

**IV lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

Ravimi Xofigo (raadium(Ra223)dikloriidi) kasutamist asümptomaatilise või vähesümptomaatilise eesnäärmevähiga patsientide populatsioonis hindavast kliinilisest uuringust ERA-223 <sup>(1)</sup> saadud esialgsete töötlemata andmete analüüsist selgus, et ravirühmas, kellele manustati raadium-223 dikloriidi koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga, esines ravi ajal rohkem luumurde ning surmajuhtumeid kui kontrollrühmas, kellele manustati näivat ravimit koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga.

Kliinilise uuringu ERA-223 leidude olulisusest lähtudes peeti vajalikuks nende põhjalikku läbivaatamist kõigi raadium-223 dikloriidi kohta olemasolevate andmete kontekstis, et hinnata nende leidude võimalikku mõju Xofigo kasulikkuse ja riski tasakaalule heakskiidetud näidustusel, mis on kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi ravi täiskasvanutel, kellel on sümptomaatilised luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.

30. novembril 2017 palus Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt Euroopa Raviameti arvamust Xofigo (raadium(Ra223)dikloriidi) müügiloa säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Xofigo (raadium-223 dikloriid) on tsentraalse müügiloaga ravim, mis on näidustatud kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kellel on sümptomaatilised luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse randomiseeritud platseebokontrolliga mitmekeskuselise III faasi uuringu (15396/ERA-223) andmete vaheanalüüsi. Uuringus osalesid kastreerimise suhtes resistentse asümptomaatilise või vähesümptomaatilise eesnäärmevähiga patsiendid, kellel olid luumetastaasid ja kes ei olnud varem saanud keemiaravi. Samuti võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvesse III faasi keskse kliinilise registreerimisuuringu ALSYMPCA (15245/BC1-06) andmeid, mis esitati Xofigo müügiloa taotluse toetuseks, ning ka teiste lõpetatud ja pooleliolevate uuringute andmeid, mis on pärast müügiloa andmist kättesaadavaks tehtud.

Raadium(Ra223)dikloriidi kliiniline efektiivsus heakskiidetud näidustusel tehti esmase müügiloa taotlemisel kindlaks keskse registreerimisuuringu (ALSYMPCA) andmete hindamise alusel, mis tõendas üldise elumuse paranemist ja luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekke edasilükkumist. Müügiloa andmise ajal peeti raadium-223-ga seotud kõrvaltoimeid keskse kliinilise registreerimisuuringu andmete põhjal ravile alluvateks ja raskusastmelt kergemateks võrreldes nendega, mida põhjustavad muud sihtpopulatsioonis kasutatavad tsütostaatilised ravimid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringusse ERA-223 kaasati kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga varem keemiaravi mittesaanud täiskasvanud, kellel ei olnud teadaolevalt vistseraalseid metastaase. Patsiente, kellel esines vähesümptomaatilisi luumetastaase, oli 46%. Need parameetrid on vastavuses heakskiidetud näidustusega. Olemasolevate andmete alusel ei saa tõendada, et uuringus ERA-223 täheldatud negatiivsed tulemused oleksid tingitud mehhanismist, mis on eriomane abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga samaaegsele kasutamisele. Kooskõlas onkoloogia teadusnõuanderühma koosoleku tulemustega jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee seepärast arvamusel, et need leiud on heakskiidetud näidustuse suhtes olulised.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee tegi kõiki kliinilistest ja mittekliinilistest uuringutest saadud ning kirjanduses olemasolevaid andmeid arvestades järelduse, et raadium-223 kasutamine heakskiidetud

---

<sup>1</sup> Uuring 15396 (ERA-223); NCT02043678; randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga III faasi uuring, milles hinnati raadium-223 dikloriidi kombinatsioonis abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga selliste varem keemiaravi mittesaanud asümptomaatiliste või vähesümptomaatiliste patsientide ravimise, kellel esines kastreerimise suhtes resistentne peamiselt luumetastaasidega eesnäärmevähk.

näidustusel seostub ravi ajal ja pärast ravi suurema luumurdude riskiga. Seda arvamust jagas ka teadusnõuanderühm. Selle riski suurusjärk ei ole siiski täiesti selge, sest, nagu märkis ka teadusnõuanderühm, tuvastati kõigi tehtud uuringute puhul märkimisväärseid puudusi luumurde käsitlevate andmete kogumises, muu hulgas olid ebapiisavad luumurdude riski süstemaatiline järelkontroll ja luustiku seisundi intensiivne monitooring. Uuringus ERA-223 tuli teatada kõigist luumurdudest pikema aja jooksul kui uuringus ALSYMPCA ning ravietaapis tehti luu-/kompuutertomograafiauuringuid.

