

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Vid analyser av orensade preliminära data från en klinisk prövning där Xofigo (radium-Ra223-diklorid) utvärderades i en patientpopulation med asymtomatisk eller lätt symtomatisk prostatacancer (ERA-223 [1]), befanns incidenserna av behandlingsrelaterade frakturer och dödsfall öka i behandlingsarmen (radium-223-diklorid plus abirateronacetat och prednison/prednisolon) jämfört med kontrollarmen (placebo plus abirateronacetat och prednison/prednisolon).

På grund av signifikansen av fynden i den kliniska prövningen ERA 223 ansågs det nödvändigt att granska dem ingående mot bakgrund av alla tillgängliga uppgifter som rör radium-223-diklorid för att bedöma deras potentiella påverkan på nytta-riskförhållandet för Xofigo vid den godkända indikationen för behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer, symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.

Den 30 november 2017 begärde Europeiska kommissionen, enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, myndighetens yttrande om huruvida godkännandet för försäljning av Xofigo (radium-Ra223-diklorid) skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphöra eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Xofigo (radium-223-diklorid) är en centralt godkänd produkt som är avsedd för behandling av vuxna med kastrationsresistent prostatacancer, symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser.

PRAC beaktade intermediära dataanalyser från en randomiserad, placebokontrollerad, multicenter, fas III-studie (15396/ERA-223) hos kemoterapinaiva patienter med asymtomatisk eller lätt symtomatisk kastrationsresistent prostatacancer med skelettmetastaser (CRPC). PRAC beaktade även data från den pivotala kliniska fas III-prövningen ALSYMPCA (15245/BC1-06) som gav stöd åt godkännandet för försäljning av Xofigo, liksom data från andra slutförda och pågående studier som har blivit tillgängliga sedan godkännandet för försäljning.

Den kliniska effekten av radium-223 vid den godkända indikationen fastställdes under den första ansökan om godkännande för försäljning baserat på bedömningen av data från en pivotal studie (ALSYMPCA), där en förbättrad total överlevnad och fördröjda symtomatiska skelethändelser konstaterades. Vid tiden för godkännandet för försäljning och baserat på uppgifterna från denna pivotala kliniska prövning ansågs de radium-223-relaterade biverkningarna vara hanterbara och av lägre intensitet än de som förknippas med cytostatika som också används till målpopulationen.

PRAC noterade att det i ERA-223 ingick kemoterapinaiva vuxna med kastrationsresistent prostatacancer, utan kända visceral metastaser och av vilka 46 procent hade lätt symtomatiska skelettmetastaser. Dessa kännetecken överensstämmer med den godkända indikationen. Baserat på de tillgängliga uppgifterna kan det inte visas att de oönskade resultaten i ERA-223 är en följd av en specifik mekanism för den nuvarande användningen med abirateronacetat och prednison/prednisolon. I linje med mötesresultatet för den vetenskapliga rådgivande gruppen för onkologi, fann PRAC därför att dessa fynd är relevanta för den godkända indikationen.

Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter från kliniska och icke-kliniska studier samt litteraturen fann PRAC att användningen av radium-223 är förknippad med en ökad risk för frakturer under och efter behandling, vid den godkända indikationen. Denna åsikt delades av den vetenskapliga rådgivande gruppen. Storleken på denna risk är dock inte helt klarlagd eftersom betydande begränsningar fastställdes i alla tillgängliga studier vad gäller insamling av data om frakturer, vilket också noterades av den vetenskapliga rådgivande gruppen, däribland avsaknad av systematisk uppföljning av frakturrisken

¹ Studie 15396 (ERA-223); NCT02043678; En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-prövning av radium-223-diklorid i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon vid behandling av asymtomatiska eller lätt symtomatiska kemoterapinaiva patienter med kastrationsresistent prostatacancer med främst skelettmetastaser (CRPC)

och avsaknad av intensivövervakning av skeletthälsa. Det står fast att alla frakturer i ERA-223 skulle rapporteras under en längre tidsperiod än i ALSYMPCA och att skelett/tomografi (CT-skanning) utfördes under behandlingsfasen.

