

**Príloha IV**  
**Vedecké závery**

## Vedecké závery

Na základe analýz nespracovaných predbežných údajov z klinického skúšania, v ktorom sa hodnotil liek Xofigo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom v populácii pacientov s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou rakovinou prostaty (ERA 223), sa zistilo, že výskyt fraktúr a úmrtí počas liečby sa zvýšil v liečebnej skupine (chlorid radnatý 223 plus abiraterón acetát a prednizón/prednizolón) v porovnaní s kontrolnou skupinou (placebo plus abiraterón acetát a prednizón/prednizolón).

Vzhľadom na význam zistení v klinickom skúšaní ERA 223 sa usúdilo, že tieto zistenia je potrebné dôkladne preskúmať v kontexte všetkých dostupných údajov súvisiacich s chloridom radnatým 223 (vrátane dôkazov z neschváleného použitia, ktoré mohli ovplyvniť schválené použitie) s cieľom posúdiť ich potenciálny vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Xofigo v schválenej indikácii liečby dospelých s kastračne rezistentnou rakovinou prostaty, symptomatickými kostnými metastázami a bez známych viscerálnych metastáz.

Európska komisia preto 30. novembra 2017 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Xofigo a aby vydal odporúčanie, či sa má povolenie na uvedenie tohto lieku na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Súčasnú odporúčanie sa týka len predbežných opatrení odporúčaných výborom PRAC pre chlorid radnatý 223 na základe predbežných údajov dostupných v tomto čase. Tieto predbežné opatrenia nemajú vplyv na výsledok prebiehajúceho preskúmania podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC**

Liek Xofigo (chlorid radnatý Ra 223, ďalej aj rádium 223) je centrálné povolený liek indikovaný na liečbu dospelých s kastračne rezistentnou rakovinou prostaty, symptomatickými kostnými metastázami a bez známych viscerálnych metastáz.

Výbor PRAC vzal na vedomie analýzy predbežných údajov z randomizovanej, placebo kontrolovanej multicentrickej štúdie vo fáze 3 (15396/ERA-223) u pacientov, ktorí neboli liečení chemoterapiou, s asymptomatickou alebo mierne symptomatickou kastračne rezistentnou rakovinou prostaty s kostnými metastázami (CRPC). Výbor PRAC vzal na vedomie aj údaje z hlavného klinického skúšania ALSYMPCA, ktoré podporili povolenie na uvedenie lieku Xofigo na trh, ako aj údaje z ďalších dokončených a prebiehajúcich štúdií, ktoré boli sprístupnené od vydania povolenia na uvedenie na trh.

Klinická účinnosť chloridu radnatého 223 v schválenej indikácii bola stanovená v rámci prvotnej žiadosti o povolenie na uvedenie na trh na základe posúdenia údajov z jednej hlavnej štúdie vo fáze 3 (15245/BC1-06, ALSYMPCA), v ktorej sa pozorovalo lepšie celkové prežitie a oneskorené symptomatické skeletálne udalosti.

Na základe dostupných údajov sa v štúdiu 15396 preukázalo, že u asymptomatických pacientov, ktorí ešte neboli liečení chemoterapiou, alebo u mierne symptomatických pacientov s CRPC rádium 223 v kombinácii so súbežne podávaným abiraterón acetátom a prednizolónom/prednizónom skraca celkové prežitie a zvyšuje riziko fraktúr v porovnaní s placebo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom. Výbor PRAC dospel k záveru, že pozorované riziká pravdepodobne nie sú spôsobené odchýlkami.

Hoci presný rozsah používania rádia 223 v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizolónom/prednizónom v klinickej praxi nie je známy, z predbežných údajov pozorovacej štúdie (REASSURE) vyplýva, že touto kombináciou bolo liečených 5 % pacientov. Vzhľadom na závažnosť týchto výsledkov, vzhľadom na skutočnosť, že sa pozorovali v populácii pacientov so skoršími charakteristikami ochorenia, ale čiastočne sa prekrývali s tými, ktoré sú opísané v schválenej indikácii, a vzhľadom na to, že mechanizmus pozorovaných udalostí ostáva v tomto štádiu do veľkej miery nevysvetlený, výbor PRAC usúdil, že v rámci predbežného opatrenia má byť použitie rádia 223 v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom kontraindikované. Zdravotníckych pracovníkov je potrebné informovať o zvýšenom výskyte fraktúr a úmrtí u pacientov užívajúcich liek Xofigo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom v štúdiu ERA-223 a o zníženom výskyte fraktúr pozorovaných v obidvoch liečebných skupinách pri súbežnom použití bisfosfonátov alebo liekov na kosti obsahujúcich denosumab.