Uuringu ERA-223 alarühmade analüüs tõendab, et bisfosfonaatide ja denosumaabi (luutervist toetavate ravimite kasutamine vähendas elumusaajal sümptomaatiliste luustiku tüsistuste sündmuste (eelkõige sümptomaatiliste patoloogiliste luumurdude) riski ning riski vähenemine oli väljendunud raadium-223 rühmas. Samuti vähendas nende ravimite kasutamine mõlemas ravirühmas kõigi luumurdude riski. Võrreldes samas näiva ravimi rühmaga, ei kõrvaldanud see suurenenud riski raadium-223 rühmas. Uuringutes ALSYMPCA ja ERA-223 esinenud luumurdude stratifitseeritud Coxi mudelite ning logistilise regressiooni mudelite tulemused on üksteisega suhteliselt kooskõlas ning tõendavad, et luutervist toetavate ravimite kasutamine on tugevas seoses luumurdude riski vähenemisega ning esimese luumurruni kulunud ajaga uuringu ERA-223 raadium-223 rühmas ja näiva ravimi rühmas, kuid mitte uuringu ALSYMPCA näiva ravimi rühmas. Tulemused viitavad sellele, et nende ravimite kasutamine võib minimeerida luumurdude riski, mis on seotud raadium-223 kasutamisega, sealhulgas ka vähkkasvaja süsteemse ainuravina.

Olemasolevate piltagnostika andmete põhjal olid kõige sagedamat tüüpi luumurrud osteoporoosilised luumurrud. Peaaegu kõigil nende luumurdudega patsientidel esines ravi alguses osteoporoos. Uuringu ERA-223 leid, et enamik luumurde esines väljaspool metastaase, on tõsine probleem ja viitab raadium-223 olulisele sihtmärgivälisele toimele. Biojaotusuuringu andmed tõendavad, et enamikel juhtudel vastasid raadium-223 peamised akumulatsioonikohad jääktuumoritele, kuid need võivad olla vastavuses ka mittemaliigse haigusega (nt degeneratiivne luuhaigus). Arvatavasti akumuleerub Xofigo intensiivse luutekke ja -lagunemise kohtades, nt degeneratiivse luuhaiguse (osteoporoos) või hiljutise (mikro-)fraktsiooni piirkonnas, suurendades luumurdude riski. Uuringus ERA-223 tehtud mitmemõotmelises analüüsis seostusid osteoporoos anamneesis ning väiksem metastaaside arv ravi alguses ( $< 6$  vs.  $\geq 6$ ) statistiliselt oluliselt suurema riskiga raadium-223 rühmas, kuid mitte näiva ravimi rühmas. Lisaks esines uuringus ERA-223 neil patsientidel, kellel oli ravi alguses vähem kui kuus luumetastaasi, rohkem luumurde ja lühem aeg esimese luumurru tekkeni kui patsientidel, kellel oli kuus või enam luumetastaasi. Seda võib osaliselt selgitada varasema androgeen-deprivatsioonravi ebavõrdse kestusega ravi alguses. Uuringus ALSYMPCA oli vähem kui kuue luumetastaasiga patsientidel luumurdude esinemus ligikaudu kaks korda suurem kui näiva ravimi rühmas. Mitmemõotmelises analüüsis oli vähem kui kuue luumetastaasiga patsientidel luumurdude risk raadium-223 rühmas pigem suurem kui kuue või enama luumetastaasiga patsientidel. Kokkuvõttes võib järeldada, et osteoporoos anamneesis ning väiksem haaratus haigusest ravi alguses näisid olevat kesksed luumurdude esinemist ja esimese luumurruni kulunud aega mõjutavad tegurid osteoporoosi anamneesiga ja kuni kuue luumetastaasiga patsientidel raadium-223 rühmas ning seostusid *post-hoc* analüüsides luumurdude suurema riskiga.

