



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 Σεπτεμβρίου 2018
EMA/680161/2018

Ο ΕΜΑ περιορίζει τη χρήση του Xofigo, ενός φαρμάκου για τον καρκίνο του προστάτη

Το φάρμακο θα χρησιμοποιείται μόνο μετά από δύο προηγούμενες θεραπείες ή εφόσον δεν μπορούν να ληφθούν άλλες θεραπείες

Στις 26 Ιουλίου 2018 ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση του αντικαρκινικού φαρμάκου Xofigo (διχλωριούχο ράδιο-223) και εισηγήθηκε τη χρήση του μόνο σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε δύο προηγούμενες θεραπείες κατά του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (καρκίνος του προστάτη που έχει εξαπλωθεί στα οστά) ή που δεν μπορούν να λάβουν άλλες θεραπείες.

Το Xofigo δεν πρέπει επίσης να χορηγείται σε συνδυασμό με το φάρμακο Zytiga (οξική αμπιρατερόνη) και τα κορτικοστεροειδή πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη. Το Xofigo δεν πρέπει να χορηγείται μαζί με άλλες συστηματικές αντικαρκινικές θεραπείες, εκτός από θεραπείες για τη διατήρηση των ανδρικών ορμονών σε χαμηλά επίπεδα (ορμονοθεραπείες). Επιπλέον, το φάρμακο δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα, σύμφωνα με την ισχύουσα ένδειξη. Το Xofigo δεν συνιστάται επίσης σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό οστεοβλαστικών μεταστάσεων.

Η διαδικασία επανεξέτασης του Xofigo διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Οργανισμού μετά από στοιχεία κλινικής μελέτης από τα οποία προκύπτει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν Xofigo σε συνδυασμό με Zytiga και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη ενδέχεται να διατρέχουν κίνδυνο πρόωρου θανάτου και υφίστανται περισσότερα κατάγματα από τους ασθενείς που λαμβάνουν εικονικό φάρμακο (εικονική θεραπεία) μαζί με Zytiga και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη. Η μελέτη διενεργήθηκε με τη συμμετοχή ασθενών με καθόλου ή με ήπιας μορφής συμπτώματα, παρότι το Xofigo έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας αποκλειστικά για ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη πλέον αντενδείκνυται. Στο πλαίσιο της μελέτης, οι ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό με Xofigo απεβίωσαν κατά μέσο όρο 2,6 μήνες νωρίτερα από όσους έλαβαν τον συνδυασμό με εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, το 29% των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό με Xofigo υπέστησαν κατάγματα έναντι ποσοστού 11% των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό με εικονικό φάρμακο.

Εικάζεται ότι το Xofigo, το οποίο απορροφάται από τα οστά, συσσωρεύεται σε σημεία όπου τα οστά έχουν ήδη υποστεί βλάβη, για παράδειγμα λόγω οστεοπόρωσης ή μικροκαταγμάτων, αυξάνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων. Εντούτοις, οι αιτίες των πιθανών πρόωρων θανάτων που παρατηρήθηκαν στη μελέτη δεν είναι πλήρως κατανοητές. Η εταιρεία που εμπορεύεται το Xofigo πρέπει να διενεργήσει



μελέτες προκειμένου να προβεί σε ακριβέστερο χαρακτηρισμό των εν λόγω συμβάντων και να αποσαφηνίσει τους μηχανισμούς που τα προκαλούν.

