

IV priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Atlikus neapdorotų preliminarių klinikinio tyrimo (ERA-223 [1]), kurio metu buvo vertinamas Xofigo (radžio Ra 223 dichlorido) poveikis gydant pacientus, kuriems diagnozuotas besimptomis arba lengvus simptomus sukeliantis prostatos vėžys, duomenų analizes, nustatyta, kad gydymo grupėje (radžio-223 dichloridas, vartojamas kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu)) užregistruota daugiau gydymo laikotarpiu įvykusių kaulų lūžių ir mirties atvejų nei kontrolinėje grupėje (placebas, vartojamas kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu)).

Atsižvelgiant į klinikinio tyrimo ERA-223 metu nustatytą faktų svarbą, nuspręsta, kad juos reikėtų išsamiai peržiūrėti atsižvelgiant į visus turimus duomenis, susijusius su radžio-223 dichloridu, siekiant įvertinti šių faktų galimą poveikį Xofigo naudos ir rizikos santykiui, jį vartojant pagal įregistruotą suaugusiųjų, kuriems diagnozuotas kastracijai atsparus prostatos vėžys su simptomus sukeliančiomis metastazėmis kauluose, bet be žinomų visceralinių metastazių, gydymo indikaciją.

2017 m. lapkričio 30 d., vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, Europos Komisija paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar reikėtų panaikinti Xofigo (radžio Ra 223 dichlorido) registracijos pažymėjimą, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygas, ar reikėtų jį palikti.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Xofigo (radžio-223 dichloridas) – tai pagal centralizuotą procedūrą registruotas vaistinis preparatas, skirtas gydyti suaugusiuosius, kuriems diagnozuotas kastracijai atsparus prostatos vėžys su simptomus sukeliančiomis metastazėmis kauluose, bet be žinomų visceralinių metastazių.

PRAC apsvarstė atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo, daugiacentrio, III fazės tyrimo (15396/ERA-223) su chemoterapija negydytais pacientais, kuriems buvo diagnozuotas besimptomis arba lengvus simptomus sukeliantis kastracijai atsparus prostatos vėžys (KAPV) su metastazėmis kauluose, tarpinių duomenų analizių rezultatus. PRAC taip pat apsvarstė pagrindinio II fazės klinikinio tyrimo ALSYMPCA (15245/BC1-06), kuriuo remiantis buvo išduotas Xofigo registracijos pažymėjimas, duomenis, taip pat kitų užbaigtų ir tebevykdomų tyrimų duomenis, kurie buvo gauti jau išdavus registracijos pažymėjimą.

Pagal įregistruotą indikaciją vartojamo radžio-223 klinikinis veiksmingumas buvo įrodytas paraiškoje gauti pirmąjį registracijos pažymėjimą, remiantis vieno pagrindinio tyrimo (ALSYMPCA) duomenų vertinimu, kurį atlikus nustatyta, kad, vartojant šį vaistą, pailgėjo bendra pacientų išgyvenimo trukmė ir vėliau nei įprastai pasireiškė simptomus sukeliantys skeleto reiškiniai. Išduodant registracijos pažymėjimą, pagal pagrindinio klinikinio tyrimo duomenis su radžiu-223 susiję nepageidaujami reiškiniai buvo laikomi kontroliuojamais ir ne tokiais intensyviais kaip su citostatinių vaistų, taip pat skiriamų tikslinei pacientų populiacijai, vartojimu susiję nepageidaujami reiškiniai.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad tyrime ERA-223 dalyvavo chemoterapija negydyti suaugusieji, kuriems diagnozuotas kastracijai atsparus prostatos vėžys be žinomų visceralinių metastazių ir iš kurių 46 proc. pasireiškė lengvus simptomus sukeliančios metastazės kauluose. Šios charakteristikos atitinka įregistruotą indikaciją. Remiantis turimais duomenimis, negalima įrodyti, kad atliekant tyrimą ERA-223 neigiamos baigtys pasireiškė dėl Xofigo vartojimui kartu su abiraterono acetato ir prednizono (prednizolono) deriniu būdingo veikimo mechanizmo. Todėl, remdamasis onkologijos mokslinių konsultacijų grupės (MKG) onkologijos klausimais posėdžio išvadomis, PRAC nusprendė, kad šie nustatyti faktai yra aktualūs įregistruotai indikacijai.