Eelmainitud tähelepanekute põhjal on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et enne raadium-223-ga ravi alustamist tuleb hinnata luuseisundit, näiteks stsintigraafia ja luu mineraalse tiheduse mõõtmise abil, ning analüüsida patsientide luumurdude algriski, lähtudes teadaolevatest riskiteguritest ning nendest, mis selguvad protseduuri ajal (nt osteoporoos, kuni kuus luumetastaasi, luumurdude riski suurendavad ravimid ja väike kehamassiindeks). Luumurdude riski võivad veelgi suurendada muud tegurid, nt samaaegne steroidide kasutamine. Täheldatud luumurdude hilise avaldumise riski arvesse võttes tuleb nimetatud kahte aspekti hoolikalt jälgida vähemalt 24 kuu jooksul pärast ravi alustamist. Lisaks tuleb enne Xofigo-ravi alustamist või selle jätkamist kaaluda ennetusmeetmete võtmist, nt bisfosfonaatide või denosumaabi kasutamist. Samuti tuleb luumurdude suure algriskiga rühma patsientide puhul põhjalikult hinnata ravi kasutegureid ja veenduda, et need on suuremad kui risk.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringus ERA-223 oli raadium-223 rühmas nende patsientide osakaal, kes surid luustikku mittehaarava haiguse progresseerumise tõttu (nt haiguse progresseerumine lümfisõlmedes või maksas), oluliselt suurem kui näiva ravimi rühmas (14,5% (57/392) vs. 7,4% (29/394)). Üldpopulatsioonis täheldati raadium-223 rühmas ka näiva ravimi rühmast suuremat luustikku mittehaarava ja radioloogiliselt kinnitatud progresseerumise suuremat riski (riskitiheduste suhe 1,376; 95% usaldusvahemik (0,972; 1,948),  $p=0,07$ ), mis tekitab kahtlust, et raadium-223 võib soodustada vistseraalsete ja lümfisõlmi haaravate metastaaside teket. Sarnast trendi täheldati ka uuringus ALSYMPCA, kus eesnäärmevähi tõttu surnud patsientide seas oli eesnäärmevähiga seotud luustikku mittehaaravatest metastaasidest tingitud surmajuhtude osakaal raadium-223 rühmas suurem kui näiva ravimi rühmas (38,1% vs. 27,3%). Ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtis esmase müügiloa menetluse ajal tähelepanu eesnäärmevähiga mitteseotud surmajuhtude väiksemale esinemusele raadium-223 rühmas kui näiva ravimi rühmas, mis võib viidata terviseseisundist tingitud ebavõrdsusele, mis tingib raadium-223 rühmas paremaid näitajaid. Käsitleti ka muid probleeme, näiteks otsese kasvajakasvatuse toime tõendite puudumist ning samaaegselt kasutatavate ravimite (näiteks bisfosfonaatide) võimalikku mõju. Teisiti kui mõned teadusnõuanderühma eksperdid arvas ravimiohutuse riskihindamise komitee siiski, et uuringu ERA-223 tulemused ei mõjutanud uuringu ALSYMPCA raadium-223 rühma ja näiva ravimi rühma võrdlemisel täheldatud üldise elumuse paremise üldist valiidsust, ning märkis, et positiivne mõju üldisele elumusele avaldus ka pärast oluliste segavate tegurite arvesse võtmiseks tehtud kohandusi. Kuigi uuringutes ei tõendatud otsest kasvajakasvatuse toimet, nagu täheldati ka müügiloa menetlemise ajal, toetasid muud tulemusnäitajad raadium-223 kasulikkust. Raadium-223 rühmas esines väiksemal arvul patsientidel luustikuga seotud tüsistusi ja aeg esimese luustikuga seotud tüsistuse tekkimiseni oli kliiniliselt oluliselt pikem: täheldatud erinevus oli kuus kuud. Luustikuga seotud tüsistuste koondtulemusnäitaja kõik aspektid osutasid kliiniliselt olulistele näitajatele ning koondtulemusnäitaja neljast parameetrist kolme puhul oli täheldatav raadium-223 paremusel osutav järjepidev kasulik toime, kusjuures väliskiiritusravi oli domineeriv komponent.

Kuigi uuringus ERA-223 täheldatud suurema suremuse trendi ekstrapoleerimisel uuringule ALSYMPCA on piiranguid ning esineb ka raskusi uuringu ERA-223 negatiivsete tulemuste kooskõlla viimisel uuringu ALSYMPCA positiivsete tulemustega, võttes arvesse, et uuringus ERA-223 osalenud patsientide kastreerimise suhtes resistentne metastaatiline eesnäärmevähk oli vähem progresseerunud, mistõttu on olemasolevate andmete alusel küsitav raadium-223 kasutamine esmavalikuna sümptomaatiliste patsientide raviks.

