

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Analizējot neapstrādātus provizoriskos datus par klīnisko pētījumu, kurā vērtēja *Xofigo* (rādijs (^{223}Ra) dihlorīda) lietošanu pacientu populācijā ar asimptomātisku vai viegli simptomātisku prostatas vēzi (ERA-223 [1]), konstatēja, ka ārstēšanas grupā (^{223}Ra dihlorīds kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu) bija lielāks ar ārstēšanu saistītu lūzumu un nāves gadījumu skaits nekā kontroles grupā (placebo kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu).

Tā kā ERA-223 klīniskā pētījuma konstatējumi ir nozīmīgi, uzskatīja, ka tie ir rūpīgi jāpārskata, ņemot vērā visus pieejamos datus par ^{223}Ra dihlorīdu, lai izvērtētu to iespējamo ietekmi uz *Xofigo* ieguvumu un riska attiecību apstiprinātajai indikācijai — tādu pieaugušu pacientu ārstēšana, kuri slimo ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un bez zināmām metastāzēm iekšējos orgānos.

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija 2017. gada 30. novembrī lūdza aģentūrai sniegt atzinumu, vai *Xofigo* (^{223}Ra dihlorīda) reģistrācijas apliecība ir jāpatur spēkā, jāmaina, jāpatur vai jāatceļ.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Xofigo (^{223}Ra dihlorīds) ir centralizēti reģistrētas zāles, kas indicētas tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un bez zināmām metastāzēm iekšējos orgānos.

PRAC izskatīja starpposma datu analīzes no randomizēta, ar placebo kontrolēta vairākcentru III posma pētījuma (15396/ERA-223), kurā piedalījās iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmuši pacienti ar asimptomātisku vai viegli simptomātisku pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi ar metastāzēm kaulos (CRPC). PRAC arī izskatīja datus no pivotālā III posma klīniskā ALSYMPCA (15245/BC1-06) pētījuma, ar kuru tika pamatots *Xofigo* reģistrācijas apliecības pieteikums, kā arī citu jau pabeigtu un vēl notiekošu pētījumu datus, kas kļuva pieejami pēc zāļu reģistrēšanas.

Sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikumā ^{223}Ra klīniskā efektivitāte apstiprinātajai indikācijai tika noteikta, pamatojoties uz datiem no viena pivotāla (ALSYMPCA) pētījuma, kurā novēroja vispārējās dzīvildzes uzlabojumu un vēlākas simptomātiskas skeleta izmaiņas. Reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā, pamatojoties uz datiem no šā pivotālā klīniskā pētījuma, uzskatīja, ka ar ^{223}Ra saistītās blakusparādības ir kontrolējamas un ne tik intensīvas kā tās, kas attiecināmas uz tādu citotoksisku zāļu lietošanu, ko arī izmanto mērķa populācijā.

PRAC norādīja, ka ERA-223 pētījumā piedalījās pieauguši pacienti ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju un kuriem nebija zināmu metastāžu iekšējos orgānos, un no visiem pētījuma dalībniekiem 46 % bija vieglas simptomātiskas metastāzes kaulos. Šie raksturlielumi atbilst apstiprinātajai indikācijai. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nevar pierādīt, ka mehānisms sakarā ar abiraterona acetāta un prednizona/prednizolona vienlaicīgu lietošanu izraisīja ERA-223 blakusparādības. Tāpēc saskaņā ar zinātniskās padomdevēju grupas (ZPG) onkoloģijas jomā sanāksmes iznākumu PRAC uzskatīja, ka šie konstatējumi ir būtiski apstiprinātajai indikācijai.

Ņemot vērā visus pieejamos datus no klīniskiem un neklīniskiem pētījumiem, kā arī literatūras avotiem, PRAC secināja, ka ^{223}Ra lietošana apstiprinātajai indikācijai ir saistīta ar palielinātu lūzumu risku ārstēšanas laikā un pēc ārstēšanas beigām. Arī ZPG pauda šādu viedokli. Tomēr šā riska pakāpe nav pilnībā izskaidrota, jo visos pieejamos pētījumos (ko norādīja arī ZPG) atklāja būtiskus ierobežojumus attiecībā uz datu apkopošanu par lūzumiem, tostarp nebija sistemātisku pēcpasākumu pēc lūzumu riska

¹ Pētījums 15396 (ERA-223); NCT02043678; "III posma randomizēts, dubultakls, ar placebo kontrolēts pētījums par ^{223}Ra dihlorīda izmantošanu kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu, lai ārstētu iepriekš ķīmijterapiju nesaņēmušus pacientus ar asimptomātisku vai viegli simptomātisku pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (CRPC) ar metastāzēm galvenokārt kaulos"

noteikšanas, kā arī intensīvas skeleta veselības uzraudzības. Tāpēc ERA-223 pētījumā bija jāziņo par visiem lūzumiem ilgāku laiku nekā *ALSYMPCA* pētījumā un ārstēšanas posmā veica kaulu skenēšanu/datortomogrāfiju (DT).

