

Bilaga IV
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Efter analyser av orensade preliminära data från en klinisk prövning vid vilken Xofigo utvärderades i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon i en patientpopulation med asymtomatisk eller lätt symtomatisk prostatacancer (ERA 223) fann man att incidenserna av behandlingsrelaterade frakturer och dödsfall ökade 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 att de borde granskas ingående mot bakgrund av alla tillgängliga uppgifter som rör radium-223-diklorid (inräknat belägg från icke-godkända användningar som kan påverka den godkända användningen), 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 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter och gav PRAC i uppdrag att bedöma ovanstående farhågors påverkan på nytta-riskförhållandet för Xofigo, samt att utfärda en rekommendation om huruvida godkännandet för försäljning av denna produkt ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Den nuvarande rekommendationen avser endast tillfälliga åtgärder som PRAC rekommenderar för radium-223-diklorid baserat på de preliminära data som för närvarande finns tillgängliga. Dessa tillfälliga åtgärder inverkar inte på resultatet av den pågående granskningen i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

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

PRAC beaktade preliminära dataanalyser från en randomiserad, placebokontrollerad, multicenter, fas III-studie (15396/ERA-223) hos kemoterapinaiva patienter med asymtomatisk eller lätt symtomatisk kastrationsresistent prostatacancer med skelettmetastaser. PRAC beaktade även data från den pivotala kliniska prövningen ALSYMPCA 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-diklorid vid den godkända indikationen fastställdes under den första ansökan om godkännande för försäljning baserat på bedömningen av data från en pivotal fas III-studie (15245/BC1-06, ALSYMPCA), vid vilken en förbättrad total överlevnad och fördröjda symtomatiska skeletthändelser konstaterades.

Utifrån de tillgängliga uppgifterna visar studie 15396 att radium-223 hos kemoterapinaiva, asymtomatiska eller lätt symtomatiska patienter med kastrationsresistent prostatacancer i kombination med samtidigt administrerat abirateronacetat och prednisolon/prednison minskar den totala överlevnaden och ökar risken för frakturer jämfört med placebo i kombination med abirateronacetat

och prednison/prednisolon. PRAC fann det osannolikt att de konstaterade riskerna var en följd av ett systematiskt fel.

Samtidigt som den exakta omfattningen av den kliniska användningen av radium-223 i kombination med abirateronacetat och prednisolon/prednison är okänd, visade preliminära uppgifter från en observationsstudie (REASSURE) på att 5 procent av patienterna behandlades med denna kombination. På grund av allvaret i dessa resultat, det faktum att de påträffades i en patientpopulation med tidigare sjukdomskaraktäristik men delvis överlappande med den som beskrivits vid den godkända indikationen, och med tanke på att mekanismen bakom de observerade händelserna fortfarande till stor del är oförklarad, fann PRAC, som tillfällig åtgärd, att användningen av radium-223 i kombination med abirateronacetat och prednisolon/prednison bör kontraindiceras. Hälso- och sjukvårdspersonal ska informeras om den ökade incidensen av frakturer och dödsfall hos patienter som fick Xofigo i kombination med abirateronacetat och prednisolon/prednison jämfört med patienter som fick placebo i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon i studie ERA-223, och om den minskade incidensen av observerade frakturer i båda behandlingsarmarna vid samtidig användning av skeletthälsomedlen bisfosfonater eller denosumab.

Samtidigt som det i detta skede inte kan uteslutas att den samtidiga administreringen av radium-223 + abirateron + prednisolon/prednison är avgörande för de efterföljande förhöjda riskerna för frakturer och dödsfall, kan det heller inte uteslutas att de konstaterade riskerna kan gälla andra effektiva androgenreceptorantagonister. Preliminära resultat av REASSURE-studien visar också på en signifikant samtidig användning med enzalutamid i klinisk praxis (22 procent). Med tanke på de nuvarande behandlingsalternativ som finns tillgängliga för patienter med symtomatisk kastrationsresistent prostatacancer med skelettmastaser fann PRAC, som tillfällig åtgärd, att produktinformationen bör innehålla en varning om att säkerheten och effekten av Xofigo i kombination med andra generationens androgenreceptorantagonister såsom enzalutamid inte har fastställts.

Dessa rekommendationer bör återges i produktinformationen och meddelas till sjukvårdspersonalen via ett direktadresserat brev. Dessa åtgärder kommer att granskas närmare som del av det pågående förfarandet i enlighet med artikel 20.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansuppgifter, i synnerhet vad gäller behovet av tillfälliga åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004 för Xofigo (radium-223-diklorid) och med beaktande av de skäl som fastställts i artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.
- PRAC granskade de preliminära dataanalyserna av studie ERA 223 som tydde på en ökad risk för frakturer och mortalitet när behandling med radium-223-diklorid, jämfört med placebo, inleds samtidigt med behandling med abirateronacetat och prednison/prednisolon. PRAC beaktade även andra tillgängliga uppgifter, däribland ytterligare data från den kliniska prövningen ALSYMPCA, som inlämnats till stöd för det första godkännandet för försäljning, vad gäller den potentiella påverkan av resultaten av studie ERA 223 på nytta-riskförhållandet för radium-223-diklorid vid dess godkända indikation.
- PRAC noterade att radium-223-diklorid i studie ERA 223 användes under tidigare sjukdomsstadier, även om dessa delvis överlappade med vad som ingick i den godkända indikationen. PRAC noterade även att de tillgängliga uppgifterna visar att radium-223-diklorid till viss grad används i klinisk praxis i kombination med antiandrogener såsom abirateron och enzalutamid.

- Efter granskningen av de tillgängliga preliminära analyserna är den bakomliggande mekanismen till de förhöjda riskerna för frakturer och mortalitet som sågs i ERA 233, och därför den potentiella påverkan av dessa fynd vid den godkända indikationen, fortfarande osäker. Därför och på grund av allvaret i de observerade händelserna rekommenderade PRAC att tillfälliga ändringar bör införas i produktinformationen för att kontraindicera användningen av radium-Ra223-diklorid i kombination med abirateronacetat och prednisolon/prednison och informera om resultaten av studie ERA 223.
- I frånvaro av definitiva bevis för att de funna resultaten var specifika för kombinationen med abirateronacetat och prednisolon/prednison fann PRAC att hälso- och sjukvårdspersonal och patienter även bör varnas om att säkerheten och effekten av radium-Ra223-diklorid i kombination med andra generationens androgenreceptorantagonister inräknat enzalutamid inte har fastställts.

Mot denna bakgrund finner kommittén att nytta-riskförhållandet för Xofigo (radium-223-diklorid) är fortsatt gynnsamt förutsatt att de avtalade tillfälliga ändringarna görs i produktinformationen. Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandet för försäljning av Xofigo (radium-223-diklorid) ändras.

Denna rekommendation inverkar inte på de slutgiltiga slutsatserna av det pågående förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.