Uuringus ALSYMPCA olid patsiendid kas kasutanud dotsetakseeli või ei saanud terviseseisundi tõttu seda kasutada või ei soostunud dotsetakseeli manustamisega või ei saanud dotsetakseeli muul põhjusel kasutada. Sellest tõttu ei olnud uuringusse ALSYMPCA kaasatud varem keemiaravi mittesaanud patsientide populatsioon täpselt määratletud ning erinevate alapopulatsioonide arv ja näitajad ei ole teada. Uuring ERA-223 tehti üksnes varem keemiaravi mittesaanud patsientidega, mis tõstatab lisaküsimusi varem keemiaravi mittesaanud metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide raadium-223-ga ravimise suhtes. Pärast raadium-223-le müügiloa andmist on abirateroon ja ensalutamiid tänu üldisele elumusele avalduvat positiivset mõju tõendavatele põhjalikele andmetele saanud heakskiidu kasutamiseks varem keemiaravi mittesaanud ning pärast dotsetakseeli kasutamist progresseerunud eesnäärmevähiga patsientidel. Keemiaravi ning teataval määral ka abirateroon ja ensalutamiid avaldavad toimet lümfisõlmi haaravatele ning vistseraalsetele metastaasidele. Raadium-223 toimemehhanism on piiratud luukeskkonnaga ning märkimisväärsel osal kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga meestest on pehmet kude (lümfisõlmi ja/või sisikonda) haarav haigus, millest mõningad juhud võivad jääda enne ravi alustamist avastamata. Lisaks oli uuringus ALSYMPCA osalenud patsientide mediaanne aluseline fosfataas (osteoblastilise aktiivsuse ligikaudne näitaja) 211 ü/l, mis kujutab endast suhteliselt kõrget taset. Näiteks oli mediaanne aluseline fosfataas märkimisväärselt madalam III faasi uuringus, kus hinnati ensalutamiidi kasutegureid pärast dotsetakseeli kasutamist progresseerunud haigusega patsientidel (115 ü/l) või abiraterooni kasulikkust varem keemiaravi mittesaanud patsientidel (91 ü/l). Seega ei ühti muu patsientide populatsioon (sealhulgas pärast dotsetakseeli kasutamist progresseerunud

haigusega patsientide rühm) haiguse ulatuse osas automaatselt uuringusse ALSYMPCA kaasatud patsientidega.

Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimit Xofigo tuleb kasutada üksnes monoterapiana või koos luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinising hormone releasing hormone*, LHRH) analoogiga nende metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga täiskasvanud patsientide ravis, kellel on sümptomaatilised luumetastaasid ja teadaolevalt puuduvad vistseraalsed metastaasid, kui haigus on pärast vähemalt kahte metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi süsteemset eelisvaliku ravi (luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogidest erineva ravimi kasutamist) progresseerunud, või kellele ei sobi metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi muu olemasolev süsteemne ravi. Seda seisukohta toetasid teataval määral ka mõned teadusliku nõustamise üksuse eksperdid, kes pidasid raadium-223 kasulikuks viimase valiku ravimiks, kui muud olemasolevad ravimid ei ole eelistatavad, ning soovitasid viia ellu randomiseeritud kontrollitud uuringu nende patsientidega, kelle haigus progresseerub pärast vähemalt kahte metastaatilise haiguse eelisvaliku ravi. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei toetanud aga raadium-223 kasutamise piiramist kolmanda valiku ravimitest vähem eelistatud kategooriaga, lähtudes edasise valiku keemiaravirežiimide teadaolevatest ohutusprobleemidest ja vastava patsientide populatsiooni ravimeetmete järjestamist puudutavate andmete vähesest hulgast. Lisaks osutavad mitmed avaldatud uuringud abiraterooni ja ensalutamiidi või pärast abiraterooni kasutamist progresseerunud haiguse korral määratud dotsetakseeli vahel esinevale ristresistentsusele.

Kuigi enamik uuringus ALSYMPCA osalenud patsientidest oli saanud varasemat ravi dotsetakseeliga, puuduvad andmed raadium-223 kasutamise kohta pärast edasise valiku ravimeetmeid. Samuti ei ole kahe lõpetatud randomiseeritud kontrollitud uuringu tulemused üldise elumuse osas järjepidevad. Sellest tulenevalt on ravimiohutuse riskihindamise komitee kooskõlas mõningate teadusliku nõustamise üksuse ekspertide soovitustega teinud ettepaneku määrata Xofigo müügiloale tingimuseks randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselise uuringu elluviimine, et saada parem ülevaade ohutusest ja efektiivsusest, eelkõige luumurdude riskist ning vistseraalsete ja lümfisõlmi haaravate metastaaside tekkeohust piiratud näidustusel kasutamise korral. Lisaks on ravimiohutuse riskihindamise komitee kooskõlas teadusliku nõustamise üksuse nõuannetega soovitanud täiendavate andmete õigeaegse saamise tagamiseks näha ravimi ohutuse täpsemaks kirjeldamiseks ette müügiloa saamisele järgneva mitteinterventsionaalse ohutusuuringu korraldamise.