Apakšgrupu analīze ERA-223 pētījumā liecina, ka bisfosfonātu un denosumaba ("kaulu veselības zāles" [*BHA*]) lietošana samazināja risku, ka radīsies "simptomātisku skeleta izmaiņu" pazīmes, jo īpaši simptomātiski patoloģiski lūzumi, un samazinājums bija izteiktāks ²²³ Ra grupā. Šo zāļu lietošana arī samazināja visu lūzumu risku abās ārstēšanas grupās, bet risks ²²³ Ra grupā joprojām bija lielāks nekā placebo grupā. Stratificētu Koksa modeļu un lūzuma loģistikās regresijas modeļu rezultāti *ALSYMPCA* un ERA-223 pētījumos ir relatīvi sakritīgi, un tas liecina, ka *BHA* lietošana ir izteikti saistīta ar lūzumu riska samazinājumu un laiku līdz pirmajam lūzumam ²²³ Ra grupā un ERA-223 placebo grupā, bet ne *ALSYMPCA* placebo grupā. Tas nozīmē, ka šo zāļu lietošana var samazināt tādu lūzumu risku, kas saistīti ar ²²³ Ra, tostarp izmantojot to kā vienīgo sistēmisko pretvēža terapiju.

Pieejamajos attēlveidošanas datos lūzumi visbiežāk bija saistīti ar osteoporozi, un gandrīz visiem pacientiem ar šādiem lūzumiem sākotnēji bija osteoporoze. Konstatējums, ka vairums lūzumu veidojās vietās, kur nav metastāžu, rada bažas un liecina, ka ERA-223 pētījumā ²²³ Ra bija nozīmīga ietekme neplānotās vietās. Dati no bioizplatības pētījuma liecināja, ka vairumā gadījumu ²²³ Ra uzkrāšanās vietas atbilda audzēja dislokācijai, tomēr tās var arī atrasties tur, kur novērojama nejaundabīga slimība, piemēram, deģeneratīva kaulu slimība. Uzskata, ka *Xofigo* uzkrājas vietās, kur ir liela kaulu audu aprite, piemēram, tur, kur novērojama deģeneratīva kaulu slimība (osteoporoze) vai nesens (mikro)lūzums, palielinot lūzumu risku. Daudzfaktoru analīzē ERA-223 pētījumā osteoporoze anamnēzē un mazāks sākotnējo metastāžu skaits (< 6 pret ≥ 6) bija izteikti saistīts ar lielāku lūzumu risku ²²³ Ra grupā, bet ne placebo grupā. Turklāt ERA-223 pacientiem, kuriem sākotnēji bija mazāk par 6 metastāzēm kaulos, radās vairāk lūzumu, kā arī laiks līdz pirmajam lūzumam bija īsāks nekā pacientiem, kuriem bija 6 vai vairāk metastāzes kaulos. To var daļēji skaidrot ar sākotnējo līdzsvara trūkumu attiecībā uz iepriekšējas androgēnu nomākuma terapijas garumu. *ALSYMPCA* pētījumā pacientiem, kuriem bija mazāk nekā 6 metastāzes kaulos, lūzumi radās aptuveni divas reizes biežāk nekā placebo grupā. Daudzfaktoru analīzē ²²³ Ra grupā lūzumu riskam bija tendence palielināties pacientiem, kuriem bija mazāk nekā 6 metastāzes kaulos, salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija 6 vai vairāk metastāzes kaulos. Šķiet, ka osteoporoze anamnēzē un mazāka sākotnējā slimības izplatība ir būtiski faktori, kas sekmē lūzumu rašanos un ietekmē laiku līdz pirmajam lūzumam ²²³ Ra grupā, jo gan osteoporoze anamnēzē, gan mazāk nekā 6 metastāzes kaulos ir saistītas ar lielāku lūzumu risku *post-hoc* analīzē.