Atsižvelgdamas į visus turimus klinikinį bei neklinikinį tyrimų ir literatūroje pateiktus duomenis, PRAC padarė išvadą, kad radžio-223 vartojimas yra susijęs su didesne kaulų lūžių gydymo pagal įregistruotą

¹ Tyrimas Nr. 15396 (ERA-223); NCT02043678; III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas tyrimas, kurio metu buvo vertinamas kartu su abiraterono acetato ir prednizono (prednizolono) deriniu vartojamo radžio-223 dichlorido poveikis gydant chemoterapija negydytus pacientus, kuriems diagnozuotas besimptomis arba lengvus simptomus sukeliantis kastracijai atsparus prostatos vėžys (KAPV), daugiausia metastazuojantis į kaulus.

indikaciją metu ir po jo rizika. Tokią pat nuomonę išreiškė ir MKG. Tačiau šios rizikos mastas nėra visiškai paaiškintas, nes visuose atliktuose tyrimuose, kaip pažymėjo ir MKG, nustatyta reikšmingų duomenų apie kaulų lūžius rinkimo trūkumą, taip pat trūko sistemingos tolesnės kaulų lūžių rizikos kontrolės ir intensyvios skeleto sveikatos būklės stebėsenos. Per tyrimą ERA-223 apie visus kaulų lūžius turėjo būti pranešama ilgesnį laikotarpį nei per tyrimą ALSYMPCA, o gydymo etapu buvo atliekama kaulų kompiuterinė tomografija.

Iš tyrimo ERA-223 atliktų pogrupių analizių rezultatų matyti, kad, vartojant bifosfonatus ir denosumabą (kaulų sveikatą gerinančius preparatus), sumažėjo simptominių skeleto reiškinių, ypač simptominių pataloginių kaulų lūžių, atsiradimo rizikos atsiradimo tikimybė; ši rizika labiau sumažėjo radžio-223 vartojusioje grupėje. Vartojant šiuos vaistus, taip pat sumažėjo visų kaulų lūžių rizika abiejose gydymo grupėse, tačiau didesnė rizika radžio-223 grupėje, palyginti su placebo grupe, išliko. Per tyrimus ALSYMPCA ir ERA-223 taikytų stratifikuoto Kokso modelio ir logistinės regresijos modelių rezultatai yra palyginti nuoseklūs, – iš jų matyti, kad kaulų sveikatą gerinančių preparatų vartojimas yra glaudžiai susijęs su sumažėjusia kaulų lūžių rizika ir ilgesniu laiku iki pirmojo lūžio radžio-223 grupėje ir tyrimo ERA-223 placebo grupėje, bet ne tyrimo ALSYMPCA placebo grupėje. Tai rodo, kad, vartojant šiuos vaistus, taip pat įtraukus juos į bendrą sisteminę vėžio terapiją, galima sumažinti su radžio-223 vartojimu susijusių kaulų lūžių riziką.

Iš turimų vizualizavimo duomenų matyti, kad dažniausias lūžio tipas buvo osteoporoziniai lūžiai ir tyrimo pradžioje beveik visi pacientai, turintys tokių lūžių, sirgo osteoporoze. Nustatytas faktas, kad dauguma šių lūžių įvyko ne metastazių vietose, kelia susirūpinimą ir rodo, kad radžio-223 poveikis tyrimo ERA-223 nemažu mastu išeina už metastazių ribų. Biologinio pasiskirstymo tyrimo duomenys parodė, kad daugeliu atvejų radžio-223 susikaupimo vietos sutapo su naviko ląstelių susikaupimais, tačiau jie taip pat gali sutapti su nepiktybinės ligos, pvz., degeneracinės kaulų ligos, pažeistomis vietomis. Manoma, kad Xofigo kaupiasi didelės kaulinio audinio apykaitos vietose, pvz., degeneracinės kaulų ligos (osteoporozės) pažeistose arba neseniai įvykusių (mikro)trūkumų vietose, o dėl to didėja kaulų lūžių rizika. Tyrimo ERA-223 daugiavariantėse analizėse osteoporozės anamnezė ir mažesnis metastazių skaičius tyrimo pradžioje (<6, palyginti su ≥6) buvo labai susiję su didesne kaulų lūžių rizika radžio-223 grupėje, bet ne placebo grupėje. Be to, ERA-223 pacientai, tyrimo pradžioje turėję mažiau kaip šešias kaulų metastazes, patyrė daugiau lūžių, o laikas iki pirmojo lūžio jiems buvo trumpesnis, palyginti su tais, kurie turėjo šešias ar daugiau kaulų metastazių; iš dalies tai galima paaiškinti jiems anksčiau taikytos androgenų deprivacijos terapijos trukmės skirtumu tyrimo pradžioje. Tyrimo ALSYMPCA pacientai, turėję mažiau kaip šešias kaulų metastazes, patyrė maždaug dvigubai daugiau kaulų lūžių, palyginti su placebo grupe. Atliekant daugiavariantes analizes, nustatyta, kad radžio-223 grupėje kaulų lūžių rizika dažnai buvo didesnė pacientams, turėjusiems mažiau kaip šešias kaulų metastazes, nei pacientams, turėjusiems šešias ar daugiau kaulų metastazių. Taigi panašu, kad osteoporozės anamnezė ir mažiau pažengusi liga tyrimo pradžioje yra pagrindiniai veiksniai, prisidedantys prie kaulų lūžių dažnumo ir trumpesnio laiko iki pirmojo lūžio radžio-223 grupėje, o *post hoc* analizėse ir osteoporozės anamnezė, ir mažesnis už šešias kaulų metastazių skaičius siejami su didesne kaulų lūžių rizika.