Andmestik laienes menetluse ajal ning pärast 8. juunil 2018 andmebaasi sulgemist tehtud analüüsis ei olnud ajutiste meetmete rakendamisel uuringu ERA-223 vaheanalüüsis täheldatud statistiliselt oluline erinevus suremuses (riskitiheduste suhe 1,347; 95% usaldusvahemik (1,047; 1,732),  $p=0,02$ ) enam statistiliselt oluline (riskitiheduste suhe 1,195; 95% usaldusvahemik (0,950; 1,505),  $p=0,128$ ). See tendents on jätkuvalt muret tekitav. Lisaks esines raadium-223 rühmas näiva ravimi rühmaga võrreldes ligikaudu kolm korda enamatel patsientidel luumurde. Teadaolevalt suurendavad luumurdude riski nii abirateroon kui ka prednisoon/prednisoloon ja välistada ei saa kolmese kombinatsiooni koostoimelist mõju. Vaatlusandmete alusel kasutatakse raadium-223 kliinilises praktikas abiraterooniga kombineeritult (vaatlusuuringu REASSURE vaheandmete põhjal on vastav osakaal 16%). Üldiselt leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ajutiste meetmete rakendamisel ette nähtud vastunäidustus raadium-223 kasutamise kohta koos abiraterooni ja prednisooni/prednisolooniga tuleb säilitada.

Kuigi abirateroonil võib mehhanismipõhiselt olla luutervisele androgeeni retseptori antagonistidest potentsiaalselt negatiivsem mõju, arvestades selle ravimite rühma teadaolevat farmakoloogilist toimet luule, võib luumurdude risk raadium-223 kasutamisel koos nende ravimitega veelgi suurened. Uuringu REASSURE vaheandmed osutavad ka samaaegsele kasutamisele ensalutamiidiga (22% juhtudest). Sarnaselt ei saa veelgi suuremat riski välistada, lähtudes sellest, et metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi ravis on heaks kiidetud ka keemiaravi kasutamine kombinatsioonis prednisooni/prednisolooniga, mis samuti omavad teadaolevalt kahjulikku toimet luudele. Kuigi väike osa patsientidest sai uuringus ALSYMPCA raadium-223 raviperioodil esimese põlvkonna antiandrogeeni, puuduvad praegu andmed, mis annaksid ülevaate raadium-223 ohutusest ja efektiivsusest

kombinatsioonis luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogidest erinevate vähiravimitega. Ravimiohutuse riskihindamise komitee pööras tähelepanu ka teadusliku nõustamise üksuse tõstatatud küsimustele, mis puudutasid kombineerimist muude tõhusate ravimeetmetega (muu hulgas keemiaraviga), ning rõhutas, et raadium-223 kombinatsiooni muude vähkkasvaja ravimeetmega tuleb vältida, kui kombinatsiooni kasulikkust ja riski ei ole võimalik välja selgitada. Tunnistati, et luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogid võivad luu mineraalse tiheduse vähendamise tõttu samuti omada luudele kahjulikku mõju, kuid luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogid on siiski osa metastaatilise eesnäärmevähi laialdaselt kasutatavast standardravist. Seetõttu omab metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientide puhul kriitilist tähtsust testosterooni sisalduse kastratsiooni tasemel hoidmine. Lisaks sai uuringus ALSYMPCA 83,9% patsientidest raadium-223-ga ravi ajal ka luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analooge. Kokkuvõttes ei soovita ravimiohutuse riskihindamise komitee raadium-223 kombineerida muude süsteemsete vähkkasvaja ravimeetmetega peale luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogide.