Pamatojoties uz iepriekš minētajiem novērojumiem, *PRAC* uzskatīja, ka pirms ²²³ Ra terapijas uzsākšanas ir jānovērtē kaulu stāvoklis, izmantojot, piemēram, scintigrāfiju un kaulu minerālā blīvuma mērījumus, kā arī jānosaka sākotnējais lūzumu risks pacientiem, pamatojoties uz zināmajiem un šīs procedūras laikā konstatētajiem riska faktoriem (piemēram, osteoporozi, mazāk nekā 6 metastāzēm kaulos, zālēm, kas palielina lūzumu risku, un mazu ķermeņa masas indeksu). Citi faktori, piemēram, vienlaicīga steroidu lietošana var vēl vairāk palielināt lūzumu risku. Ņemot vērā novēroto kavēto lūzumu risku, šie divi aspekti ir rūpīgi jāuzrauga vismaz 24 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Turklāt jāapsver arī preventīvi pasākumi, piemēram, bisfosfonātu vai denosumaba lietošana pirms ārstēšanas ar *Xofigo* uzsākšanas vai atsākšanas. Pacientiem ar lielu sākotnējo lūzumu risku terapijas ieguvumi ir rūpīgi jānovērtē, lai pārlicinātos, ka tie pārsniedz risku.

PRAC norādīja, ka ERA-223 pētījumā to pacientu proporcija, kuriem nāve iestājās, slimībai neprogresējot kaulos (piemēram, tā progresēja limfmezglos vai aknās), bija ievērojami lielāka ²²³ Ra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (14,5 % [57/392] pret 7,4 % [29/394]). Kopējā populācijā novēroja arī lielāku radioloģiska progresa risku citviet organismā (ne kaulos) ²²³ Ra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (HR 1,376; 95 % TI [0,972, 1,948], p = 0,07), radot bažas, ka ²²³ Ra veicina metastāžu veidošanos iekšējos orgānos un limfmezglos. Līdzīgu tendenci novēroja *ALSYMPCA* pētījumā, kur no visiem pacientiem, kuru nāve iestājās prostatas vēža dēļ, ²²³ Ra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (38,1 % pret 27,3 %) bija lielāka to pacientu proporcija, kuriem nāve iestājās ar prostatas vēzi saistītu metastāžu dēļ, kas veidojās citviet (ne skeletā). *PRAC* norādīja uz bažām, kas tika paustas sākotnējās

reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā, proti, ka ar prostatas vēzi nesaistītu nāves gadījumu skaits ²²³ Ra grupā bija mazāks nekā placebo grupā, kas var liecināt par nelīdzsvarotību veselības stāvoklī par labu ²²³ Ra grupai. Ir paustas arī citas bažas, piemēram, par to, ka nav pierādīta tieša pretvēža iedarbība, kā arī iespējamā citu vienlaikus lietotu zāļu, piemēram, bisfosfonātu, ietekme. Tomēr pretēji dažiem ZPG ekspertiem PRAC uzskatīja, ka ERA-223 rezultāti neietekmēja datu derīgumu saistībā ar kopējās dzīvildzes uzlabojumu, kas tika novērots ALSYMPCA pētījumā ²²³ Ra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu, un norādīja, ka joprojām pastāv kopējās dzīvildzes ieguvums, veicot korekcijas, lai ņemtu vērā nozīmīgākos blakusfaktorus. Turklāt, lai gan netika pierādīta tieša pretvēža iedarbība, citi galarezultāti liecināja par ieguvumu no ²²³ Ra lietošanas, uz ko arī norādīja reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā. Mazāk pacientiem ²²³ Ra grupā novēroja skeleta izmaiņas (*skeletal-related events* jeb SRE), un laiks līdz pirmajai ar skeletu saistītai izmaiņai bija klīniski nozīmīgi garāks (sešu mēnešu atšķirība). Visi saliktā SRE galarezultāta aspekti bija klīniski nozīmīgi, un trijos no četriem saliktā galarezultāta parametriem bija konsekventi novērojama labvēlīga ietekme par labu ²²³ Ra, distances staru terapija (*external beam radiation therapy* jeb EBRT) bija galvenais komponents.

Tāpēc, lai gan pastāv ierobežojumi lielākas mirstības tendences ekstrapolācijai no ERA-223 uz ALSYMPCA un ir arī grūti salīdzināt ERA-223 novērotās blakusparādības ar labvēlīgo iznākumu ALSYMPCA, ņemot vērā, ka ERA-223 pacientiem bija agrīnākas stadijas metastātiskais CRPC, pieejamie dati rada bažas par ²²³ Ra lietošanu simptomātisku pacientu sākotnējās izvēles terapijā.

