

**IV pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

rādija Ra223 dihlorīds

## Zinātniskie secinājumi

Analizējot neapstrādātus provizoriskos datus no klīniska pētījuma, kur tika vērtēta *Xofigo* lietošana kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu pacientiem ar asimptomātisku vai viegli simptomātisku prostatas vēzi (pētījums ERA 223), tika konstatēts, ka ārstēšanas grupā (rādija-223 dihlorīds kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu) bija augstāks ar ārstēšanu saistītu lūzumu un nāves gadījumu skaits nekā kontroles grupā (placebo kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu).

Tā kā šie klīniskā pētījuma ERA 223 konstatējumi ir nozīmīgi, tika uzskatīts, ka tie ir rūpīgi jāpārskata, ņemot vērā visus pieejamos datus par rādija-223 dihlorīdu (tostarp pierādījumus no neapstiprinātiem lietošanas veidiem, kas varētu ietekmēt apstiprināto lietošanu), lai izvērtētu to potenciālo ietekmi uz *Xofigo* ieguvumu un riska attiecību apstiprinātajā indikācijā – pieaugušo ārstēšanai, kuri slimo ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un nezināmām metastāzēm orgānos.

Tāpēc 2017. gada 30. novembrī Eiropas Komisija (EK) uzsāka Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā paredzēto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (PRAC) izvērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz *Xofigo* ieguvumu un riska attiecību, kā arī izdot ieteikumu par šo zāļu reģistrācijas apliecības saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

Šis ieteikums attiecas tikai uz pagaidu pasākumiem, ko PRAC ieteikusi saistībā ar rādija-223 dihlorīdu, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem provizoriskajiem datiem. Šie pagaidu pasākumi neietekmē pašlaik saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās pārskatīšanas procedūras iznākumu.

### **PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

*Xofigo* (rādija Ra223 dihlorīds, turpmāk tekstā – rādija-223) ir centralizēti reģistrētas zāles, kas indicētas, lai ārstētu pieaugušos, kam ir pret kastrāciju rezistents prostatas vēzis ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un bez zināmām metastāzēm orgānos.

PRAC izskatīja provizorisko 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 (KRPV). PRAC arī izskatīja datus no pivotālā klīniskā pētījuma *ALSYMPCA*, ar kuru tika pamatots *Xofigo* reģistrācijas apliecības pieteikums, kā arī citu jau pabeigtu un vēl notiekošu pētījumus datus, kas iegūti pēc zāļu reģistrēšanas.

Sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikumā rādija-223 dihlorīda klīniskā efektivitāte apstiprinātajā indikācijā tika noteikta, izvērtējot datus no viena III posma pivotālā pētījuma (15245/BC1-06, *ALSYMPCA*), kur tika novērots vispārējās dzīvildzes uzlabojums un simptomātisku skeleta notikumu aizkavēšana.

Balstoties uz pieejamajiem datiem, pētījums 15396 liecina, ka ķīmijterapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem ar asimptomātisku vai viegli simptomātisku KRPV rādija-223 lietošana kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu saīsina kopējo dzīvildzi un paaugstina lūzumu risku, salīdzinot ar placebo kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu. PRAC secināja, ka novērotie riski nevarētu būt saistīti ar neobjektivitāti.

Lai gan nav precīzi zināms, cik plaši klīniskajā praksē rādijis-223 tiek lietots kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu, novērošanas pētījuma (*REASSURE*) starpposma datos ziņots, ka ar šo kombināciju tika ārstēti 5 % pacientu. Ņemot vērā šo rezultātu nopietnību, to, ka tie novēroti pacientu populācijā ar agrīnākas slimības stadijas pazīmēm, kas daļēji pārklājas ar apstiprinātās indikācijas stadiju, un ņemot vērā to, ka šo notikumu pamatā esošais mehānisms pašlaik vēl lielā mērā nav ticis izskaidrots, *PRAC* uzskatīja, ka kā pagaidu pasākums ir nepieciešams kontrindicēt rādija-223 lietošanu kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu. Veselības aprūpes speciālisti jāinformē, ka pētījumā ERA-223 pacientiem, kuri saņēma *Xofigo* kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu, lūzumi radās un nāve iestājās biežāk nekā pacientiem, kuri saņēma placebo kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu, un, vienlaikus lietojot bisfosfonātus vai denosumabu saturošas kaulus stiprinošas zāles, abās ārstēšanas grupās tika novērots kaulu lūzumu biežuma samazinājums.