Enamikel uuringus ERA-223 luumurru saanud patsientidest tekkis see pärast raadium-223 viimast annust. Seega on tõenäoline, et raadium-223-ga kaasnev luumurdude risk püsib ka pärast viimast süsti ning võib veelgi suureneada patsientidel, kes saavad hiljem abiraterooni või teisi ravimeid, mis võivad samuti põhjustada osteoporoosi ja luumurde. Puuduvad kliinilised andmed, mis toetaksid raadium-223 viimase süsti ja abiraterooni manustamise vahelise väljauhtmisperioodi soovitamist, kuigi kliinilistes uuringutes on raadium-223 ning edasise ravi puhul praegu soovitatav neljanädalane väljauhtmisperiood. Ravimiohutuse riskihindamise komitee tunnustas teadusliku nõustamise üksuse arvamust, mille kohaselt tuleb mitte üksnes farmakokineetika, vaid ka farmakodünaamika põhjal kehtestada küllalased väljauhtmisperioodid, muu hulgas eelneva ravi suhtes. Kliiniliste andmete puudumisel leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tervishoiutöötajatel tuleb soovitada jälgida, et ravivaba intervall põhineks eliminatsiooni poolväärtusajal – abiraterooni manustamise ja raadium-223-ga ravi alustamise vahele peaks jääma vähemalt viis päeva ning raadium-223 viimase annuse ja järgmise süsteemse vähiravimi manustamise vahele vähemalt 30 päeva.

Pärast uuringu ALSYMPCA elluviimist on välja töötatud kergelt sümptomaatiliste luumetastaaside määratlus. Lähtudes uuringus ERA-223 osalenud asümptomaatiliste patsientide üldise elumuse ja luumurdude riskiga seotud märkimisvääretest muret tekitavatest aspektidest ning sellest, et uuringust ALSYMPCA ega muudest uuringutest pärinevad olulised andmed ei osuta raadium-223 kasulikkusele nende patsientide puhul, ei anta ravimile Xofigo selles alapopulatsioonis kasutamiseks heakskiitu ning kasulikkuse ja riski tasakaalu peetakse negatiivseks. Arvesse võetakse seda, et teatav osa klinitsiste võib sellegipoolest pidada asjakohaseks uuringu ALSYMPCA tulemuste ekstrapoleerimist mõningatele luumetastaasidega asümptomaatilistele patsientidele (St. Gallen 2015. aastal toimunud kauglearenenud eesnäärmevähi konsensuskonverents (*Advanced Prostate Cancer Consensus Conference*, APCCC)). Sellest tulenevalt soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada ravimiteabesse hoiatuse, mis rõhutaks seda, et Xofigo kasutamine ei ole selles patsientide populatsioonis soovitatav.

Nagu ülal on juba välja toodud, kohaldus vähem kui kuue luumetastaasiga patsientidele suurem luumurdude risk nii uuringus ERA-223 kui ka uuringus ALSYMPCA. Lisaks ei tõendatud uuringus ALSYMPCA statistiliselt olulist ravi kasulikkust üldisele elumusele nende patsientide alarühmades, kellel oli vähem kui kuus luumetastaasi (riskitiheduste suhe 0,901 raadium-223 ja näiva ravimi võrdlemisel; 95% usaldusvahemik (0,553–1,466)). Nagu täheldati esmase müügiloa menetluse raames, tõendati uuringus ALSYMPCA tõhusamat raadium-223 toimet patsientidel, kelle aluselise fosfataasi koguväärtus oli  $\geq 220$  ü/l ehk seega patsientidel, kelle osteoblastiline aktiivsus on kõrgem ja haiguse ulatus tõenäoliselt suurem. Statistiliselt olulist ravi kasulikkust üldisele elumusele ei tõendatud üheski nende patsientide alarühmas, kelle ravi alguses mõõdetud aluselise fosfataasi koguväärtus oli  $< 220$  ü/l (riskitiheduste suhe 0,823; 95% usaldusvahemik (0,633–1,068),  $p=0,142$ ). Vaatlusuuringu vaheandmed osutasid sellele, et pärast vähemalt kahte eelisvaliku ravi raadium-223 saanud patsientidest 12%-l oli vähem kui kuus luumetastaasi ja selle rühma mediaanne aluseline fosfataas oli uuringu ALSYMPCA populatsioonist

madalam (167 ü/l vs. 211 ü/l). Seega täheldati, et piiratud näidustus ei välista selgelt nende patsientide ravi, kellel on vähe osteoblastilisi luumetastaase. Seda võimalust arvestades ning raadium-223 toimetemehhanismist tulenevast hiljuti kindlaks tehtud luumurdude riskist ja arvatavalt vähesest efektiivsusest lähtudes on ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldanud, et raadium-223 kasutamine ei ole soovitatav väheste osteoblastiliste luumetastaasidega patsientidel.