Undergruppsanalyser i ERA-223 tyder på att användning av bisfosfonater och denosumab ("skeletthälsomedlen" [BHA]) minskade risken för händelser avseende "överlevnad fri från symtomatiska skeletthändelser" fri överlevnad, i synnerhet symtomatiska patologiska frakturer. Minskningen var mer uttalad i radium-223-gruppen. Användningen av dessa läkemedel minskade också risken för samtliga frakturer i båda behandlingsarmarna, men undanröjde inte den ökade risken i radium-223-armen jämfört med placeboarmen. Resultaten av stratifierade Cox-modeller och logistiska regressionsmodeller för frakturer för ALSYMPCA och ERA-223 är relativt överensstämmande, vilket visar att användning av BHA är starkt förknippad med en minskning av frakturrisken och tiden till den första frakturen i radium-223-armen, och i placeboarmen i ERA-223, men inte i placeboarmen i ALSYMPCA. Av detta framgår att användningen av dessa läkemedel kan minimera risken för frakturer i samband med radium-223, också när de används som den enda systemiska cancerbehandlingen.

I tillgängliga bildtagningsdata var osteoporosfrakturer den vanligaste typen av fraktur, och nästan alla patienter med dessa frakturer hade osteoporos vid utgångsvärdet. Fyndet att de flesta frakturer skedde utanför metastaser är oroväckande och visar på en större effekt "off-target" för radium-223 i ERA-223. Data från en biodistributionsstudie visade att de särskilda platserna för ackumulering av radium-223 oftast motsvarade tumörinlagringar; de kan dock även motsvara icke-malign sjukdom, t.ex. degenerativ skelettsjukdom. Det antas att Xofigo ansamlas vid platser med hög skelettdensitet såsom platser för degenerativ skelettsjukdom (osteoporos) eller aktuell (mikro-)fraktur, vilket ökar risken för frakturer. I multivariata analysen i ERA-223 var anamnesen på osteoporos och lägre antal metastaser vid utgångsvärdet (< 6 mot ≥ 6) signifikant förknippade med en ökad frakturrisik i radium-223-armen, men inte i placeboarmen. ERA-223-patienter med färre än 6 skelettmetastaser vid utgångsvärdet upplevde dessutom fler frakturer och kortare tid fram till första frakturen än de som hade 6 eller fler skelettmetastaser. Detta kan delvis förklaras av en obalans vid utgångsvärdet i längden på tidigare androgen deprivationsterapi. I ALSYMPCA var frakturincidensen hos patienter med färre än 6 skelettmetastaser omkring dubbelt så stor som i placebogruppen. I multivariata analyser tenderade frakturrisken att vara förhöjd hos patienter med färre än 6 skelettmetastaser jämfört med patienter med minst 6 skelettmetastaser i radium-223-armen. Sammanfattningsvis verkar anamnes på osteoporos och i mindre grad på sjukdom vid utgångsvärdet vara viktiga bidragande faktorer till frakturer och tid till första frakturen i radium-223-armen, där både en anamnes på osteoporos och att ha färre än 6 skelettmetastaser förknippades med en ökad risk för frakturer i *post-hoc*-analyser.

Utifrån de tidigare nämnda observationerna fann PRAC att skelettstatus bör bedömas före insättning av radium-223-behandling, till exempel genom skintigrafi och mätning av benmineraltäthet, liksom risken vid utgångsvärdet för patientfrakturer, baserat på de kända riskfaktorerna och dem som identifierats i detta förfarande (t.ex. osteoporos, färre än 6 skelettmetastaser, läkemedel som ökar frakturrisken och lågt kroppsmasseindex). Andra faktorer såsom samtidig användning av steroider kan ytterligare öka risken för frakturer. Mot bakgrund av den iakttagna fördröjda frakturrisken bör dessa två aspekter noggrant övervakas i minst 24 månader efter behandlingsstarten. Dessutom bör förebyggande åtgärder såsom användning av bisfosfonater eller denosumab övervägas innan behandling med Xofigo sätts in eller återupptas. Hos patienter med hög frakturrisik vid utgångsvärdet ska det dessutom noggrant bedömas att nyttan med behandlingen är större än risken.