Οι συστάσεις της PRAC εγκρίθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού. Στις 28 Σεπτεμβρίου 2018, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε οριστική νομικά δεσμευτική απόφαση, η οποία ισχύει σε ολόκληρη την ΕΕ.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Το φάρμακο Xofigo κατά του καρκίνου του προστάτη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καταγμάτων. Επιπλέον, ο συνδυασμός του Xofigo με το αντικαρκινικό φάρμακο Zygita και κορτικοστεροειδές φάρμακο (πρεδνιζόνη ή πρεδνιζολόνη) κατά του καρκίνου του προστάτη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο θανάτου.
- Ο γιατρός σας δεν θα χρησιμοποιήσει το Xofigo σε συνδυασμό με τα άλλα δύο φάρμακα κατά του καρκίνου του προστάτη. Επιπρόσθετα, η χρήση του Xofigo είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με "ανάλογα ορμόνης εκλυτικής της ωχρινοτρόπου ορμόνης" (LHRH) επιτρέπεται μόνο σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες κατά του καρκίνου του προστάτη που έχει εξαπλωθεί στα οστά ή που δεν μπορούν να λάβουν άλλες θεραπείες.
- Το Xofigo έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας για χρήση μόνο στις περιπτώσεις όπου η εξάπλωση του καρκίνου προκαλεί συμπτώματα. Ανάλογα με τον τρόπο κατά τον οποίο ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στα οστά, ο γιατρός σας θα κρίνει αν το Xofigo είναι η κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για εσάς.
- Πριν, κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με Xofigo, ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε εξετάσεις προκειμένου να ελέγξει την υγεία των οστών σας. Ανάλογα με τα αποτελέσματα των εν λόγω εξετάσεων, ενδέχεται να χρειαστεί να διακόψετε προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία με Xofigo ή να λάβετε εναλλακτική θεραπεία.
- Πριν την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xofigo, ο γιατρός σας ενδέχεται επίσης να σας χορηγήσει φάρμακο για την προστασία των οστών σας από κατάγματα.
- Αν νιώσετε κάποιον μη γνώριμο ή ασυνήθιστο πόνο στα οστά ή πρήξιμο πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Xofigo, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
- Εάν έχετε τυχόν απορίες ή ανησυχίες σχετικά με τη θεραπεία σας, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η χρήση του Xofigo συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Έχει επίσης παρατηρηθεί πιθανότητα αυξημένου κινδύνου θανάτου βάσει κλινικής δοκιμής για τη μελέτη του Xofigo σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με ασυμπτωματικό ή ηπιώς συμπτωματικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη.
- Το Xofigo πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ανάλογο της LHRH για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μεταστατικό ευνοχοάντοχο καρκίνο του προστάτη (mCRPC), με συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις, χωρίς γνωστές σπλαγχνικές μεταστάσεις, οι οποίοι παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου έπειτα από τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές συστημικής θεραπείας για τον mCRPC (πέραν των αναλόγων της LHRH) ή οι οποίοι δεν είναι επιλέξιμοι για καμία διαθέσιμη συστημική θεραπεία του mCRPC.
- Το Xofigo αντενδείκνυται σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη. Επιπροσθέτως, η θεραπεία με Xofigo πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 5 ημέρες μετά από την τελευταία

δόση αμπιρατερόνης και πρεδνιζόνης/πρεδνιζολόνης. Η επακόλουθη συστηματική αντικαρκινική θεραπεία πρέπει να ξεκινά τουλάχιστον 30 ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση του Xofigo.

- Το Xofigo δεν συνιστάται σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό οστεοβλαστικών μεταστάσεων και σε ασθενείς με ασυμπτωματικές μόνο οστικές μεταστάσεις. Δεν συνιστάται επίσης σε συνδυασμό με συστηματικές αντικαρκινικές θεραπείες πέραν των ανάλογων της LHRH.
- Στους ηπιώς συμπτωματικούς ασθενείς το όφελος της θεραπείας πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά έναντι των κινδύνων, δεδομένου ότι για να υπάρξει θεραπευτικό όφελος ενδέχεται να απαιτείται έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα.
- Πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Xofigo πρέπει να αξιολογείται η κατάσταση των οστών του ασθενή (π.χ. με χρήση σπινθηρογραφήματος, μέτρηση της οστικής πυκνότητας) και ο κίνδυνος καταγμάτων (π.χ. οστεοπόρωση, λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις, φαρμακευτική αγωγή που αυξάνει τον κίνδυνο κατάγματος, χαμηλός δείκτης μάζας σώματος). Η παρακολούθηση πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 24 μήνες.
- Στους ασθενείς με υψηλό αρχικό κίνδυνο καταγμάτων, απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι των κινδύνων.
- Η ταυτόχρονη χρήση διφωσφονικών αλάτων ή δενοσουμάμπης έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη συχνότητα καταγμάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν Xofigo. Επομένως, θα πρέπει να εξετάζονται τέτοιου είδους προληπτικά μέτρα πριν από την έναρξη ή την επανέναρξη της θεραπείας με Xofigo.