Remdamasis pirmiau minėtais stebėsenos duomenimis, PRAC laikėsi nuomonės, kad, prieš pradėdant gydymą radžio-223, kaulų būklė turėtų būti įvertinta, pvz., atlikus scintigrafiją ir kaulų mineralinio tankio tyrimą, taip pat atsižvelgiant į tyrimo pradžioje pacientams kylančią kaulų lūžių riziką, kuri nustatoma pagal žinomus rizikos veiksnius ir pagal taikant šią procedūrą nustatytus veiksnius (pvz., osteoporozė, mažesnis už šešias kaulų metastazių skaičius, vaistai, kuriuos vartojant padidėja kaulų lūžių rizika, ir mažas kūno masės indeksas). Kaulų lūžių rizika gali dar labiau padidėti ir dėl kitų veiksnių, pvz., jeigu kartu vartojami steroidai. Atsižvelgiant į nustatytą uždelstą kaulų lūžių riziką, šiuos du aspektus būtina atidžiai stebėti bent 24 mėnesius nuo gydymo pradžios. Be to, prieš pradėdant arba atnaujinant gydymą Xofigo, reikėtų apsvarstyti galimybę imtis prevencinių priemonių, pvz., skirti bifosfonatus ar denosumabą. Taip pat reikia nuodugniai įvertinti gydymo naudą pacientams, kuriems tyrimo pradžioje kyla didelė kaulų lūžių rizika, ir įsitikinti, kad jo nauda yra didesnė už keliamą riziką.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad tyrime ERA-233 pacientų, mirusių vėžiui progresavus ne į kaulus, o į kitus audinius (pvz., į limfmazgius arba kepenis), dalis radžio-223 grupėje buvo gerokai didesnė nei placebo grupėje (14,5 proc. [57 iš 392], palyginti su 7,4 proc. 29 iš 394]). Bendroje pacientų populiacijoje taip pat buvo stebima padidėjusi radiologinės progresijos ne į kaulus rizika radžio-223 grupėje, palyginti su placebo grupe (rizikos santykis (RS) 1,376; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) [0,972, 1,948], $p=0,07$), todėl susirūpinta, kad radis-223 skatina visceralinių ir limfmazgių metastazių vystymąsi. Panaši tendencija buvo užfiksuota tyrime ALSYMPCA – tarp pacientų, mirusių nuo prostatos vėžio, mirčių dėl ne skeleto metastazių, susijusių su prostatos vėžiu, dalis buvo didesnė radžio-223 grupėje nei placebo grupėje (38,1 proc., palyginti su 27,3 proc.). PRAC atkreipė dėmesį į išduodant pradinį registracijos pažymėjimą išreikštą susirūpinimą, kad ne su prostatos vėžiu susijusių mirčių skaičius radžio-223 grupėje buvo mažesnis nei placebo grupėje, – tai galėjo būti rodiklis, kad radžio-223 grupei priklausančių pacientų sveikatos būklė buvo geresnė. Buvo išreikštos ir kitos abejonės, pvz., dėl tiesioginio priešnavikinio poveikio įrodymų trūkumo ir galimo kartu vartojamų vaistų, pvz., bifosfonatų, poveikio. Tačiau, priešingai nei kai kurie MKG ekspertai, PRAC laikėsi nuomonės, kad tyrimo ERA-223 rezultatai neturėjo poveikio per tyrimą ALSYMPCA radžio-223 grupėje stebėto bendro išgyvenamumo pagerėjimo, palyginti su placebo grupe, rodiklio patikimumui, ir atkreipė dėmesį į tai, kad, atsižvelgus į pagrindinius iškraipiančius veiksnius, bendras pacientų išgyvenamumas išliko ilgesnis. Be to, nors, kaip pažymėta ir išduodant registracijos pažymėjimą, tiesioginis priešnavikinis poveikis nebuvo įrodytas, iš kitų vertinamųjų baigčių buvo matyti radžio-223 nauda. Radžio-223 grupėje su skeletu susijusius reiškinius (SSR) patyrė mažiau pacientų, o laikas iki pirmojo su skeletu susijusio reiškinio buvo kliniškai gerokai ilgesnis, su šešių mėnesių skirtumu. Visi SSR sudėtinės vertinamosios baigties aspektai buvo kliniškai svarbūs aspektai, o vartojant radį-223 pagal tris iš keturių sudėtinės vertinamosios baigties parametrų pastebėtas nuoseklus teigiamas poveikis; pagrindinis šios vertinamosios baigties elementas buvo išorinė spindulinė radioterapija (ISRT).