PRAC konstaterade att andelen patienter i ERA-223 som har avlidit med icke-skelettprogression (t.ex. progression i lymfkörtlar eller levern) var markant högre i radium-223-armen jämfört med placebogruppen (14,5 procent [57/392] mot 7,4 procent [29/394]). I den totala populationen sågs också en ökad risk för radiologisk icke-skelettprogression i radium-223-gruppen jämfört med placebogruppen (HR 1,376; 95-procentigt KI [0,972, 1,948], $p = 0,07$), vilket väcker farhågor att radium-223 främjar visceral metastaser och lymfkörtelmetastaser. En liknande tendens sågs i ALSYMPCA där andelen dödsfall på grund av prostatacancerrelaterade icke-skeletala metastaser hos patienter som dog av

prostatacancer var högre i radium-223-armen än i placeboarmen (38,1 procent mot 27,3 procent). PRAC noterade farhågor från tiden för det första godkännandet för försäljning, att incidensen av icke-prostatacancerrelaterade dödsfall i radium-223-gruppen var lägre än i placebogruppen, något som kan tyda på en obalans i hälsostatusen till fördel för radium-223-gruppen. Andra farhågor hade tagits upp, såsom frånvaron av påvisande av direkt antitumöreffekt och potentiell påverkan av samtidig medicinering såsom bisfosfonater. Till skillnad från vissa experter i den vetenskapliga rådgivande gruppen fann dock PRAC att resultaten av ERA-223 inte inverkar på den övergripande validiteten av förbättringen av den totala överlevnaden som sågs i ALSYMPCA i radium-223-gruppen jämfört med placebogruppen, och konstaterade att den totala överlevnadsnyttan kvarstod efter justering för större störfaktorer. Även om ingen direkt antitumöreffekt hade påvisats, vilket noterades vid tiden för godkännandet, fanns det dock andra effektmått som gav stöd åt en nytta med radium-223. Färre patienter i radium-223-gruppen upplevde skelettrelaterade händelser, och tiden till den första skelettrelaterade händelsen var kliniskt signifikant längre, med sex månaders skillnad. Alla aspekter av det sammansatta effektmåttet skelettrelaterade händelser avsåg kliniskt relevanta aspekter, och det fanns en genomgående gynnsam effekt i tre av fyra parametrar av det sammansatta effektmåttet till fördel för radium-223, där extern strålbehandling var den dominerande komponenten.

Samtidigt som det finns begränsningar för extrapolering av trenden till ökad dödlighet från ERA-223 till ALSYMPCA, men även svårigheter att förena de önskade resultaten som sågs i ERA-223 med de gynnsamma resultaten i ALSYMPCA, väcker de tillgängliga uppgifterna farhågor över användningen av radium-223 i tidiga behandlingslinjer för symtomatiska patienter, med tanke på att patienter i ERA-223 hade mindre framskriden metastaserad CRPC.

I ALSYMPCA var patienterna antingen redan behandlade med docetaxel, olämpliga för docetaxel, inte villiga att få docetaxel, eller så var inte docetaxel tillgängligt för dem av andra skäl. Den kemoterapinaiva patientpopulationen i ALSYMPCA-prövningen var därför inte väldefinierad, och storleken på de olika underpopulationerna samt deras kännetecken är okända. ERA-223 utfördes uteslutande på kemoterapinaiva patienter, vilket väcker ytterligare farhågor över behandlingen av kemoterapinaiva patienter med metastaserad prostatacancer med hjälp av radium-223. Efter godkännandet av radium-223 har abirateron och enzalutamid godkänts för kemoterapinaiva patienter och patienter med prostatacancer som redan behandlats med docetaxel, baserat på robusta data som visar på total överlevnadsnytta (OS). Kemoterapi och till viss del abirateron och enzalutamid förmår rikta in sig på nodala och visceral metastaser. Verkningsmekanismen för radium-223 begränsas till skelettet, och en betydande andel män med CRPC har mjukvävnadssjukdom (nodal och/eller visceral), varav en del kan förbli oupptäckt tills behandling inleds. Vidare låg medianen för alkaliskt fosfat (ALP, ett ungefärligt mått på osteoklastaktivitet) hos patienter i ALSYMPCA-studien på 211 U/I, vilket är relativt högt. Medianen för ALP var till exempel betydligt lägre i en fas III-studie som undersökte behandlingsnyttan av enzalutamid för patienter som redan behandlats med docetaxel (115 U/I) eller abirateron för kemoterapinaiva patienter (91 U/I). En annan patientpopulation, inräknat en grupp patienter som redan behandlats med docetaxel, återger därför inte automatiskt den typ av patienter som ingick i ALSYMPCA vad gäller sjukdomens omfattning.