Lai gan pašlaik nav ticis izslēgts, ka rādija-223 lietošanai vienlaikus ar abirateronu un prednizonu/prednizolonu ir būtiska ietekme uz turpmāku lūzumu un nāves riska paaugstināšanos, nevar arī izslēgt, ka kāds no šiem novērotajiem riskiem varētu būt saistīts ar citiem iedarbīgiem androgēna receptoru antagonistiem. *REASSURE* pētījuma starpposma rezultāti liecina, ka klīniskajā praksē plaši izplatīta ir arī vienlaicīga lietošana ar enzalutamīdu (22 %). Ņemot vērā pašlaik pieejamās ārstēšanas iespējas pacientiem ar simptomātisku pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi ar metastāzēm kaulos, *PRAC* uzskatīja, ka kā pagaidu pasākums jāļauj informācijā jāiekļauj brīdinājums par to, ka nav noteikts *Xofigo* drošums un efektivitāte, šīs zāles lietojot kombinācijā ar otrās paaudzes androgēna receptoru antagonistiem, piemēram, enzalutamīdu.

Šie ieteikumi jāiekļauj zāļu informācijā un īpašā vēstulē jāpaziņo veselības aprūpes speciālistiem. Šie pasākumi tiks turpmāk pārskatīti notiekošās 20. panta procedūras ietvaros.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* izskatīja saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu ierosināto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, jo īpaši vajadzību zālēm *Xofigo* (rādija Ra223 dihlorīds) noteikt pagaidu pasākumus saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu, ņemot vērā Direktīvas 2001/83/EK 116. pantā sniegto pamatojumu.
- *PRAC* izvērtēja provizorisko datu analīzes no pētījuma ERA 223, kas liecina, ka, rādija Ra223 dihlorīda terapiju uzsākot vienlaikus ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolona lietošanu, lūzumu un mirstības risks ir augstāks nekā ar placebo. *PRAC* izskatīja arī citus pieejamos datus, tostarp turpmākos datus no klīniskā pētījuma *ALSYMPCA*, kas tika iesniegts sākotnējā reģistrācijas apliecības pieteikuma pamatošanai, saistībā ar pētījuma ERA 223 rezultātu potenciālo ietekmi uz rādija Ra223 dihlorīda ieguvumu un riska attiecību tā apstiprinātajā indikācijā.
- *PRAC* ņēma vērā to, ka pētījumā ERA 223 rādija Ra223 dihlorīds tika lietots agrīnākās slimības stadijās, lai gan tās daļēji pārklājās ar apstiprinātajā indikācijā paredzēto stadiju. *PRAC* arī norādīja, ka pieejamie dati liecina, ka rādija Ra223 dihlorīds zināmā mērā tiek izmantots klīniskajā praksē kombinācijā ar tādiem antiandrogēnu līdzekļiem kā abiraterons un enzalutamīds.
- Balstoties uz pieejamo provizorisko analīžu pārskatu, pētījumā ERA 223 novērotā paaugstinātā lūzumu un mirstības riska pamatā esošais mehānisms un līdz ar to šo konstatējumu potenciālā ietekme uz apstiprināto indikāciju joprojām ir neskaidra. Tādēļ, kā arī ņemot vērā novēroto notikumu nopietnību, *PRAC* ieteica veikt pagaidu grozījumus zāļu informācijā, lai kontrindicētu

rādija Ra223 dihlorīda lietošanu kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu, kā arī lai informētu par pētījuma ERA 223 rezultātiem.

- Turklāt, tā kā trūkst pārliecinošu pierādījumu tam, ka novērotie rezultāti ir konkrēti attiecināmi uz šo zāļu lietošanu vienlaikus ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu, *PRAC* uzskatīja, ka veselības aprūpes speciālisti un pacienti ir jābrīdina, ka nav noteikts rādija Ra223 dihlorīda drošums un efektivitāte, lietojot kombinācijā ar otrās paaudzes androgēna receptoru antagonistiem, tostarp enzalutamīdu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka *Xofigo* (rādija Ra223 dihlorīda) ieguvumu un riska attiecība joprojām ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek veikti saskaņotie pagaidu grozījumi. Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Xofigo* (rādija Ra223 dihlorīda) reģistrācijas apliecības noteikumos.

Šis ieteikums neietekmē saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās procedūras galīgos secinājumus.