Taigi tyrimui ERA-223 būdingą didesnio mirštamumo tendenciją tyrimui ALSYMPCA galima ekstrapoliuoti su tam tikrais apribojimais, taip pat kyla sunkumų siekiant tyrime ERA-223 stebėtas neigiamas baigtis sulygtinti su tyrime ALSYMPCA stebėtomis teigiamomis baigtimis; atsižvelgiant į tai, kad tyrime ERA-223 dalyvavę pacientai sirgo mažiau progresavusiu metastaziniu KAPV, turimi duomenys kelia susirūpinimą dėl radžio-223 vartojimo taikant ankstyvuosius simptomus patiriančių pacientų gydymo būdus.

Tyrime ALSYMPCA pacientai buvo anksčiau gydyti docetakseliu, gydymas docetakseliu jiems nebuvo tinkamas, jie nenorėjo vartoti docetakselio arba neturėjo galimybių jo vartoti dėl kitų priežasčių. Taigi į tyrimą ALSYMPCA įtraukta chemoterapija negydytų pacientų populiacija nebuvo gerai apibrėžta, o skirtingų jos pogrupių dydis ir charakteristikos yra nežinomi. Tyrimas ERA-223 buvo atliekamas tik su chemoterapija negydytais pacientais, todėl kyla dar didesnių abejonų, ar galima chemoterapija negydytus pacientus, sergančius metastaziniu prostatos vėžiu, gydyti radžiu-223. Nuo tada, kai buvo įregistruotas radis-223, remiantis patikimais duomenimis, iš kurių matyti bendras išgyvenamumo pagerėjimas, chemoterapija negydytiems pacientams ir anksčiau docetakselį vartojusiems pacientams, sergantiems prostatos vėžiu, gydyti buvo įregistruoti abirateronas ir enzalutamidas. Chemoterapija ir tam tikru mastu abirateronas ir enzalutamidas gali veikti limfmazgių ir visceralines metastazes. Radžio-223 veikimo mechanizmas apima tik kaulinius audinius, o didelei daliai vyrų, sergančių KAPV, liga yra pažeidusi minkštuosius audinius (limfmazgių ir (arba) visceralinės metastazės) – dalis šių pažeidimų prieš pradedant gydymą gali likti nenustatyti. Be to, ALSYMPCA tyrime dalyvavusių pacientų medianinė šarminės fosfatazės koncentracija (ŠF, apytikslis osteoblastinio aktyvumo matas) buvo 211 U/L, o tai yra palyginti aukštas rodiklis. Pavyzdžiui, medianinė ŠF koncentracija buvo pastebimai mažesnė III fazės tyrime, kuriame buvo tiriama gydymo enzalutamidu nauda anksčiau docetakselį vartojusiems pacientams (115 U/L) arba abiraterono nauda chemoterapija negydytiems pacientams (91 U/L). Taigi kita pacientų populiacija, apimanti anksčiau docetakselį vartojusių pacientų grupę, pagal ligos mastą nėra savaime sutampanti su tyrime ALSYMPCA dalyvavusių pacientų populiacija.

Apskritai PRAC laikėsi nuomonės, kad Xofigo reikia vartoti tik atskirai arba kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogu gydant suaugusius pacientus, kuriems diagnozuotas

metastazinis kastracijai atsparus prostatos vėžys (mKAPV) su simptomus sukeliančiomis metastazėmis kauluose, bet be žinomų visceralinių metastazių, kuris progresuoja bent po dviejų anksčiau taikytų mKAPV sisteminio gydymo būdų (išskyrus LHAH analogus) arba kuriam negali būti taikomas joks prieinamas sisteminis mKAPV gydymo būdas. Šiam požiūriui iš dalies pritarė kai kurie MKG ekspertai, kurie radį-223 laikė naudinga „paskutinio pasirinkimo“ gydymo galimybe, kai nėra kitų tinkamesnių galimų gydymo būdų, ir rekomendavo atlikti atsitiktinių imčių kontroliuojamą tyrimą su pacientais, kuriems liga progresavo bent po dviejų anksčiau taikytų metastazinio vėžio gydymo būdų. Tačiau, atsižvelgdamas į žinomas saugumo problemas, susijusias su tolesniais chemoterapijos metodais, ir į tai, kad duomenų apie gydymo būdų seką šioje pacientų populiacijoje yra mažai, PRAC nepritarė tam, kad radis-223 būtų skiriamas tik išbandžius tris ankstesnius gydymo būdus. Be to, įvairiuose paskelbtuose tyrimuose yra duomenų apie tai, kad po ankstesnio abiraterono vartojimo atsiranda kryžminis atsparumas abirateronui ir enzalutamidui arba docetakseliui.