Totalt sett fann PRAC att Xofigo endast bör användas som monoterapi, eller i kombination med en analog till luteiniserande hormon-frisläppande hormon (LHRH), vid behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser, i progression efter minst två tidigare systemiska behandlingslinjer för mCRPC (som inte är LHRH-analoger), eller som inte kommer i fråga för eventuell systemisk mCRPC-behandling. Denna synpunkt fick visst stöd av vissa experter i den vetenskapliga rådgivande gruppen som betraktade radium-223 som ett användbart "sista linjens" alternativ när inga andra tillgängliga behandlingar föredras, och rekommenderade att en randomiserad kontrollerad prövning utförs på patienter i progression efter minst två tidigare behandlingslinjer för metastaserad sjukdom. Begränsning av radium-223 bortom tredje linjens behandling fick dock inte stöd av PRAC mot bakgrund av de kända säkerhetsproblemen med efterföljande linjer av kemoterapikurer och då det bara finns begränsade

uppgifter om sekvensering av behandling för denna patientpopulation. Dessutom visar ett antal publicerade studier på korsresistenser mellan abirateron och enzalutamid eller docetaxel i post-abirateron-miljön.

Samtidigt som de flesta patienter i ALSYMPCA hade fått tidigare behandling med docetaxel saknas data för användningen av radium-223 efter ytterligare behandlingslinjer. Dessutom överensstämmer inte resultaten av de två avslutade randomiserade kontrollerade prövningarna vad gäller total överlevnad. I linje med rådet från vissa experter i den vetenskapliga rådgivande gruppen förordade PRAC därför som ett villkor för godkännandet för försäljning av Xofigo att en randomiserad dubbelblind multicenterstudie utförs för att närmare karakterisera säkerheten och effekten, i synnerhet risken för frakturer och risken för bildning av visceral och nodala metastaser vid den begränsade indikationen. För att i tid erhålla ytterligare data rekommenderade PRAC dessutom, i linje med rådet från den vetenskapliga rådgivande gruppen, att en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning utförs för att närmare karakterisera dess säkerhet.

När uppsättningen data tilltog under detta förfarande noteras det att den statistiskt signifikanta obalansen i dödlighet som setts i den intermediära analysen av ERA-223 vid tiden för de tillfälliga åtgärderna (HR 1,347; 95-procentigt KI [1,047, 1,732] $p = 0,02$) inte längre var statistiskt signifikant i analysen efter databasläset den 8 juni 2018 (HR 1,195; 95-procentigt KI [0,950, 1,505] $p = 0,128$). Denna tendens är dock fortfarande oroväckande. Dessutom fick omkring tre gånger så många patienter frakturer i radium-223-armen jämfört med placeboarmen. Abirateron är känt för att öka risken för frakturer, liksom prednison/prednisolon, och en synergieffekt av trippelkombinationen kan inte uteslutas. Enligt observationsuppgifter används radium-223 i klinisk praxis i kombination med abirateron (16 procent baserat på intermediära data från observationsstudien REASSURE). Totalt sett fann PRAC att den kontraindikation som infördes vid tiden för de tillfälliga åtgärderna för användning av radium-223 i kombination med abirateron och prednison/prednisolon bör bibehållas.