ALSYMPCA pētījumā pacienti bija iepriekš lietojuši docetakselu, nebija piemēroti docetaksela lietošanai, nevēlējās lietot docetakselu vai tas nebija viņiem pieejams kāda cita iemesla dēļ. Tāpēc ALSYMPCA to pacientu populācija, kuri nebija saņēmuši ķīmijterapiju, nebija precīzi definēta, un nav zināms, cik lielas bija dažādās apakšpopulācijas un kādi bija to raksturlielumi. ERA-223 pētījumā iesaistīja tikai pacientus, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju, kas rada papildu bažas par šādu metastātiska prostatas vēža pacientu ārstēšanu ar ²²³ Ra. Pamatojoties uz pārliecinošiem datiem par OS ieguvumiem, kopš ²²³ Ra reģistrācijas apliecības piešķiršanas pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši ķīmijterapiju, kā arī pacientiem, kuri iepriekš lietojuši docetakselu, ir atļauts lietot abirateronu un enzalutamīdu. Ķīmijterapija un zināmā mērā arī abiraterons un enzalutamīds var mazināt metastāzes mezglos un iekšējos orgānos. ²²³ Ra iedarbojas tikai kaulos, un lielai daļai vīriešu CRPC izplatība ir novērojama mīkstajos audos (mezglos un/vai iekšējos orgānos), ko dažos gadījumos var neatklāt pirms ārstēšanas. Turklāt pacientu vidējā sārmainā fosfatāze (ALP, aptuvens osteoblastiskās aktivitātes rādītājs) ALSYMPCA pētījumā bija 211 V/l, kas ir relatīvi daudz. Salīdzinājumam vidējā ALP bija ievērojami zemāka III posma pētījumā, kurā vērtēja ārstēšanas ar enzalutamīdu ieguvumus pacientiem, kuri iepriekš bija lietojuši docetakselu (115 V/l), vai ārstēšanas ar abirateronu ieguvumus pacientiem, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju (91 V/l). Tāpēc cita pacientu populācija, ietverot arī to pacientu grupu, kuri iepriekš bija lietojuši docetakselu, slimības izplatības ziņā automātiski neatbilst pacientiem, kuri piedalījās ALSYMPCA pētījumā.

Kopumā PRAC uzskatīja, ka *Xofigo* ir jālieto tikai kā monoterapija vai kombinācijā ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (LHRH) analogu, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (*mCRPC*) ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un bez zināmām metastāzēm iekšējos orgānos, lietojot šādu terapiju pēc vismaz divām pirmās izvēles sistēmiskām terapijām *mCRPC* ārstēšanai (izņemot LHRH analogus), kā arī pieaugušus pacientus, kuriem nevar lietot nevienu pieejamo sistēmisko *mCRPC* terapiju. Zināmā mērā šo viedokli atbalstīja vairāki ZPG eksperti, kuri uzskatīja, ka ²²³ Ra ir noderīga "pēdējās iespējas" izvēle, kad citu ārstēšanu vairs neuzskata par vēlamu, un ieteica veikt randomizētu, kontrolētu pētījumu pacientiem, kuriem novērojama slimības progresēšana pēc vismaz divām iepriekšējās izvēles terapijām metastātiskas slimības ārstēšanai. Tomēr PRAC neatbalstīja ideju, ka ²²³ Ra jāizmanto pēc trešās izvēles terapijas, jo pastāv zināmas turpmāko izvēles ķīmijterapijas drošuma problēmas, kā arī ir pieejama ierobežota informācija par terapiju secību šajā pacientu populācijā. Turklāt vairāki publicēti pētījumi liecina, ka pēc abiraterona lietošanas pastāv abiraterona un enzalutamīda vai docetaksela krusteniskā rezistence.

Lai gan *ALSYMPCA* pētījumā vairums pacientu bija iepriekš saņēmuši docetakselu, nav datu par ²²³ Ra lietošanu pēc citas ārstēšanas. Turklāt abu pabeigto randomizēto, kontrolēto pētījumu rezultāti nav sakritīgi attiecībā uz kopējo dzīvildzi. Tāpēc atbilstoši dažu ZPG ekspertu ieteikumiem *PRAC* ieteica piemērot *Xofigo* reģistrācijas apliecības nosacījumu, proti, veikt randomizētu, dubultaklu, daudzcentru pētījumu, lai labāk raksturotu drošumu un efektivitāti, jo īpaši lūzumu un viscerālu un nodālu metastāžu veidošanās risku ierobežotās indikācijas apstākļos. Turklāt atbilstoši ZPG ieteikumiem, lai savlaicīgi saņemtu papildu informāciju, *PRAC* arī ieteica veikt bezintervences drošuma pētījumu pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas, lai labāk raksturotu drošumu.