Nors dauguma tyrime ALSYMPCA dalyvavusių pacientų anksčiau buvo gydomi docetakseliu, duomenų apie radžio-223 vartojimą po tolesnių gydymo būdų trūksta. Be to, dviejų užbaigtų atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų rezultatai pagal bendrą pacientų išgyvenamumą yra nenuoseklūs. Todėl, remdamasis kai kurių MKG ekspertų patarimais, PRAC rekomendavo nustatyti Xofigo registracijos pažymėjimo išdavimo sąlygą – siekiant išsamiau įvertinti Xofigo saugumą ir veiksmingumą, visų pirma kaulų lūžių ir visceralinių bei limfmazgių metastazių susidarymo riziką vartojant šį vaistą pagal apribotą indikaciją, turi būti atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas daugiacentris tyrimas. Be to, siekdamas laiku gauti papildomų duomenų ir remdamasis MKG patarimais, PRAC taip pat rekomendavo nustatyti sąlygą atlikti neintervencinį peregistracinį saugumo tyrimą Xofigo saugumui papildomai įvertinti.

Vykstant šiai procedūrai, gauta išsamesnių duomenų, todėl atkreiptas dėmesys į tai, kad statistiškai reikšmingas mirštamumo disbalansas, pastebėtas atliekant tyrimo ERA-223 rezultatų tarpinę analizę tuo metu, kai buvo taikomos laikinosios priemonės (RS 1,347; 95 proc. PI [1,047, 1,732] $p=0,02$), nebebuvo statistiškai reikšmingas analizėje, atliktoje po duomenų bazės užrakinimo 2018 m. birželio 8 d. (RS 1,195; 95 proc. PI [0,950, 1,505] $p=0,128$). Vis dėlto ši tendencija tebekelia susirūpinimą. Be to, radžio-223 grupėje kaulų lūžius patyrė maždaug tris kartus daugiau pacientų nei placebo grupėje. Yra žinoma, kad abirateronas, taip pat prednizonas (prednizolonas) didina kaulų lūžių riziką, ir negalima atmesti šių trijų vaistų derinio sąveikiojo poveikio galimybės. Remiantis stebėsenos duomenimis, nustatyta, kad radis-223 klinikinėje praktikoje vartojamas kartu su abirateronu (16 proc., remiantis stebimojo tyrimo REASSURE tarpiniais duomenimis). Apskritai PRAC laikėsi nuomonės, kad taikant laikinasias priemones nustatytą radžio-223 vartojimo kartu su abirateronu ir prednizonu (prednizolonu) kontraindikaciją reikia palikti.

Nors teoriškai abirateronas gali turėti labiau neigiamą poveikį kaulų sveikatai nei androgenų receptorių antagonistai, turint omenyje žinomą šios vaistų grupės farmakologinį poveikį kaulams, kaulų lūžių rizika taip pat gali dar labiau padidėti, kai kartu su šiais vaistais preparatais vartojamas radis-223. Iš tyrimo REASSURE gauti tarpiniai duomenys taip pat rodo, kad radis-223 vartojamas kartu su enzalutamidu (22 proc.). Panašiai didesnės rizikos galimybės negalima atmesti ir kalbant apie chemoterapiją, patvirtintą taikyti kartu su prednizonu (prednizolonu), kurie, kaip žinoma, taip pat turi neigiamą poveikį kaulams, gydant mKAPV. Be to, nors tyrimo ALSYMPCA gydymo radžiu-223 grupėje nedidelė pacientų dalis vartojo pirmosios kartos antiandrogeną, šiuo metu nėra duomenų apie radžio-223 derinimo su kitais vėžio gydymo būdais, išskyrus LHAH analogus, saugumą ir veiksmingumą. PRAC taip pat atkreipė dėmesį į MKG susirūpinimą dėl radžio-223 derinimo su kitais veiksmingais gydymo būdais (įskaitant chemoterapiją), o derinti radžio-223 vartojimą su bet kuriais kitais vėžio gydymo būdais turėtų būti vengiama, nebent galima nustatyti tokio derinio teikiamą naudą ir keliamą riziką. Pripažinta, kad LHAH analogai taip pat gali neigiamai veikti kaulus mažindami kaulų mineralinį tankį, tačiau apskritai LHAH yra geriausiu pripažinto metastazinio prostatos vėžio gydymo dalis. Todėl manoma, jog svarbu, kad testosterono kiekis pacientų, sergančių mKAPV, organizme išliktų kastracinio lygmens. Be to, tyrime ALSYMPCA 83,9 proc. pacientų gydymo radžiu-223 laikotarpiu buvo skiriamas gydymas LHAH analogais.

Taigi PRAC rekomendavo gydymo radžiu-223 nederinti su kitais sisteminio vėžio gydymo būdais, išskyrus LHAH analogus.