Samtidigt som abirateron mekaniskt sett kan ha en potentiellt mer negativ effekt på skeletthälsan än androgenreceptorantagonister, mot bakgrund av denna läkemedelsklass kända farmakologiska effekter på skelettet, kan en ökad frakturrisks också uppstå när radium-223 kombineras med dessa läkemedel. De intermediära uppgifterna från REASSURE indikerar även samtidig användning med enzalutamid (22 procent). På samma sätt som kemoterapi är godkänt för behandling av mCPRC i kombination med prednison/prednisolon men också är känt för att negativt påverka skelettet, kan inte en ökad frakturrisks uteslutas. Medan ett fåtal patienter fick antiandrogen i en första generation under radium-223-behandlingsfasen av ALSYMPCA, finns det för närvarande dessutom inga data där säkerheten och effekten av radium-223 har fastställts i kombination med andra cancerbehandlingar än LHRH-analoger. PRAC noterade även farhågorna från den vetenskapliga rådgivande gruppen om kombinationen med alla andra effektiva behandlingar (inräknat kemoterapi), och kombinationen mellan radium-223 och alla andra cancerbehandlingar bör undvikas om inte nyttan och riskerna med kombinationen kan fastställas. Det erkändes att LHRH-analoger också kan påverka skelettet negativt via minskning av benmineraltätheten, men på det hela taget ingår LHRH i den gyllene standarden för behandling av metastaserad prostatacancer. Det anses därför avgörande att testosteronnivåerna upprätthålls vid kastrationsnivå hos patienter med mCRPC. I ALSYMPCA administrerades dessutom 83,9 procent av patienterna LHRH-analoger under behandlingen med radium-223. Sammanfattningsvis uttalade PRAC sig mot kombinationen av radium-223 med andra systemiska cancerbehandlingar än LHRH-analoger.

För de flesta av patienterna som fick en fraktur i ERA-223 skedde detta efter den sista dosen av radium-223. Det är därför sannolikt att frakturrisken med radium-223 kvarstår bortom den sista injektionen och att den kan öka ännu mer hos patienter som senare får abirateron eller andra läkemedel som också kan orsaka osteoporos och frakturer. Det saknas kliniska uppgifter som stödjer en rekommendation om en utsättningsperiod mellan den sista injektionen av radium-223 och abirateron, även om kliniska prövningar för närvarande rekommenderar en fyra veckors utsättningsperiod för radium-223 och senare behandling. PRAC bekräftade den vetenskapliga rådgivande gruppens uppfattning att tillräckliga utsättningsperioder, inräknat tidigare behandlingar, bör fastställas baserat på farmakodynamik och inte

enbart farmakokinetik. I avsaknad av kliniska uppgifter fann PRAC att hälso- och sjukvårdspersonalen bör rekommenderas att medge ett behandlingsfritt intervall baserat på halveringstiderna för eliminering. Detta bör uppgå till minst 5 dagar efter abirateron före insatt behandling med radium-223 och till minst 30 dagar efter den sista dosen radium-223 före administrering av efterföljande systemisk cancerbehandling.

Definitionen av lätt symtomatiska skelettmetastaser har utvecklats sedan ALSYMPCA utfördes. Mot bakgrund av de betydande farhågorna om total överlevnad och risken för frakturer hos asymtomatiska patienter från ERA-223-prövningen och att det saknas avgörande uppgifter från ALSYMPCA eller andra prövningar som tyder på en nytta av radium-223 hos dessa patienter, godkänns dock inte Xofigo för användning i denna underpopulation, och nytta-riskförhållandet betraktas som negativt. Det noteras dock att en del kliniker kan finna det lämpligt att extrapolera resultaten av ALSYMPCA till vissa asymtomatiska patienter med skelettmetastaser (St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) år 2015). PRAC förordade därför att en varning förs in i produktinformationen för att betona att användningen av Xofigo inte rekommenderas i denna patientpopulation.

