. Z uwagi na to, że badana populacja definiowana jako pacjenci z łagodnymi objawami częściowo pokrywa się z populacją z badania ERA-223, różnice dotyczące wcześniej stosowanej chemioterapii oraz skojarzenia leczenia podczas badania utrudniają ekstrapolację negatywnych wyników badania ERA-223 na populację dopuszczoną do badania. PRAC postanowił, że u dorosłych pacjentów z CRPC oraz łagodnymi objawowymi przerzutami do kości należy dokładnie ocenić, czy korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem, biorąc pod uwagę fakt, że wysoka aktywność osteoblastyczna jest prawdopodobnie konieczna do uzyskania korzyści z leczenia.

W badaniu ERA-223 mediana całkowitego przeżycia była niższa o 8,6 miesiąca w grupie pacjentów, którym podawano 5 lub 6 dawek radu-223, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymywali 5 lub 6 dawek placebo. Ponadto obserwowano istotny statystycznie wzrost ryzyka złamań podczas stosowania radu-223 w porównaniu z placebo w podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali ≥ 5 dawek, ale nie odnotowano różnic statystycznych w podgrupie, której podawano mniejszą liczbę dawek – jednak rozmiar próby w tej podgrupie był dużo mniejszy. PRAC uznał, że nie należy pozwalać na kwestionowanie stosunku korzyści do ryzyka obecnie ustalonego dawkowania, jednak powinno się poddać dalszym badaniom hipotezę mówiącą o tym, że dawkowanie jest jednym z czynników, które mogły przyczynić się do zwiększenia ryzyka złamań i śmiertelności.

W związku z powyższym PRAC zalecił, aby przeprowadzenie badania biodystrybucji było narzucone jako warunek do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Xofigo w celu dalszego scharakteryzowania korelacji między zakresem choroby, dawką oraz dystrybucją radu-223 w przerzutach do kości w porównaniu z miejscami z zaburzonym stanem zdrowia kości (np. wskutek osteoporozy) oraz w porównaniu z prawidłową strukturą kości.

PRAC wywnioskował, że stosunek korzyści do ryzyka pozostanie dodatni pod warunkiem, że lek Xofigo (dichlorek radu Ra-223) jest stosowany tylko w formie monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem LHRH w celu leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC, objawowymi przerzutami do kości oraz bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym podaniu co najmniej dwóch linii terapii ogólnoustrojowej w celu leczenia mCRPC (innych niż analogi LHRH), lub pacjentów, u których nie da się zastosować żadnego dostępnego ogólnoustrojowego leczenia mCRPC, natomiast w informacji o produkcie zostaną wprowadzone zmiany w celu zminimalizowania ryzyka złamań. Dodatkowo pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostanie udzielone pod warunkiem dalszego