Tā kā šīs procedūras laikā datu kopa kļuva plašāka, jāatzīmē, ka statistiski nozīmīgā mirstības nelīdzsvarotība, kas novērota ERA-223 starpposma analizē pagaidu pasākumu laikā (HR 1,347; 95% TI [1,047, 1,732] p = 0,02) vairs nebija statistiski nozīmīga analizē pēc datubāzes bloķēšanas 2018. gada 8. jūnijā (HR 1,195; 95 % TI [0,950, 1,505] p = 0,128). Tomēr šī tendence joprojām rada bažas. Turklāt aptuveni trīs reizes vairāk pacientu bija lūzumi ²²³ Ra grupā salīdzinājumā ar placebo grupu. Ir zināms, ka abiraterons, kā arī prednizons/prednizolons palielina lūzumu risku, un tāpēc nevar izslēgt trīskāršās kombinācijas sinerģisko ietekmi. Novērojumu dati liecina, ka klīniskajā praksē lieto ²²³ Ra kombinācijā ar abirateronu (16 % gadījumu, pamatojoties uz *REASSURE* novērojumpētījuma datiem). Kopumā *PRAC* uzskatīja, ka ir jāpatur spēkā kontrindikācija, kas tika ieviesta pagaidu pasākumu noteikšanas laikā attiecībā uz ²²³ Ra izmantošanu kombinācijā ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu.

Lai gan, ņemot vērā zināmo šīs zāļu grupas farmakoloģisko ietekmi uz kauliem, abirateronam mehāniski varētu būt izteiktāka negatīva ietekme uz kaulu veselību nekā androgēna receptoru antagonistiem, var rasties arī lielāks lūzumu risks gadījumos, kad ²²³ Ra tiek kombinēts ar šīm zālēm. Starpposma dati no *REASSURE* pētījuma arī liecina par enzalutamīda vienlaikus lietošanu (22 %). Līdzīgi kā gadījumā ar ķīmijterapiju, ko atļauts lietot *mCRPC* ārstēšanai kombinācijā ar prednizonu/prednizolonu, kas arī negatīvi ietekmē kaulus, nevar izslēgt papildu risku. Turklāt, lai gan neliela daļa pacientu saņēma pirmās paaudzes antiandrogēnu zāles *ALSYMPCA* pētījuma ārstēšanas ar ²²³ Ra posmā, pašlaik nav pieejami dati par ²²³ Ra drošumu un efektivitāti, ja to lieto kombinācijā ar pretvēža zālēm, kas nav *LHRH* analogi. *PRAC* arī norādīja, ka ZPG ir bažas par lietošanu kombinācijā ar jebkādu citu efektīvu ārstēšanu (tostarp ķīmijterapiju), un ir jāizvairās no ²²³ Ra lietošanas kombinācijā ar jebkādu citu pretvēža terapiju, ja vien nevar noteikt kombinētās lietošanas ieguvumus un risku. Tika atzīts, ka *LHRH* analogi arī var negatīvi ietekmēt kaulus, samazinot to minerālo blīvumu, tomēr, skatot ieguvumu un riska attiecību, *LHRH* ir daļa no metastātiska prostatas vēža "zelta standarta" ārstēšanas. Tāpēc pacientiem ar *mCRPC* ir ārkārtīgi svarīgi uzturēt kastrācijas līmenim atbilstošu testosterona līmeni. Turklāt *ALSYMPCA* pētījumā ²²³ Ra terapijas laikā 83,9 % pacientu saņēma *LHRH* analogus. Nobeigumā *PRAC* ieteica nelietot ²²³ Ra kombinācijā ar citām sistēmiskas iedarbības pretvēža terapijām, izņemot *LHRH* analogus.