Tyrime ERA-223 dauguma pacientų kaulų lūžius patyrė po galutinės radžio-223 dozės. Todėl tikėtina, kad su radžio-223 vartojimu susijusi kaulų lūžių rizika išlieka ir po paskutinės injekcijos ir gali dar labiau padidėti pacientams, kuriems vėliau skiriamas abirateronas ar kiti vaistai, taip pat galintys sukelti osteoporozę ir kaulų lūžius. Klinikinių duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti rekomendaciją nuo paskutinės radžio-223 injekcijos iki gydymo abirateronu pradžios taikyti pasišalinimo iš organizmo laikotarpį, nėra, nors šiuo metu klinikiniuose tyrimuose rekomenduojama nuo gydymo radžiu-223 pabaigos iki tolesnio gydymo pradžios taikyti keturių savaitių pasišalinimo iš organizmo laikotarpį. PRAC pritarė MKG nuomonei, kad pakankamos trukmės vaistų, įskaitant anksčiau vartotus vaistus, pasišalinimo iš organizmo laikotarpiai turėtų būti nustatyti remiantis ne tik farmakokinetiniais, bet ir farmakodinaminiais duomenimis. Nesant klinikinių duomenų, PRAC laikėsi nuomonės, kad sveikatos priežiūros specialistams turėtų būti patariama, atsižvelgiant į pusinius periodus, po gydymo abirateronu ir prieš pradėdant gydymą radžiu-223 daryti bent penkių dienų pertrauką, kurios metu nevartojama jokių vaistų, o po paskutinės radžio-223 dozės, prieš skiriant tolesnį sisteminį vėžio gydymą, – bent 30 dienų pertrauką.

Nuo tada, kai buvo atliekamas tyrimas ALSYMPCA, lengvus simptomus sukeliančių kaulų metastazių apibrėžtis pasikeitė. Tačiau, atsižvelgiant į tai, kad tyrime ERA-223 dalyvavusių simptomų neturinčių pacientų bendras išgyvenamumas ir jiems kylanti kaulų lūžių rizika kelia didelį susirūpinimą, o iš tyrimo ALSYMPCA ar kitų tyrimų neturima jokių patikimų duomenų, iš kurių būtų matyti, kad radis-223 šiems pacientams turėtų teigiamą poveikį, Xofigo nėra patvirtintas skirti šiam pacientų pogrupiui, ir jo naudos ir rizikos santykis laikomas neigiamu. Tačiau pažymima, kad dalis gydytojų praktikų gali manyti esant tinkama tyrimo ALSYMPCA rezultatus ekstrapoliuoti tam tikriems simptomų neturintiems pacientams, kurių kauluose yra metastazių (2015 m. Sankt Galeno konsensuso dėl pažengusio prostatos vėžio konferencija). Taigi PRAC rekomendavo į preparato informacinius dokumentus įtraukti įspėjimą siekiant pabrėžti, kad Xofigo nerekomenduojama skirti šiai pacientų populiacijai.

Kaip nurodyta pirmiau, ir tyrime ERA-223, ir tyrime ALSYMPCA pacientams, turintiems mažiau nei šešias kaulų metastazes, buvo būdinga didesnė kaulų lūžių rizika. Be to, atliekant tyrimą ALSYMPCA nepavyko įrodyti, kad pacientų, turinčių mažiau nei šešias kaulų metastazes, pogrupiuose dėl gydymo Xofigo būtų statistiškai reikšmingai pagerėjęs bendras išgyvenamumas (radžio-223 ir placebo RS 0,901; 95 proc. PI [0,553–1,466]). Taip pat, kaip pažymėta išduodant pradinį registracijos pažymėjimą, tyrime ALSYMPCA pastebėta, kad gydymas radžiu-223 geresnį poveikį turėjo pacientams, kurių ŠF buvo ≥ 220 U/L, taigi tiems, kurių organizme buvo didelis osteoblastinis aktyvumas ir kurie veikiausiai sirgo sunkesne ligos forma. Iš tiesų nebuvo galima įrodyti, kad pacientų, kurių bendra ŠF koncentracija tyrimo pradžioje viršijo 220 U/L (RS 0,823; 95 proc. PI [0,633–1,068], $p=0,142$), pogrupyje būtų statistiškai reikšmingai pagerėjęs bendras išgyvenamumas. Stebimojo tyrimo tarpiniai duomenys parodė, kad bent po dviejų anksčiau taikytų gydymo būdų radį-223 vartojusių pacientų grupėje 12 proc. turėjo mažiau nei šešias kaulų metastazes, o medianinė ŠF koncentracija šioje grupėje buvo mažesnė nei tyrimo ALSYMPCA populiacijoje (167 U/L, palyginti su 211 U/L). Todėl atkreiptas dėmesys į tai, kad pagal apribotą indikaciją nėra aiškiai uždrausta vaistą skirti pacientams, turintiems mažai osteoblastinių kaulų metastazių. Atsižvelgdamas į šią galimybę, taip pat į naujai nustatytą kaulų lūžių riziką, radžio-223 veikimo mechanizmą ir mažesnę numatomą veiksmingumą, PRAC padarė išvadą, kad pacientams, turintiems mažai osteoblastinių kaulų metastazių, radis-223 nerekomenduojamas.