Οι παραπάνω συστάσεις βασίζονται στην αξιολόγηση των στοιχείων μιας τυχαιοποιημένης, διπλής τυφλής, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο δοκιμής φάσης III (ERA-223), από την οποία προέκυψε αυξημένη συχνότητα καταγμάτων (28,6% έναντι 11,4%), πιθανή μείωση της διάμεσης συνολικής επιβίωσης (30,7 μήνες έναντι 33,3 μηνών, λόγος κινδύνου (ΛΚ) 1,195, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ): 0,950 - 1,505, $p=0,13$) και αυξημένος κίνδυνος ακτινολογικής μη οστικής εξέλιξης (ΛΚ 1,376 [95% ΔΕ: 0,972, 1,948], $p=0,07$) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν Xofigo σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη ($n=401$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με οξική αμπιρατερόνη και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη ($n=405$). Αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων διαπιστώθηκε ειδικότερα σε ασθενείς με ιατρικό ιστορικό οστεοπόρωσης και σε ασθενείς με λιγότερες από 6 οστικές μεταστάσεις.

Σε μία άλλη τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III (ALSYMPCA) δεν κατέστη εφικτό να καταδειχθεί στατιστικά σημαντικό όφελος συνολικής επιβίωσης από τη θεραπεία με Xofigo στις υποομάδες των ασθενών με λιγότερες από 6 μεταστάσεις (ΛΚ του ραδίου-223 προς το εικονικό φάρμακο 0,901, 95% ΔΕ [0,553 - 1,466], $p=0,674$) ή με αρχική συνολική αλκαλική φωσφατάση (ALP) <220 U/L (ΛΚ 0,823, 95% ΔΕ: 0,633-1,068, $p=0,142$), υποδεικνύοντας ότι η αποτελεσματικότητα ενδέχεται να είναι μειωμένη σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα οστεοβλαστικής δραστηριότητας από τις οστικές τους μεταστάσεις.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Το Xofigo χρησιμοποιείται σήμερα για τη θεραπεία ενήλικων ανδρών που πάσχουν από καρκίνο του προστάτη (αδένας του αναπαραγωγικού συστήματος των ανδρών). Έχει λάβει έγκριση για χρήση σε περιπτώσεις που ο ιατρικός ή χειρουργικός ευνοχισμός (διακοπή της παραγωγής ανδρικών ορμονών με τη χρήση φαρμάκων ή χειρουργικής επέμβασης) δεν είναι επιτυχής, καθώς και σε περιπτώσεις όπου ο

καρκίνος έχει εξαπλωθεί στα οστά προκαλώντας συμπτώματα όπως πόνο, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστό ότι έχει εξαπλωθεί σε άλλα εσωτερικά όργανα.

Το Χοφίγο εγκρίθηκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση τον Νοέμβριο του 2013. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Χοφίγο διατίθενται στον διαδικτυακό τόπο του EMA. ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση του Χοφίγο κινήθηκε την 1η Δεκεμβρίου 2017 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, δυνάμει του [άρθρου 20 του κανονισμού \(ΕΚ\) αριθ. 726/2004](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε σε πρώτη φάση από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την αρμόδια επιτροπή για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση. Τον Μάρτιο του 2018, η PRAC εισηγήθηκε την αντένδειξη της χρήσης του Χοφίγο μαζί με το Zytiga και πρεδνιζόνη/πρεδνιζολόνη, ως προσωρινό μέτρο, ενώ η επανεξέταση βρισκόταν σε εξέλιξη.

Οι τελικές συστάσεις της PRAC εγκρίθηκαν στις 12 Ιουλίου 2018 και απεστάλησαν στη συνέχεια στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για κάθε ζήτημα που αφορά φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε στις 28 Σεπτεμβρίου 2018 οριστική και νομικά δεσμευτική απόφαση, η οποία ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.