

IV lisa
Teaduslikud järeldused

raadum(Ra223)dikloriid

Teaduslikud järeldused

Kliinilisest uuringust ERA-223, milles hinnati Xofigo kasutamist koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga asümptomaatilise või kergelt sümptomaatilise eesnäärmevähiga patsientide populatsioonis, saadud esialgsete töötlemata andmete analüüsist nähtus, et ravirühmas (raadum(Ra223)dikloriid koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga) esines ravi ajal rohkem luumurde ja surmajuhtumeid kui kontrollrühmas (platseebo koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga).

Võttes arvesse kliinilise uuringu ERA-223 tulemuste olulisust, peeti vajalikuks tulemused põhjalikult läbi vaadata kõikide raadum(Ra223)dikloriidi kohta kättesaadavate andmete kontekstis (sealhulgas ravimi muul kui heakskiidetud näidustusel kasutamisega seotud andmed, mis võivad mõjutada heakskiidetud näidustust), et hinnata nende andmete võimalikku mõju Xofigo kasulikkuse ja riski tasakaalule heakskiidetud näidustusel, st kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi ravi täiskasvanutel, kellel on sümptomitega luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 30. novembril 2017 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ning palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju Xofigo kasulikkuse ja riski tasakaalule ja soovitada, kas ravimi müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Praegune soovitus kehtib ainult ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud raadum(Ra223)dikloriidi kasutamise ajutiste meetmete kohta, mis põhinevad soovitusel ajal olemas olnud esialgsetel andmetel. Need ajutised meetmed ei piira praegu toimuva määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase läbivaatamise tulemusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Xofigo (raadum(Ra223)dikloriid, edaspidi ka „raadum-223“) on tsentraalse müügiloaga ravim, mis on näidustatud kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanutel, kellel on sümptomitega luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis arvesse randomiseeritud mitmekeskuselise platseebokontrolliga III faasi uuringu (15396/ERA-223) esialgsete andmete analüüsi. Uuringus osalesid kastreerimise suhtes resistentse asümptomaatilise või kergelt sümptomaatilise eesnäärmevähiga patsiendid, kellel olid luumetastaasid ja kes ei olnud varem saanud keemiaravi. Samuti võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee arvesse kliinilise registreerimisuuringu ALSYMPCA andmeid, mis esitati Xofigo müügiloa taotluse toetuseks, ning ka teiste lõpetatud ja käimasolevate uuringute andmeid, mis on alates müügiloa andmisest kättesaadavaks tehtud.

Selleks et tõendada raadum(Ra223)dikloriidi kliinilist efektiivsust heakskiidetud näidustusel, toetuti esmase müügiloa taotlemisel III faasi registreerimisuuringu (15245/BC1-06, ALSYMPCA) andmete hindamisele, mis tõendasid üldise elumuse paranemist ja luustikuga seotud sümptomaatiliste muutuste tekke edasilükkumist.

Olemasolevate andmete alusel nähtub uuringust 15396, et varem keemiaravi mittesaanud, kastreerimise suhtes resistentse asümptomaatilise või kergelt sümptomaatilise eesnäärmevähiga patsientidel lüheneb raadum-223 samaaegsel kasutamisel koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga üldine elumus ning suureneb luumurdude risk võrreldes platseebo

kasutamisega koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et täheldatud riskid ei olnud tõenäoliselt põhjustatud uuringu nihetest.

Ehkki täpselt ei ole teada, kui suures ulatuses raadium-223 koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga kliinilises praktikas kasutatakse, nähtus vaatlusuuringu (REASSURE) vaheandmetest, et seda kombinatsiooni kasutas 5% patsientidest. Võttes arvesse nende tulemuste tõsidust ja asjaolu, et neid täheldati patsiendipopulatsioonis, kellel olid varasemas staadiumis haigusele viitavad tunnused, mis küll osaliselt kattusid heakskiidetud näidustuses kirjeldatud tunnustega, ning arvestades, et nende juhtumite põhjustele ei ole seni leitud kindlat selgitust, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ajutise meetmena peab raadium-223 kasutamine koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga olema vastunäidustatud. Tervishoiutöötajaid tuleb teavitada sellest, et uuringus ERA-223 esines Xofigot koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga kasutanud patsientidel rohkem luumurde ja surmajuhtumeid kui patsientidel, kes said platseebot koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga, ning et mõlemas ravirühmas täheldati bisfosfonaatide või denosumaabi (luid tugevdavad ravimid) samaaegsel kasutamisel luumurdude esinemissageduse vähenemist.