Kai kurie MKG ekspertai laikėsi nuomonės, kad radis-223, vartojamas atskirai, gali būti naudingas tik pacientams, turintiems sunkius simptomus sukeliančių kaulų metastazių. Tyrime ALSYMPCA dėl radžio-223 vartojimo gerokai pagerėjo opioidų nevartojančių pacientų bendras išgyvenamumas (RS = 0,70; 95 proc. PI [0,52–0,93]; $p = 0,013$), tačiau tyrimo pradžioje buvo skirtumų radžio-223 naudai. Kadangi nuo tada, kai buvo atliekamas tyrimas ALSYMPCA, skausmo stiprumo klasifikacija pasikeitė, yra tam tikrų neaiškumų, ar pagal peržiūrėtus tyrimo ALSYMPCA duomenis tinkamai apibrėžiami pacientai, priskiriami lengvus simptomus patiriančių pacientų kategorijai. Nors tiriamojoje populiacijoje, kuri apibrėžiama kaip

lengvus simptomus patiriančių pacientų populiacija, yra tam tikrų sutapimų su tyrimu ERA-223, dėl ankstesnio chemoterapijos ir kitų gydymo būdų derinio skirtumų sunku neigiamus tyrimo ERA-223 rezultatus ekstrapoliuoti pacientų populiacijai, kuriai vaistas yra įregistruotas. PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia nuodugniai įvertinti gydymo naudą pacientams, sergantiems mKAPV ir turintiems lengvus simptomus sukeliančių kaulų metastazių, ir įsitikinti, kad jo nauda yra didesnė už keliamą riziką, atsižvelgiant į tai, kad, norint iš šio gydymo gauti naudos, veikiausiai reikalingas didelis osteoblastinis aktyvumas.

Tyrime ERA-223 bendras medianinis išgyvenamumas pacientų, kuriems buvo skirtos penkios ar šešios radžio-223 dozės, grupėje sutrumpėjo 8,6 mėnesio, palyginti su pacientais, kuriems buvo skirtos penkios ar šešios placebo dozės. Be to, statistiškai reikšmingas kaulų lūžių rizikos padidėjimas pastebėtas penkias arba daugiau radžio-223 dozių gavusių pacientų pogrupyje, palyginti su placebo pogrupiu, tačiau statistinių skirtumų nepastebėta mažiau dozių gavusių pacientų pogrupyje – tiesa, pastarajame pogrupyje imties dydis buvo gerokai mažesnis. PRAC išreiškė nuomonę, kad, nors šiuo metu nustatytos dozavimo tvarkos naudos ir rizikos santykis neturi būti ginčijamas, reikėtų nuodugniau išnagrinėti hipotezę, kad dozavimas yra vienas iš veiksnių, galėjusių prisidėti prie didesnės kaulų lūžių ir mirties rizikos.

Atsižvelgdamas į pirmiau išdėstytus argumentus, PRAC rekomendavo kaip Xofigo registracijos pažymėjimo išdavimo sąlygą nurodyti atlikti biologinio pasiskirstymo tyrimą, kuriuo siekiama išsamiau įvertinti ligos masto, radžio-223 dozės ir jo pasiskirstymo kaulų metastazėse, pablogėjusios kaulų būklės (pvz., osteoporozės pažeistose) vietose ir sveikose kaulų struktūrose tarpusavio ryšį.

PRAC padarė išvadą, kad Xofigo naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu Xofigo (radžio Ra 223 dichloridas) bus vartojamas tik atskirai arba kartu su LAH analogu gydant suaugusius pacientus, kuriems yra diagnozuotas mKAPV su simptomus sukeliančiomis metastazėmis kauluose, bet be žinomų visceralinių metastazių, kuris progresuoja bent po dviejų anksčiau taikytų mKAPV sisteminio gydymo būdų (išskyrus LHAH analogus) arba kuriam negali būti taikomas joks prieinamas sisteminis mKAPV gydymo būdas, ir jeigu į preparato informacinius dokumentus, siekiant sumažinti kaulų lūžių riziką, bus įtraukti atitinkami pakeitimai. Be to, nustatyta tokia registracijos pažymėjimo išdavimo sąlyga – radžio-223 veiksmingumas ir saugumas turi būti nuodugniau įvertintas atliekant atsitiktinių imčių, kontroliuojamą tyrimą, neintervencinį peregistracinį saugumo tyrimą ir biologinio pasiskirstymo tyrimą.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvairstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Xofigo (radžio Ra 223 dichlorido);
- PRAC peržiūrėjo tyrimo ERA-223 preliminarių duomenų analizių rezultatus, iš kurių matyti, kad, palyginti su placebo, kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu) pradėjus vartoti radį-223, kyla didesnė kaulų lūžių rizika ir didesnės mirties rizikos tendencija. PRAC taip pat apsvairstė visus kitus turimus duomenis, susijusius su galimu tyrimo ERA-223 rezultatų poveikiu pagal įregistruotą indikaciją vartojamo radžio-223 naudos ir rizikos santykiui, įskaitant klinikinio tyrimo ALSYMPCA duomenis, kuriais buvo grindžiama paraiška gauti pirmąjį registracijos pažymėjimą; PRAC taip pat apsvairstė onkologijos mokslinių konsultacijų grupės išreikštas nuomones;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad atliekant tyrimą ERA-223 radis-223 buvo skiriamas chemoterapija negydytiems pacientams esant ankstesnėms ligos stadijoms, nors jų apibūdinimas iš dalies sutampa su ligos aprašymu įregistruotoje indikacijoje. Atsižvelgdamas į visus turimus duomenis, PRAC padarė išvadą, kad radžio-223 vartojimas yra susijęs su didesne kaulų lūžių rizika gydymo laikotarpiu ir kelis mėnesius po jo pabaigos;