Såsom konstaterats ovan hade patienter med färre än 6 skelettmetastaser en ökad risk för frakturer både i ERA-223 och i ALSYMPCA. Vidare kunde ingen statistiskt signifikant total överlevnadsnytta av behandling i ALSYMPCA påvisas i undergrupperna av patienter med färre än 6 skelettmetastaser (HR för radium-223 till placebo 0,901; 95-procentigt KI [0,553 – 1,466]). Såsom konstaterades vid tiden för det första godkännandet för försäljning påvisades vidare i ALSYMPCA en bättre radium-223-effekt hos patienter med total ALP ≥ 220 U/l, och därmed hos de patienter som hade en hög osteoklastaktivitet och troligen mer omfattande sjukdom. Faktiskt kunde heller ingen statistiskt signifikant total överlevnadsnytta av behandling påvisas i undergruppen av patienter med ett utgångsvärde av total ALP < 220 U/l (HR 0,823; 95-procentigt KI [0,633 - 1,068], $p = 0,142$). Intermediära uppgifter från en observationsstudie visade att av de patienter som använde radium-223 efter minst två behandlingslinjer hade 12 procent < 6 skelettmetastaser, och medianen av ALP i denna grupp var lägre än den för ALSYMPCA-populationen (167 U/l jämfört med 211 U/l). Det noterades därför att den begränsade indikationen inte tydligt utesluter behandling av patienter med en låg nivå av osteoblastiska skelettmetastaser. Med tanke på denna möjlighet och den nyligen identifierade frakturrisken, verkningsmekanismen för radium-223 och den lägre förväntade effekten, drog PRAC slutsatsen att radium-223 inte rekommenderas till patienter med en låg nivå av osteoblastiska skelettmetastaser.

Vissa experter i den vetenskapliga rådgivande gruppen ansåg att radium-223 kan vara ett användbart alternativ som monoterapi enbart för patienter med starkt symtomatiska skelettmetastaser. I ALSYMPCA förlängde radium-223 avsevärt den totala överlevnaden i gruppen icke-opioidanvändare (HR = 0,70; 95-procentigt KI [0,52–0,93]; $p = 0,013$), men det fanns skillnader i utgångsvärdet till fördel för radium-223. Eftersom ändringar gjorts av klassificeringen av smärtans svårighetsgrad efter utförandet av ALSYMPCA kan det ifrågasättas om granskade ALSYMPCA-data adekvat definierar patienter som klassificerats som lätt symtomatiska. På grund av en överlappning med ERA-223 i den studiepopulation som definieras som lätt symtomatisk gör skillnader i tidigare kemoterapi och behandlingskombination under studien att det är svårt att extrapolera de negativa resultaten av ERA-223 till den godkända populationen. PRAC fann att det hos vuxna med CRPC och lätt symtomatiska skelettmetastaser nog ska bedömas att nyttan av behandlingen är större än risken, med tanke på att det sannolikt krävs en hög osteoklastaktivitet för behandlingsnytta.

I ERA-223 minskade medianen för total överlevnad med 8,6 månader i gruppen av patienter som fick 5 eller 6 doser av radium-223, jämfört med dem som fick 5 eller 6 doser placebo. Dessutom sågs en statistiskt signifikant ökning av risken för frakturer med radium-223 jämfört med placebo i undergruppen av patienter som fick ≥ 5 , men inga statistiska skillnader uppnåddes i undergruppen som fick lägre doser – urvalsstorleken i denna senare grupp var dock mycket mindre. Samtidigt som PRAC inte kunde ifrågasätta nytta-riskförhållandet för den för närvarande fastställda doseringen, fann PRAC det nödvändigt att närmare undersöka hypotesen att dosering är en av de faktorer som kan ha bidragit till den ökade risken för frakturer och dödlighet.

