

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Atlikus neapdorotų preliminarių klinikinio tyrimo (ERA 223), kurio metu buvo vertinamas kartu su abiraterono acetato ir prednizono (prednizolono) deriniu vartojamo Xofigo poveikis gydant pacientus, kuriems diagnozuotas besimptomis arba lengvus simptomus sukeliantis prostatos vėžys, duomenų analizes, nustatyta, kad gydymo atšakoje (radžio-223 dichloridas plius abiraterono acetatas ir prednizonas (prednizolonas)) užregistruota daugiau gydymo laikotarpiu įvykusių kaulų lūžių ir mirties atvejų, nei kontrolinėje atšakoje (placebas plius abiraterono acetatas ir prednizonas (prednizolonas)).

Atsižvelgiant į klinikinio tyrimo ERA 223 metu nustatytų faktų svarbumą, nuspręsta, kad juos reikėtų išsamiai peržiūrėti, atsižvelgiant į visus turimus duomenis, susijusius su radžio-223 dichloridu (įskaitant duomenis, susijusius su šio vaisto vartojimu pagal neįregistruotas indikacijas, kurie gali turėti poveikį jo vartojimui pagal įregistruotas indikacijas), siekiant įvertinti šių faktų galimą poveikį Xofigo naudai ir rizikai santykiui, jį vartojant pagal įregistruotą suaugusiųjų, kuriems diagnozuotas kastracijai atsparus prostatos vėžys su simptomais sukeliančiomis metastazėmis kauluose, bet be žinomų visceralinių metastazių, gydymo indikaciją.

Todėl 2017 m. lapkričio 30 d. EK, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetą (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį Xofigo naudai ir rizikai santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti šio vaistinio preparato registracijos pažymėjimą, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygas arba palikti jį galioti.

Ši rekomendacija susijusi tik su laikinosiomis priemonėmis, kurias PRAC rekomendavo taikyti dėl radžio-223 dichlorido, remdamasis šiuo metu turimais preliminariais duomenimis. Šios laikinosios priemonės neturės poveikio šiuo metu vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu atliekamos peržiūros rezultatams.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Xofigo (radžio Ra223 dichloridas, toliau – radis-223) – tai pagal centralizuotą procedūrą registruotas vaistinis preparatas, skirtas gydyti suaugusiuosius, kuriems diagnozuotas kastracijai atsparus prostatos vėžys su simptomais 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, preliminarių duomenų analizių rezultatus. PRAC taip pat apsvarstė pagrindinio klinikinio tyrimo ALSYMPCA, 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 dichlorido klinikinis veiksmingumas buvo įrodytas paraiškoje gauti pirmąjį registracijos pažymėjimą, remiantis vieno pagrindinio III fazės tyrimo (15245/BC1-06, ALSYMPCA) duomenų vertinimu, kurį atlikus nustatyta, kad, vartojant šį vaistą, pailgėjo bendra pacientų išgyvenimo trukmė ir vėliau, nei įprastai pasireiškė simptomus sukeliantys skeleto reiškiniai.

Turimais duomenimis, tyrimas 15396 atskleidžia, kad kartu su abiraterono acetatu ir prednizolonu (prednizonu) vartojant radį-223, chemoterapija negydytų, besimptomiu arba lengvus simptomus sukeliančiu KAPV sergančių pacientų bendra išgyvenimo trukmė yra trumpesnė ir kaulų lūžių rizika yra

didesnė, nei vartojant placebo ir abiraterono acetato bei prednizono (prednizolono) derinį. PRAC priėjo prie išvados, kad nustatyta rizika veikiausiai nėra šališko vertinimo pasekmė.

Kokiu mastu radžio-223 ir abiraterono acetato bei prednizono (prednizolono) derinys vartojamas klinikinėje praktikoje, nėra tiksliai žinoma, tačiau negalutiniais stebimojo tyrimo (REASSURE) duomenimis, šiuo vaistų deriniu gydomi 5 proc. pacientų. Atsižvelgdamas į šių rezultatų rimtumą, taip pat į tai, kad šie rezultatai buvo nustatyti pacientų, kurie vaistą vartojo esant ankstesnėms ligos stadijoms, kurios iš dalies sutapo su aprašytais įregistruotoje indikacijoje, populiacijoje, taip pat atsižvelgdamas į tai, kad šiame etape nustatytus reiškinius sukeliantis mechanizmas vis dar iš esmės nėra ištirtas, PRAC laikėsi nuomonės, kad kaip laikiną priemonę reikėtų uždrausti radį-223 vartoti kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu). Sveikatos priežiūros specialistus reikėtų informuoti apie tai, kad atliekant tyrimą ERA-223, Xofigo kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu) vartojusių pacientų grupėje buvo nustatyta daugiau kaulų lūžių ir mirties atvejų, nei placebo kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu) vartojusių pacientų grupėje, ir apie tai, kad tuo pat metu vartojant bisfosfonatus arba kaulus apsaugančius vaistinius preparatus su denozumabu, abiejose gydymo atšakose kaulų lūžių atvejų skaičius buvo mažesnis.