Vairumam pacientu, kuriem ERA-223 laikā radās lūzums, tas notika pēc pēdējās ²²³ Ra devas. Tāpēc ir iespējams, ka lūzumu risks, lietojot ²²³ Ra, pastāv arī pēc pēdējās injekcijas ievadīšanas un var vēl vairāk palielināties pacientiem, kuri pēc tam saņem abirateronu vai citas zāles, kas arī var izraisīt osteoporozī un lūzumus. Nav klīnisku datu, lai pamatotu ieteikumu par periodu, kurā jāpārtrauc zāļu lietošana to iedarbības novēršanai, no pēdējās ²²³ Ra injekcijas līdz ārstēšanai ar abirateronu, lai gan klīniskajos pētījumos pašlaik iesaka četras nedēļas garu pārtraukumu starp ²²³ Ra lietošanu un secīgu terapiju. *PRAC* ņēma vērā ZPG viedokli, ka jānosaka pietiekami zāļu lietošanas pārtraukuma periodi, tostarp attiecībā uz iepriekšēju ārstēšanu, pamatojoties ne tikai uz farmakokinētiku, bet arī uz farmakodinamiku. Tā kā nav klīnisku datu, *PRAC* uzskatīja, ka, pamatojoties uz eliminācijas pusperiodiem, veselības aprūpes speciālisti ir jāinformē par to, ka ir jāievēro vismaz 5 dienu garš periods, kad nenotiek ārstēšana, starp abiraterona un ²²³ Ra terapiju, kā arī vismaz 30 dienu garš periods pēc pēdējās ²²³ Ra devas, pirms tiek uzsākta turpmāka sistēmiskas iedarbības pretvēža terapija.

Kopš *ALSYMPCA* pētījuma ir mainījusies viegli simptomātisku metastāžu kaulos definīcija. Tā kā pastāv būtiskas bažas par ERA-223 pētījuma asimptomātisko pacientu kopējo dzīvildzi un lūzumu risku un tā kā *ALSYMPCA* un citos pētījumos nav gūti būtiski dati, kas apstiprinātu ieguvumu no ²²³ Ra lietošanas šiem pacientiem, nav atļauts lietot *Xofigo* šai apakšpopulācijai un ieguvumu un riska attiecību uzskata par

negatīvu. Tiek norādīts, ka daļa klīnicistu var tomēr uzskatīt, ka var attiecīgi ekstrapolēt *ALSYMPCA* rezultātus attiecībā uz noteiktiem asimptomātiskiem pacientiem ar metastāzēm kaulos (2015. gada *St. Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference* jeb *APCCC*). Tāpēc *PRAC* ieteica iekļaut zāļu aprakstā brīdinājumu, lai uzsvērtu, ka *Xofigo* nav ieteicamas šai pacientu populācijai.

Kā norādīts iepriekš, pacientiem ar mazāk nekā 6 metastāzēm kaulos bija lielāks lūzumu risks gan *ERA-223* pētījumā, gan *ALSYMPCA* pētījumā. Turklāt *ALSYMPCA* pētījumā nebija iespējams pierādīt statistiski nozīmīgu kopējās dzīvildzes palielinājumu, veicot tādu apakšgrupu pacientu ārstēšanu, kuriem bija mazāk nekā 6 metastāzes kaulos (HR ²²³ Ra salīdzinājumā ar placebo 0,901; 95% TI [0,553–1,466]). Turklāt, kā norādīts sākotnējās reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā, *ALSYMPCA* pētījumā labāku ²²³ Ra ietekmi pierādīja pacientiem, kuriem kopējā *ALP* bija ≥ 220 V/l, un tāpēc šiem pacientiem bija lielāka osteoblastiskā aktivitāte un, iespējams, lielāka slimības izplatība. Pacientu apakšgrupā, kuriem *ALP* sākotnēji bija < 220 V/l (HR 0,823; 95 % TI [0,633-1,068], $p = 0,142$), tiešām nevarēja pierādīt statistiski nozīmīgu ieguvumu no ārstēšanas attiecībā uz kopējo dzīvildzi. Novērojumpētījuma starposma dati liecina, ka no pacientiem, kuri pēc vismaz divām iepriekšējās izvēles terapijām lietoja ²²³ Ra, 12 % bija < 6 kaulu metastāzēm, un šīs grupas vidējā *ALP* bija zemāka nekā *ALSYMPCA* populācijai (167 V/l salīdzinājumā ar 211 V/l). Tāpēc tika norādīts, ka ierobežotā indikācija nepārprotami neizslēdz tādu pacientu ārstēšanu, kuriem novērojama neliela osteoblastisko metastāžu izplatība kaulos. Ņemot vērā šo iespēju un no jauna noteikto lūzumu risku saistībā ar ²²³ Ra darbības mehānismu, kā arī zemāku paredzamo efektivitāti, *PRAC* secināja, ka pacientiem ar nelielu osteoblastisko metastāžu izplatību kaulos ²²³ Ra lietošana nav ieteicama.