Ehkki praeguses etapis ei ole välistatud, et raadium-223 kasutamine koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga suurendab luumurdude ja surmajuhtude riski, ei saa välistada ka seda, et täheldatud riskid võivad olla seotud teiste efektiivsete androgeeniretseptori antagonistidega. Uuringu REASSURE vahetulemustest nähtub, et kliinilises praktikas on oluliselt levinud ka ensalutamiidi samaaegne kasutamine (22%). Võttes arvesse sümptomaatilise kastreerimise suhtes resistentse luumetastaasidega eesnäärmevähiga patsientide praegusi ravivalikuid, järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ajutise meetmena tuleb ravimiteabesse lisada hoiatus selle kohta, et Xofigo ohutus ja efektiivsus kasutamisel koos teise põlvkonna ravimite hulka kuuluvate androgeeniretseptori antagonistidega, nt ensalutamiidiga, ei ole tõendatud.

Need soovitused peavad sisalduma ravimiteabes ja tervishoiutöötajate teatises. Neid meetmeid vaadatakse läbi praegu toimivas artikli 20 kohases menetluses.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast ravimiohutuse järelevalve andmetest tulenevat menetlust, eelkõige vajadust võtta määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõike 3 kohased ajutised meetmed Xofigo (raadium(Ra223)dikloriid) suhtes, ning võttis arvesse direktiivi 2001/83/EÜ artiklis 116 sätestatud aluseid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi uuringu ERA-223 esialgsete andmete analüüsi, mis näitas suuremat luumurdude ja suremuse riski juhul, kui raadium(Ra223)dikloriidi kasutati koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga, võrreldes platseebo kasutamisega koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga. Samuti võttis ravimiohutuse riskihindamise komitee seoses uuringu ERA-223 tulemuste võimaliku mõjuga raadium(Ra223)dikloriidi kasulikkuse ja riski tasakaalule kasutamisel heakskiidetud näidustusel arvesse muid kättesaadavaid andmeid, sealhulgas esmase müügiloa taotluse toetuseks esitatud kliinilisest uuringust ALSYMPCA pärit lisaandmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringu ERA-223 patsiendid kasutasid raadium(Ra223)dikloriidi haiguse varasemates staadiumites, ehkki haigustunnused kattusid osaliselt heakskiidetud näidustuses kirjeldatud tunnustega. Samuti juhtis ravimiohutuse riskihindamise komitee tähelepanu asjaolule, et kättesaadavate andmete põhjal kasutatakse

raadium(Ra223)dikloriidi kliinilises praktikas teatud määral koos antiandrogeenidega, näiteks abiraterooni ja ensalutamiidiga.

- Pärast kättesaadavate esialgsete analüüside läbivaatamist on uuringus ERA-223 täheldatud luumurdude ja suurema riski põhjused ning seetõttu kõnealuste tulemuste võimalik mõju heakskiidetud näidustusele endiselt ebaselged. Võttes arvesse eelöeldut ja täheldatud juhtumite tõsidust, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha ravimiteabes esialgsed muudatused, lisades vastunäidustuse raadium(Ra223)dikloriidi kasutamise kohta koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga, ning teavitada uuringu ERA-223 tulemustest.
- Kuna puuduvad kindlad tõendid, et täheldatud tulemused olid seotud raadium(Ra223)dikloriidi kasutamisega koos abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et tervishoiutöötajaid ja patsiente tuleb hoiatada, et raadium(Ra223)dikloriidi ohutus ja efektiivsus kasutamisel koos teise põlvkonna ravimite hulka kuuluvate androgeenireseptori antagonistidega, sealhulgas ensalutamiidiga, ei ole tõendatud.

Nendel põhjustel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Xofigo (raadium(Ra223)dikloriid) kasulikkuse ja risk tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud esialgsed muudatused. Seepärast soovitas komitee muuta Xofigo (raadium(Ra223)dikloriid) müügiloa tingimusi.

See soovitus ei piira praegu määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel toimuva menetluse lõppjärelusi.