scharakteryzowania bezpieczeństwa i skuteczności radu-223 poprzez przeprowadzenie randomizowanego kontrolowanego badania, nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu oraz badania biodystrybucji.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących leku Xofigo (dichlorek radu Ra-223).
- PRAC dokonał przeglądu wstępnych analiz danych zawartych w badaniu ERA-223, które wykazało zwiększenie ryzyka złamań oraz trend zwiększonego ryzyka umieralności w porównaniu z placebo w przypadku leczenia radem-223 w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem. PRAC wziął również pod uwagę wszystkie inne dostępne dane, w tym dane pochodzące z badania klinicznego ALSYMPCA potwierdzające wstępny wniosek o dopuszczenie do obrotu, zważywszy na potencjalny wpływ wyników badania ERA-223 na stosunek korzyści do ryzyka związany ze stosowaniem radu-223 określony w zatwierdzonym wskazaniu. PRAC rozważył również opinie wyrażone przez naukową grupę doradczą ds. onkologii.
- PRAC odnotował, że w badaniu ERA-223 rad-223 był stosowany u pacjentów niepoddawanych wcześniej chemioterapii we wcześniejszych stadiach choroby, choć stadia te częściowo pokrywały się ze stadiami uwzględnionymi w zatwierdzonym wskazaniu. Biorąc pod uwagę wszystkie dostępne dane, PRAC uznał, że stosowanie radu-223 jest związane ze zwiększonym ryzykiem złamań zarówno podczas leczenia, jak i kilka miesięcy po jego zakończeniu.
- PRAC stwierdził, że wyniki badania ERA-223 dostarczyły niepewności dotyczących zakresu korzyści odnotowanych w badaniu ALSYMPCA podczas uzyskiwania wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w szczególności u pacjentów w mniejszym stopniu obciążonych chorobą oraz potencjału radu-223 do wywoływania progresji choroby poza obrębem kości. PRAC uznał zatem, że potrzebne są środki w celu zminimalizowania tego ryzyka, obejmujące zapobieganie stosowaniu produktu w układzie podobnym do ERA-223.
- W efekcie PRAC zaleca, aby stosować rad-223 jedynie w formie monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH) w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (mCRPC), objawowymi przerzutami do kości oraz bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, u których doszło do progresji choroby po uprzednim podaniu co najmniej dwóch linii terapii ogólnoustrojowej w celu leczenia mCRPC (innych niż analogi LHRH), lub pacjentów niekwalifikujących się do żadnego dostępnego ogólnoustrojowego leczenia mCRPC. W dalszej kolejności PRAC uznał, że stosowanie radu-223 powinno być przeciwwskazane w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem.
- Dodatkowo, biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko złamań oraz możliwy wzrost śmiertelności, PRAC zaleca, aby nie stosować radu-223 u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami do kości lub w skojarzeniu z innymi ogólnoustrojowymi aktywnymi terapiami przeciwnowotworowymi. Zaleca się stosowanie przerw zarówno przed leczeniem radem-223, jak i po leczeniu nim.
- Wobec podwyższonego ryzyka złamań pojawiły się wątpliwości i brakuje istotnych dowodów na to, że korzyści zaobserwowane w badaniu ALSYMPCA dotyczą pacjentów z niskim poziomem osteoblastycznych przerzutów do kości, a PRAC zaleca, aby nie stosować radu-223 u tych pacjentów, natomiast pacjentom z łagodnymi objawowymi przerzutami do kości podawać rad-223 tylko wówczas, gdy oczekuje się, że korzyści przewyższą ryzyko.
- W dalszej kolejności PRAC ustalił, że w celu zminimalizowania ryzyka złamań personel medyczny powinien ocenić stan kości i wyjściowe ryzyko złamań u wszystkich pacjentów przed

rozpoczęciem terapii radem-223, a następnie kontynuować obserwację pacjentów przez co najmniej 24 miesiące. Należy rozważyć podanie bisfosfonianów lub denosumabu. U pacjentów z dużym ryzykiem złamań leczenie radem-223 powinno się rozpoczynać tylko wówczas, gdy uznaje się, że przewidywane korzyści przeważają nad zagrożeniami związanymi z leczeniem.

- PRAC zalecił wreszcie wprowadzenie warunków koniecznych do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu leku Xofigo, takich jak przeprowadzenie randomizowanego, kontrolowanego badania klinicznego, nieinterwencyjnego badania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu oraz badania biodystrybucji w celu dalszego scharakteryzowania bezpieczeństwa i skuteczności radu-223, łącznie z mechanizmami odpowiedzialnymi za wzrost ryzyka złamań oraz możliwym ryzykiem wzrostu umieralności odnotowanym w badaniu ERA-223.

W związku z powyższym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka leku Xofigo (dichlorek radu Ra-223) pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionych warunków dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz uwzględnienia uzgodnionych poprawek w drukach informacyjnych dotyczących produktu.

Tym samym Komitet zaleca zmianę warunków określonych w pozwoleniu na dopuszczenie Xofigo (dichlorku radu Ra-223) do obrotu.

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.

Wnioski ogólne

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka leku Xofigo (dichlorek radu Ra-223) pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druków informacyjnych oraz warunków, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu leku Xofigo (dichlorku radu Ra-223).