Daži ZPG eksperti uzskatīja, ka ²²³ Ra varētu būt noderīgs kā monoterapija vienīgi pacientiem ar izteikti simptomātiskām metastāzēm kaulos. *ALSYMPCA* pētījumā ²²³ Ra būtiski pagarināja kopējo dzīvildzi grupā, kurā nelietoja opioīdus (HR = 0,70; 95 % TI [0,52–0,93]; $p = 0,013$), tomēr pastāvēja sākotnējās atšķirības par labu ²²³ Ra. Tā kā kopš *ALSYMPCA* pētījuma ir mainījusies sāpju smaguma klasifikācija, ir zināma neskaidrība par to, vai izvērtētajos *ALSYMPCA* datos ir atbilstoši definēti pacienti, kuri klasificēti kā viegli simptomātiski. Ja pētījuma populācijā, kas klasificēta kā viegli simptomātiska, pastāv pārklāšanās ar *ERA-223*, atšķirības saistībā ar iepriekšējo ķīmijterapiju un kombinēto ārstēšanu pētījuma laikā padara *ERA-223* negatīvos rezultātus grūti ekstrapolējamus attiecībā uz apstiprināto populāciju. *PRAC* uzskatīja, ka pieaugušiem pacientiem ar *CRPC* un viegli simptomātiskām metastāzēm kaulos ir rūpīgi jāizvērtē ieguvumi no ārstēšanas, lai pārliecinātos, ka tie pārsniedz risku, ņemot vērā, ka, lai nodrošinātu ieguvumu no ārstēšanas, visticamāk ir nepieciešama liela osteoblastiskā aktivitāte.

ERA-223 pētījumā pacientiem, kuri saņēma 5 vai 6 ²²³ Ra devas, vidējā kopējā dzīvildze saīsinājās par 8,6 mēnešiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma 5 vai 6 placebo devas. Turklāt to pacientu apakšgrupā, kuri saņēma ≥ 5 devas, novēroja statistiski nozīmīgu lūzumu riska pieaugumu, lietojot ²²³ Ra salīdzinājumā ar placebo, lai gan statistiski nozīmīgu atšķirību nenovēroja apakšgrupā, kas saņēma mazāku devu skaitu, tomēr paraugkopas lielums otrajā grupā bija daudz mazāks. Lai gan *PRAC* nepieļāva iespēju apšaubīt esošā devu režīma ieguvumu un riska attiecību, tā uzskatīja, ka hipotēze par to, ka devas ir viens no faktoriem, kas varētu būt radījis lielāku lūzumu un mirstības risku, ir jāpēta papildus.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* ieteica piemērot *Xofigo* reģistrācijas apliecībai nosacījumu par bioizplatības pētījumu, lai labāk raksturotu korelāciju starp slimības pakāpi, devu un ²²³ Ra izplatību kaulu metastāzēs salīdzinājumā ar vietām, kur novērojamas kaulu veselības problēmas (piemēram, osteoporoze), un vietām, kur ir normāla kaulu struktūra.

PRAC secināja, ka ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja *Xofigo* (²²³ Ra dihlorīdu) lieto tikai kā monoterapiju vai kombinācijā ar *LHRH* analogu, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar *mCRPC*, simptomātiskām metastāzēm kaulos un bez zināmām metastāzēm iekšējos orgānos pēc vismaz divām citām iepriekšējām sistēmiskām *mCRPC* terapijām (izņemot *LHRH* analogus), kā arī pieaugušus pacientus, kuri nav piemēroti nevienai pieejamajai sistēmiskai *mCRPC* terapijai, un ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā, lai samazinātu lūzumu risku. Turklāt reģistrācijas apliecībai jāpiemēro