Teadusliku nõustamise üksuse mõned eksperdid olid seisukohal, et raadium-223 võib kujutada endast kasulikku monoteeraapia meedet üksnes äärmiselt sümptomaatiliste luumetastaasidega patsientide puhul. Uuringus ALSYMPCA pikendas raadium-223 märkimisväärselt üldist elumust rühmas, kuhu kuulusid mitteopioidseid preparaate tarvitavad patsiendid (riskitiheduste suhe 0,70; 95% usaldusvahemik (0,52–0,93),  $p=0,013$ ), kuid täheldatavad olid raadium-223 toetavad algtaseme erinevused. Pärast uuringu ALSYMPCA elluviimist on valu tugevuse klassifikatsiooni edasi arendatud, mistõttu esineb mõningast ebaselgust selles osas, kas läbivaadatud uuringu ALSYMPCA andmetes on uuritavad patsiendid adekvaatselt määratud kergelt sümptomaatiliste patsientide kategooriasse. Kuigi uuringupopulatsioonis on kergelt sümptomaatiliste patsientide kategooria määratluse puhul kattuvusi uuringuga ERA-223, komplitseerivad varasema keemiaravi ja uuringu ajal kasutatud ravikombinatsioonide erinevused uuringu ERA-223 negatiivsete tulemuste ravimi kasutamiseks heaks kiidetud populatsioonile ekstrapoleerimist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kastreerimise suhtes resistentne eesnäärmevähi ja kergelt sümptomaatiliste luumetastaasidega täiskasvanutel tuleb hoolikalt hinnata ravi kasutegureid ning veenduda, et need kaaluvad üles riski, arvestades seda, et tõenäoliselt on ravi kasulikkuse tagamiseks vajalik suur osteoblastiline aktiivsus.

Uuringus ERA-223 vähenes mediaanne üldine elumus viis või kuus näiva ravimi annust saanud patsientidega võrreldes 8,6 kuu võrra nende patsientide rühmas, kes said viis või kuus raadium-223 annust. Lisaks täheldati raadium-223 ja näiva ravimi võrdlemisel statistiliselt olulist luumurdude riski suurenemist nende patsientide alarühmas, kes said  $\geq 5$  annust, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline vähem annuseid saanud alarühmas – viimase rühma valimi suurus oli aga märksa väiksem. Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et kuigi kahtluse alla ei saa seada praegu heaks kiidetud dosioloogia kasulikkuse ja riski tasakaalu, tuleb lähemalt uurida hüpoteesi, mille kohaselt võib annustamine olla üks luumurdude suuremat riski mõjutavatest teguritest.

Ülaltoodut arvestades soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee määrata Xofigo müügiloale tingimuseks biojaotuvuse uuringu elluviimine, et uurida põhjalikumalt haiguse ulatuse, annuse ning raadium-223 luumetastaasides, häirunud luutervisega (näiteks osteoporoosiga) piirkondades ja normaalses luustruktuuris jaotumise vahelist korrelatsiooni.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimit Xofigo (raadium(Ra223)dikloriidi) kasutatakse üksnes monoteeraapiana või koos luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogiga nende metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga täiskasvanud patsientide ravis, kellel on sümptomaatilised luumetastaasid ja teadaolevalt puuduvad vistseraalsed metastaasid, kui haigus on pärast vähemalt kahte metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi süsteemset eelisvaliku ravi (luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogidest erineva ravimi kasutamist) progresseerunud, või kellele ei sobi metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi muu saadavalolev süsteemne ravi, ning kui ravimiteabes tehakse muudatused luumurdude riski minimeerimiseks. Lisaks on müügiloale tingimuseks määratud raadium-223 efektiivsusest ja ohutusest põhjalikuma ülevaate koostamine, milleks tuleb ellu viia randomiseeritud kontrollitud uuring, müügiloa saamisele järgnev mitteinterventsionaalne ohutusuuring ning biojaotuvuse uuring.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused**

Arvestades, et:

- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse seoses Xofigo (raadium(Ra223)dikloriidi) ravimiohutuse järelevalve andmetega;

- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi uuringu ERA-223 esialgsete andmete analüüsi, mis osutas näiva ravimiga võrreldes suuremale luumurdude riskile ja kõrgemale suremuse tendentsile, kui ravis kasutati raadium-223 kombinatsioonis abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga. Samuti võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee seoses uuringu ERA-223 tulemuste võimaliku mõjuga heakskiidetud näidustusel kasutatava raadium-223 kasulikkuse ja riski tasakaalule arvesse muid olemasolevaid andmeid, sealhulgas esmase müügilooatoluse toetuseks esitatud kliinilisest uuringust ALSYMPCA pärinevaid andmeid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ka onkoloogiaalase teadusnõuanderühma seisukohti;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringus ERA-223 kasutati keemiaravi varem mittesaanud patsientidel raadium-223 haiguse varasemates staadiumites, ehkki haigustunnused kattusid osaliselt heakskiidetud näidustuses kirjeldatud tunnustega. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas kõiki olemasolevaid andmeid arvesse võttes, et raadium-223 seostub luumurdude suurema riskiga nii ravi ajal kui ka mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et uuringu ERA-223 tulemused suurendasid ebaselgust esmase müügiloo menetluse raames uuringu ALSYMPCA puhul täheldatud kasulikkuse määra osas, eelkõige väiksema haiguskoormusega patsientidel ning seoses raadium-223 võimaliku potentsiaaliga luustikku mittehaarava haiguse progresseerumise soodustamisel. Seetõttu tegi ravimiohutuse riskihindamise komitee järelduse, et nende riskide minimeerimiseks tuleb võtta vastavad meetmed, muu hulgas välistada ravimi kasutamine uuringuga ERA-223 sarnastel tingimustel;
- kokkuvõttes soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et raadium-223 näidustus tuleks piirata kasutamisega monoterapiiana või koos luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogiga nende metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga täiskasvanud patsientide ravis, kellel on sümptomaatilised luumetastaasid ja teadaolevalt puuduvad vistseraalsed metastaasid, kui haigus on pärast vähemalt kahte metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi süsteemset eelisvaliku ravi (luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni analoogidest erineva ravimi kasutamist) progresseerunud, või kellele ei sobi metastaatilise kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi muu saadavalolev süsteemne ravi. Samuti leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et raadium-223 tuleks vastunäidustada kasutamiseks koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga;
- lisaks soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee luumurdude suurenenud riski ja potentsiaalset kõrgemat suremust arvestades raadium-223 mitte kasutada üksnes asümptomaatiliste luumetastaasidega patsientidel ega kombinatsioonis muu süsteemse aktiivselt suunatud vähivahuga. Soovituslik on kehtestada raadium-223-ga ravile eelnevad ja järgnevad ravivabad intervallid;
- lähtudes luumurdude suurenenud riskist, esile kerkinud ebamäärasustest ja selliste oluliste tõendite puudumisest, mis kinnitaksid, et uuringus ALSYMPCA täheldatud kasutegurid kohalduvad väheste osteoblastiliste luumetastaasidega patsientidele, soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee raadium-223 nendel patsientidel mitte kasutada ning määrata raadium-223 kergelt sümptomaatiliste luumetastaasidega patsientidele vaid siis, kui arvatav kasu kaalub üles riskid;
- lisaks on ravimiohutuse riskihindamise komitee seisukohal, et luumurdude riski minimeerimiseks peaksid tervishoiutöötajad enne raadium-223-ga ravi alustamist hindama kõigi patsientide puhul luuseisundit ja luumurdude algriski ning jälgima patsiente vähemalt 24 kuud. Kaaluda tuleb bisfosfonaatide või denosumaabi kasutamist. Luumurdude suure riski rühma kuuluvate patsientide puhul tohib ravi raadium-223-ga alustada vaid siis, kui arvatav kasu kaalub üles raviga seotud riskid;



- lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee määrata Xofigo müügilole tingimuseks randomiseeritud kontrollitud uuringu, müügiloa saamisele järgneva mitteinterventsionaalse ohutusuuringu ning biojaotuvuse uuringu elluviimise, et saada põhjalikum ülevaade raadium-223 ohutusest ja efektiivsusest, muu hulgas luumurdude suurenenud riski tingivatest mehhanismidest ning uuringus ERA-223 täheldatud kõrgema suremuse potentsiaalsest riskist.

Ülaltoodut arvestades otsustas komitee, et Xofigo (raadium(Ra223)dikloriidi) kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne eeldusel, et müügilole kehtestatakse kokkulepitud tingimused ning ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Sellest johtuvalt soovitab komitee muuta Xofigo (raadium(Ra223)dikloriidi) müügilubade tingimusi.

### **Inimravimite komitee arvamus**

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused, nõustus inimravimite komitee üldjäreldeste ja soovituse alustega.

### ***Üldine järeldus***

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et Xofigo (raadium(Ra223)dikloriidi) kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabes tehakse eespool kirjeldatud muudatused ning kehtestatakse eespool täpsustatud tingimused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta Xofigo (raadium(Ra223)dikloriidi) müügilubade tingimusi.