Nors šiame etape neatmetama galimybė, kad padidėjusią kaulų lūžių ir mirties riziką lemia radžio-223, abiraterono ir prednizolono (prednizono) vartojimas vienu metu, taip pat negalima atmesti galimybės, kad nustatyta riziką galėtų kelti ir kiti veiksmingi androgenų receptorių antagonistai. Iš negalutinių tyrimo REASSURE rezultatų taip pat matyti, kad klinikinėje praktikoje radis-223 dažnai (22 proc.) vartojamas kartu su enzalutamidu. Atsižvelgdamas į esamas vaistų pasirinkimo galimybes pacientams, kuriems diagnozuotas simptomus sukeliantis kastracijai atsparus prostatos vėžys su metastazėmis kauluose, PRAC laikėsi nuomonės, kad, kaip laikiną priemonę, į preparato informacinius dokumentus reikėtų įtraukti įspėjimą, kad kartu su antros kartos androgenų receptorių antagonistais, kaip antai enzalutamidu, vartojamo Xofigo saugumas ir veiksmingumas neištirti.

Šios rekomendacijos turėtų būti įtrauktos į preparato informacinius dokumentus ir apie jas specialiu raštu turėtų būti informuoti sveikatos priežiūros specialistai. Šios priemonės bus papildomai peržiūretos šiuo metu vykdomos 20 straipsnyje numatytos procedūros metu.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvairstė remiantis farmakologinio budrumo duomenimis pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą, ir visų pirma aptarė, ar nereikėtų, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalimi ir atsižvelgiant į Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnyje išdėstytas priežastis, imtis laikinųjų priemonių dėl Xofigo (radžio Ra223 dichlorido);
- PRAC peržiūrėjo tyrimo ERA 223 preliminarių duomenų analizių rezultatus, kurie leidžia manyti, kad, palyginti su placebo, kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu) pradėjus vartoti radžio Ra223 dichloridą, kyla didesnė kaulų lūžių ir mirties rizika. PRAC taip pat apsvairstė kitus turimus duomenis, susijusius su galimu tyrimo ERA 223 rezultatų poveikiu pagal įregistruotą indikaciją vartojamo radžio Ra223 dichlorido naudos ir rizikos santykiui, įskaitant išsamesnius klinikinio tyrimo ALSYMPCA duomenis, kurie buvo pateikti siekiant gauti pirmąjį registracijos pažymėjimą;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad atliekant tyrimą ERA 223, radžio Ra223 dichloridas buvo vartojamas esant ankstesnėms ligos stadijoms, nors jų apibūdinimas iš dalies sutampa su ligos aprašymu įregistruotoje indikacijoje. PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad iš turimų duomenų matyti, jog klinikinėje praktikoje radžio Ra223 dichloridas tam tikru mastu vartojamas kartu su androgenus slopinančiais vaistais, kaip antai abirateronu ir enzalutamidu;

- peržiūrėjus atliktas preliminarias analizes, tyrimo ERA 223 metu padidėjusią kaulų lūžių ir mirties riziką lėmęs pagrindinis mechanizmas, o kartu ir galimas šių nustatytų faktų poveikis pagal įregistruotą indikaciją vartojamo vaisto naudos ir rizikos santykiui tebėra neaiškus. Dėl šios priežasties ir atsižvelgdamas į nustatytų reiškinų rimtumą, PRAC rekomendavo laikinai iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus, juose nurodant, kad radžio Ra223 dichlorido negalima vartoti kartu su abiraterono acetatu ir prednizonu (prednizolonu), taip pat kad į juos būtų įtraukta informacija apie tyrimo ERA 223 rezultatus;
- be to, nesant tvirtų įrodymų, kad nustatyti rezultatai susiję tik su abiraterono ir prednizono (prednizolono) deriniu, PRAC laikėsi nuomonės, jog sveikatos priežiūros specialistus ir pacientus reikėtų įspėti apie tai, kad kartu su antros kartos androgenų receptorių antagonistais, įskaitant enzalutamidą, vartojamo radžio Ra223 dichlorido saugumas ir veiksmingumas neįrodyti;

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, jog Xofigo (radžio Ra223 dichlorido) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti laikini preparato informacinių dokumentų pakeitimai. Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Xofigo (radžio Ra223 dichlorido) registracijos pažymėjimo sąlygas.

Ši rekomendacija neturės poveikio šiuo metu vykdomos Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytos procedūros galutinėms išvadoms.