Hoci sa v tomto štádiu nevyklučuje, že súbežné podávanie rádia 223 + abiraterónu + prednizolónu/prednizónu je kritické pre následné zvýšené riziko fraktúr a úmrtí, nemožno vylúčiť, že pozorované riziká sa môžu týkať ďalších účinných antagonistov androgénových receptorov. Z predbežných výsledkov štúdie REASSURE vyplýva aj významné súbežné používanie s enzalutamidom v klinickej praxi (22 %). Vzhľadom na súčasné terapeutické možnosti dostupné pre pacientov so symptomatickou kastrochone rezistentnou rakovinou prostaty s kostnými metastázami výbor PRAC usúdil, že v rámci predbežného opatrenia má byť v informáciách o lieku uvedené upozornenie, že bezpečnosť a účinnosť lieku Xofigo v kombinácii s antagonistami androgénových receptorov druhej generácie, ako je enzalutamid, neboli stanovené.

Tieto odporúčania sa majú premietnuť do informácií o lieku a majú byť oznámené zdravotníckym pracovníkom prostredníctvom príslušného listu. Tieto opatrenia budú ďalej preskúmané v rámci prebiehajúceho postupu podľa článku 20.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov, konkrétne v súvislosti s potrebou predbežných opatrení v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Xofigo (chlorid radnatý Ra 223), a odôvodnenia uvedené v článku 116 smernice 2001/83/ES,
- výbor PRAC preskúmal predbežné analýzy údajov zo štúdie ERA 223, z ktorých vyplýva zvýšené riziko fraktúry a mortality pri liečbe chloridom radnatým Ra 223 v porovnaní s placebom, ktorá sa začína súbežne s liečbou abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom. Výbor PRAC vzal na vedomie aj ďalšie dostupné údaje vrátane ďalších údajov z klinického skúšania ALSYMPCA predložených na podporu pôvodného povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s potenciálnym vplyvom výsledkov štúdie ERA 223 na pomer prínosu a rizika chloridu radnatého Ra 223 v schválenej indikácii,
- výbor PRAC konštatoval, že chlorid radnatý Ra 223 sa v štúdiu ERA 223 použil v skorších štádiách ochorenia, ktoré sa však čiastočne prekrývajú so štádiami uvedenými v schválenej indikácii. Výbor PRAC takisto konštatoval, že z dostupných údajov vyplýva, že chlorid radnatý Ra 223 sa v určitej miere používa v klinickej praxi v kombinácii s antiandrogénmi, ako je abiraterón a enzalutamid,
- z preskúmania predbežných dostupných analýz vyplýva, že základný mechanizmus zvýšeného rizika fraktúry a mortality pozorovaných v štúdiu ERA 223, potenciálny vplyv týchto zistení v schválenej indikácii stále nie je jasný. Vzhľadom na tieto skutočnosti a vzhľadom na

závažnosť pozorovaných udalostí výbor PRAC odporučil predbežné zmeny v informáciách o lieku s cieľom kontraindikovať použitie chloridu radnatého Ra 223 v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom a informovať o výsledkoch štúdie ERA 223,

- okrem toho vzhľadom na neprítomnosť jednoznačného dôkazu, že pozorované výsledky boli špecifické pre kombináciu s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom, výbor PRAC usúdil, že je potrebné upozorniť zdravotníckych pracovníkov a pacientov, že bezpečnosť a účinnosť chloridu radnatého Ra 223 v kombinácii s antagonistami androgénových receptorov druhej generácie vrátane enzalutamidu neboli stanovené.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Xofigo (chlorid radnatý Ra 223) ostáva priaznivý s podmienkou zavedenia schválených predbežných zmien v informáciách o lieku. Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach povolenia na uvedenie lieku Xofigo (chlorid radnatý Ra 223) na trh.

Toto odporúčanie nemá vplyv na konečné závery prebiehajúceho postupu podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.