- PRAC laikėsi nuomonės, kad dėl tyrimo ERA-223 rezultatų dar padidėjo prie išduodant pradinį registracijos pažymėjimą tyrime ALSYMPCA iškilę neaiškumai, kiek yra naudingas gydymas radžiu-223, visų pirma lengvesne ligos forma sergantiems pacientams, ir koku mastu radis-223 gali skatinti ligos progresiją ne į kaulus. Taigi PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia imtis priemonių šiai rizikai sumažinti, be kita ko, neleidžiant šio preparato vartoti į tyrimo ERA-223 aplinkybes panašiais atvejais;
- taigi PRAC rekomendavo apriboti radžio-223 vartojimo indikaciją, kad jis būtų vartojamas tik atskirai arba kartu su liuteinizuojantį hormoną atpalaiduojančio hormono (LHAH) analogu gydant suaugusius pacientus, kuriems diagnozuotas metastazinis kastracijai atsparus prostatos vėžys (mKAPV) su simptomus sukeliančiomis metastazėmis kauluose, bet be žinomų visceralinių metastazių, kuris progresuoja bent po dviejų anksčiau taikytų mKAPV sisteminio gydymo būdų (išskyrus LHAH analogus) arba kuriam negali būti taikomas joks prieinamas sisteminis mKAPV gydymo būdas. PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad radis-223 turėtų būti kontraindikuotinas vartojant kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu);
- be to, atsižvelgdamas į didesnės kaulų lūžių ir mirties rizikos galimybę, PRAC rekomenduoja radžio-223 neskirti pacientams, turintiems tik besimptomų kaulų metastazių, arba kartu su kitais sisteminiais aktyvaus vėžio gydymo būdais. prieš pradėdant gydymą radžiu-223 ir po jo rekomenduojama daryti pertraukas, kurių metu nevartojama jokių vaistų;
- atsižvelgdamas į didesnę kaulų lūžių riziką, iškilusius neaiškumus ir į tai, jog nėra reikšmingų įrodymų, kad tyrime ALSYMPCA nustatyta gydymo radžiu-223 nauda taikytina ir pacientams, turintiems mažai osteoblastinių kaulų metastazių, PRAC rekomenduoja šiems pacientams neskirti radžio-223, o pacientams, turintiems lengvus simptomus sukeliančių kaulų metastazių, radį-223 skirti tik tuo atveju, jeigu numatoma nauda yra didesnė už riziką;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad, siekiant sumažinti kaulų lūžių riziką, sveikatos priežiūros specialistai, prieš pradėdami gydymą radžiu-223, turėtų įvertinti visų pacientų kaulų būklę bei kaulų lūžių riziką tyrimo pradžioje ir stebėti pacientus bent 24 mėnesius. Reikėtų apsvarstyti galimybę skirti bifosfonatus arba denosumabą. Pacientams, kuriems kyla didelė kaulų lūžių rizika, gydymas radžiu-223 turėtų būti pradėtas tik tuo atveju, jeigu manoma, kad numatoma nauda yra didesnė už riziką, susijusią su gydymu;
- galiausiai PRAC rekomendavo nustatyti Xofigo registracijos pažymėjimo išdavimo sąlygas – siekiant nuodugniau įvertinti radžio-223 saugumą ir veiksmingumą, įskaitant veikimo mechanizmus, dėl kurių, kaip nustatyta tyrime ERA-223, padidėja kaulų lūžių rizika ir kyla galima didesnio mirštamumo rizika, turi būti atliktas atsiktinių imčių kontroliuojamas klinikinis tyrimas, neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas ir biologinio pasiskirstymo tyrimas.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Xofigo (radžio Ra 223 dichlorido) naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau turi būti įvykdytos sutartos registracijos pažymėjimų galiojimo sąlygos, o į preparato informacinius dokumentus turi būti įtraukti sutarti pakeitimai.

Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Xofigo (radžio Ra 223 dichlorido) registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Xofigo (radžio Ra 223 dichlorido) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau aprašytos sąlygos.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Xofigo (radžio Ra 223 dichlorido) registracijos pažymėjimų sąlygas.