nosacījums, ka labāk jāapraksta ²²³ Ra efektivitāte un drošums, veicot randomizētu, kontrolētu pētījumu, bezintervences drošuma pētījumu pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas un bioizplatības pētījumu.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā noteikto procedūru, izmantojot farmakovigilances datus par *Xofigo* (²²³ Ra dihlorīdu).
- PRAC izvērtēja provizorisko datu analīzi par ERA-223 pētījumu, kas liecināja, ka, kombinējot ²²³ Ra terapiju ar abiraterona acetāta un prednizona/prednizolona lietošanu, palielinājās lūzumu risks, kā arī bija novērojama tendence pieaugt mirstības riskam salīdzinājumā ar placebo. PRAC izskatīja arī visus citus pieejamos datus, tostarp *ALSYMPCA* klīniskā pētījuma datus, ko iesniedza sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikuma pamatošanai, saistībā ar ERA-223 pētījuma rezultātu iespējamo ietekmi uz ²²³ Ra ieguvumu un riska attiecību apstiprinātajai indikācijai. PRAC arī izvērtēja viedokļus, ko pauda zinātniskā padomdevēju grupa onkoloģijas jomā.
- PRAC ņēma vērā, ka ERA-223 pētījumā lietoja ²²³ Ra ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem agrīnākās slimības stadijās, lai gan tas daļēji pārklājās ar apstiprinātajā indikācijā paredzēto. Ņemot vērā visus pieejamos datus, PRAC secināja, ka ²²³ Ra ir saistīts ar lielāku lūzumu risku terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc ārstēšanas beigām.
- PRAC uzskatīja, ka ERA-223 rezultāti palielināja neskaidrību par ieguvumu pakāpi, kas norādīta *ALSYMPCA* pētījumā reģistrācijas apliecības piešķiršanas laikā, jo īpaši pacientiem ar mazāku slimības slogu un saistībā ar ²²³ Ra potenciālu veicināt turpmāku slimības progresēšanu citviet (ne kaulos). Tāpēc PRAC uzskatīja, ka ir nepieciešami pasākumi šo risku mazināšanai, tostarp nepieļaujot zāļu lietošanu apstākļos, kas līdzīgi ERA-223 pētījuma apstākļiem.
- Tāpēc PRAC ieteica ierobežot ²²³ Ra indikāciju, iekļaujot lietošanu monoterapijā vai kombinācijā ar luteinizējošā hormona atbrīvotājhormona (*LHRH*) analogu, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (*mCRPC*) ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un bez zināmām metastāzēm orgānos, lietojot šādu terapiju pēc vismaz divām citām sistēmiskām terapijām *mCRPC* ārstēšanai (izņemot *LHRH* analogus), kā arī pieaugušus pacientus, kuriem nevar lietot nevienu pieejamu sistēmisku *mCRPC* terapiju. PRAC arī uzskatīja, ka ²²³ Ra ir jākontrindicē kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu.
- Turklāt, ņemot vērā lielāku lūzumu risku un iespējamu mirstības palielinājumu, PRAC iesaka nelietot ²²³ Ra pacientiem, kuriem ir tikai asimptomātiskas metastāzes kaulos, kā arī kombinācijā ar citām sistēmiski aktīvām terapijām vēža ārstēšanai. Pirms un pēc ārstēšanas ar ²²³ Ra ieteicams ievērot intervālus, kad ārstēšana nenotiek.
- Ņemot vērā lielāku lūzumu risku, neskaidrību un nozīmīgu pierādījumu trūkumu par to, ka *ALSYMPCA* novērotie ieguvumi attiecas uz pacientiem ar maz izplatītām osteoblastiskām metastāzēm kaulos, PRAC iesaka neizmantot ²²³ Ra šiem pacientiem, bet pacientiem ar viegli simptomātiskām metastāzēm kaulos izmantot ²²³ Ra tikai tad, ja paredzamie ieguvumi pārsniedz risku.
- PRAC arī uzskatīja, ka, lai samazinātu lūzumu risku, pirms ²²³ Ra lietošanas uzsākšanas, veselības aprūpes speciālistiem ir jāizvērtē visiem pacientiem kaulu stāvoklis un kaulu lūzumu sākotnējais risks, kā arī pacienti vismaz 24 mēnešus ir jānovēro. Jāapsver bisfosfonātu vai denosumaba lietošana. Pacientiem ar lielu lūzumu risku jāizmanto ²²³ Ra tikai tad, ja uzskata, ka paredzamie ieguvumi pārsniedz ar ārstēšanu saistīto risku.
- Visbeidzot PRAC ieteica piemērot *Xofigo* reģistrācijas apliecībai šādus nosacījumus: veikt randomizētu, kontrolētu klīnisko pētījumu, bezintervences drošuma pētījumu pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas un bioizplatības pētījumu, lai labāk aprakstītu ²²³ Ra drošumu un

efektivitāti, tostarp mehānismus, kuru dēļ pastāv augstāks lūzumu risks, kā arī, iespējams, par lielāku mirstības risku, par ko tika ziņots ERA-223 pētījumā.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka *Xofigo* (²²³ Ra dihlorīda) ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja īsteno saskaņotos reģistrācijas apliecības nosacījumus un ņem vērā saskaņotos zāļu apraksta grozījumus.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Xofigo* (²²³ Ra dihlorīda) reģistrācijas apliecības noteikumos.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (CHMP) atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārējais secinājums

CHMP uzskata, ka *Xofigo* (²²³ Ra dihlorīda) ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja veic zāļu apraksta grozījumus un ievēro iepriekš aprakstītos nosacījumus.

Tāpēc *CHMP* iesaka veikt izmaiņas *Xofigo* (²²³ Ra dihlorīda) reģistrācijas apliecību noteikumos.