Mot denna bakgrund rekommenderade PRAC att utförandet av en biodistributionsstudie införs som ett villkor för godkännandet för försäljning av Xofigo, för att närmare karakterisera sambandet mellan sjukdomens omfattning, dosen och distributionen av radium-223 i skelettmetastaser jämfört med platser av nedsatt skeletthälsa (t.ex. osteoporos) jämfört med normal benstruktur.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet är fortsatt positivt, under förutsättning att Xofigo (radium Ra223-diklorid) endast används som monoterapi eller i kombination med LHRH-analog vid behandling av vuxna patienter med mCRPC, symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser, i progression efter minst två tidigare systemiska behandlingslinjer för mCRPC (som inte är LHRH-analoger), eller som inte kommer i fråga för eventuell systemisk mCRPC-behandling, samt att ändringar införs i produktinformationen för att minimera frakturnrisken. Som ett villkor för godkännandet för försäljning måste dessutom effekten och säkerheten av radium-223 närmare karakteriseras genom utförandet av en randomiserad kontrollerad prövning, en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning och en biodistributionsstudie.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansdata för Xofigo (radium-Ra223-diklorid).
- PRAC granskade de preliminära dataanalyserna av studie ERA-223 som uppvisade en ökad risk för frakturer och en tendens till ökad dödlighet jämfört med placebo när behandling med radium-223-diklorid kombinerades med behandling med abirateronacetat och prednison/prednisolon. PRAC beaktade även alla andra tillgängliga uppgifter, däribland data från den kliniska prövningen ALSYMPCA, som gav stöd åt det första godkännandet för försäljning vad gäller den potentiella inverkan av resultaten av studie ERA-223 på nytta-riskförhållandet för radium-223 vid den godkända indikationen. PRAC beaktade även synpunkterna från den vetenskapliga rådgivande gruppen för onkologi.
- PRAC noterade att radium-223 i studie ERA-223 användes till kemoterapinaiva patienter under tidigare sjukdomsstadier, även om dessa delvis överlappade med vad som ingick i den godkända indikationen. Efter att ha beaktat alla tillgängliga uppgifter fann PRAC att radium-223 är förknippat med en ökad risk för frakturer, under behandlingen och i flera månader efter behandlingens slut.
- PRAC fann att resultaten av ERA-223 bidrog till osäkerheten vad gäller nyttans storlek som noterades i ALSYMPCA vid tiden för det första godkännandet för försäljning, i synnerhet hos patienter med en lägre sjukdomsburden och vad gäller potentialen av radium-223 för att främja progression av icke-skelettsjukdom. PRAC fann därför att åtgärder måste sättas in för att minimera dessa risker, inräknat förhindra att produkten används i liknande miljöer som i ERA-223.
- Som en följd av detta rekommenderade PRAC att indikationen för radium-223 begränsas till användning som monoterapi eller i kombination med en analog till luteiniserande hormonfrisläppande hormon (LHRH), vid behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser, i progression efter minst två tidigare systemiska behandlingslinjer för mCRPC (som inte är LHRH-analoger), eller som inte kommer i fråga för eventuell systemisk mCRPC-behandling. PRAC fann vidare att radium-223 bör vara kontraindicerat i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon.
- Med tanke på den ökade frakturnrisken och eftersom en ökning av dödligheten är möjlig, rekommenderar PRAC dessutom att radium-223 inte ges till patienter med endast asymtomatiska

skelettmetastaser eller i kombination med andra systemiska aktiva cancerbehandlingar. Behandlingsfria intervaller före och efter behandling med radium-223 rekommenderas.

- På grund av den ökade frakturrisken, den osäkerhet som tagits upp, samt frånvaron av signifikanta bevis för att den nytta som sågs i ALSYMPCA gäller för patienter med en låg nivå av osteoblastiska skelettmetastaser, rekommenderar PRAC att radium-223 inte ges till dessa patienter, och att radium-223 endast ges till patienter med lätt symtomatiska skelettmetastaser om nyttan förväntas vara större än riskerna.
- För att minimera frakturrisken fann PRAC vidare att hälso- och sjukvårdspersonalen bör bedöma skelettstatus och frakturrisik vid utgångsvärdet för samtliga patienter före insättning av radium-223, och att patienterna bör övervakas under minst 24 månader. Användning av bisfosfonater eller denosumab bör övervägas. Hos patienter med hög frakturrisik bör radium-223 endast sättas in om den förväntade nyttan anses vara större än riskerna i samband med behandlingen.
- Som villkor för godkännandet för försäljning av Xofigo rekommenderade PRAC slutligen utförandet av en randomiserad kontrollerad klinisk prövning, en icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande för försäljning och en biodistributionsstudie, för att närmare karakterisera säkerheten och effekten av radium-223, inräknat mekanismerna bakom den ökade frakturrisken, och den möjliga risken för ökad dödlighet som rapporterat i ERA-223.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för Xofigo (radium-Ra223-diklorid) är fortsatt positivt, under förutsättning att de överenskomna villkoren för godkännandet för försäljning och de överenskomna ändringarna av produktinformationen genomförs.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av Xofigo (radium-223-diklorid) ändras.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsatser

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Xofigo (radium-Ra223-diklorid) är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen och villkoren.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av Xofigo (radium-Ra223-diklorid).