



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. rujna 2018.
EMA/680161/2018

Europska agencija za lijekove (EMA) ograničava primjenu lijeka protiv raka prostate Xofigo

Lijek treba primjenjivati samo nakon dviju prethodnih terapija ili ako se ne mogu primjenjivati druge terapije

Europska agencija za lijekove je 26. srpnja 2018. zaključila svoje ocjenjivanje lijeka protiv raka Xofigo (radij-223 diklorid) te je preporučila ograničavanje primjene lijeka na bolesnike koji su prethodno primili dvije terapije za metastatski rak prostate (rak prostate koji se proširio na kosti) ili koji ne mogu primiti druge terapije.

Lijek Xofigo također se ne smije primjenjivati u kombinaciji s lijekom Zytiga (abirateronacetat) i kortikosteroidima prednizonom ili prednizolonom. Lijek Xofigo ne smije se primjenjivati u kombinaciji s drugim sistemskim terapijama za liječenje raka, osim terapija za održavanje smanjenih razina muških hormona (hormonska terapija). Lijek se u skladu s trenutačnom indikacijom također ne smije primjenjivati u bolesnika koji nemaju simptome. Nadalje, primjena lijeka Xofigo ne preporučuje se u bolesnika s malim brojem koštanih metastaza koje se nazivaju osteoblastične koštane metastaze.

Ocjenjivanje lijeka Xofigo proveo je Odbor EMA-e za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) nakon što su podatci iz kliničkog ispitivanja pokazali da su bolesnici koji su primali Xofigo u kombinaciji s lijekom Zytiga i prednizonom/prednizolonom mogli biti izloženi riziku od ranije smrti te su imali veći broj prijeloma u odnosu na bolesnike koji su primali placebo (prividno liječenje) u kombinaciji s lijekom Zytiga i prednizonom/prednizolonom. Ispitivanje je uključivalo bolesnike bez simptoma ili s blagim simptomima, dok je Xofigo odobren samo za primjenu u bolesnika sa simptomima. Nadalje, primjena kombinacije korištene u tom ispitivanju sada je kontraindicirana. Bolesnici koji su u okviru ispitivanja primali navedenu kombinaciju lijekova s lijekom Xofigo u prosjeku su živjeli 2,6 mjeseci kraće od bolesnika koji su primali kombinirano liječenje s placebom. Osim toga, 29 % bolesnika koji su primali kombinaciju s lijekom Xofigo imalo je prijelome, u usporedbi s 11 % bolesnika koji su primali kombinaciju s placebom.

Pretpostavlja se da se lijek Xofigo koji se apsorbira u kosti nakuplja na mjestima na kojima je kost već oštećena, na primjer zbog osteoporoze ili mikrofraktura, povećavajući rizik od prijeloma. Međutim, mogući razlozi ranije smrti zabilježene u ovom ispitivanju nisu u potpunosti poznati. Tvrtka koja stavlja lijek Xofigo na tržište morat će provesti ispitivanja kako bi se dodatno okarakterizirali ti događaji i razjasnili njihovi mehanizmi.

Preporuke PRAC-a potvrdio je Odbor EMA-e za lijekove za humanu uporabu (CHMP). Europska komisija donijela je konačnu, pravno obvezujuću odluku koja je na snazi u Europskoj uniji od 28. rujna 2018.



Informacije za bolesnike

- Primjenom lijeka protiv raka prostate Xofigo može se povećati rizik od prijeloma. Osim toga, uzimanje lijeka Xofigo zajedno s lijekom protiv raka Zytiga i kortikosteroidima (prednizon ili prednizolon) za liječenje raka prostate moglo bi povećati rizik od smrti.
- Vaš liječnik neće primjenjivati kombinaciju lijeka Xofigo i drugih dvaju lijekova za liječenje raka prostate. Nadalje, lijek Xofigo u monoterapiji ili u kombinaciji s lijekovima naziva „analog hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH)“ primjenjivat će se samo u bolesnika koji su prethodno primili najmanje dvije terapije za rak prostate koji se proširio na kosti ili koji ne mogu primati druge terapije.
- Primjena lijeka Xofigo odobrena je samo ako širenje raka uzrokuje simptome. Ovisno o tome u kojoj se mjeri rak proširio na kosti, vaš će liječnik donijeti odluku o tome je li liječenje lijekom Xofigo odgovarajuće za vas.
- Vaš će liječnik prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Xofigo provesti testove kako bi provjerio zdravlje vaših kostiju. Ovisno o rezultatima tih testova, moguće je da će trebati prekinuti ili zaustaviti liječenje lijekom Xofigo te ćete možda dobiti alternativnu terapiju.
- Prije početka i tijekom liječenja lijekom Xofigo vaš liječnik može vam dati i lijek koji štiti kosti od prijeloma.
- Ako prije, tijekom ili nakon liječenja lijekom Xofigo osjetite bilo kakvu novu ili neuobičajenu bol i oticanje kostiju, savjetujte se sa svojim liječnikom.
- Imate li pitanja ili ste zabrinuti u pogledu liječenja, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene radnike

- Primjena lijeka Xofigo povezana je s povećanim rizikom od prijeloma. Mogući povećan rizik od smrti također je zabilježen u kliničkom ispitivanju primjene lijeka Xofigo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom u bolesnika s rakom prostate otpornim na kastraciju bez simptoma ili s blagim simptomima.
- Lijek Xofigo treba upotrebljavati samo kao monoterapiju ili u kombinaciji s analogom LHRH-a za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim rakom prostate otpornim na kastraciju (engl. metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC), simptomatskim koštanim metastazama i bez poznatih visceralnih metastaza, u kojih je bolest u progresiji nakon najmanje dviju prethodnih linija sustavne terapije za mCRPC (osim analoga LHRH-a) ili bolesnika nepodobnih za sva dostupna sustavna liječenja mCRPC-a.
- Xofigo je kontraindiciran u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom. Nadalje, liječenje lijekom Xofigo ne smije se započeti unutar prvih pet dana nakon posljednje doze abiraterona i prednizona/prednizolona. Sljedeće sistemsko liječenje protiv raka ne bi trebalo započinjati najmanje 30 dana nakon posljednje primjene lijeka Xofigo.
- Primjena lijeka Xofigo ne preporučuje se u bolesnika s malim brojem osteoblastičnih koštanih metastaza i u bolesnika sa samo asimptomatskim koštanim metastazama. Također se ne preporučuje u kombinaciji s drugim sistemskim terapijama osim analoga LHRH-a.
- U bolesnika s blagim simptomima potrebno je pažljivo procijeniti korist liječenja u odnosu na rizike, s obzirom na to da je za korisnost liječenja vjerojatno potrebna velika osteoblastička aktivnost (više informacija dostupno je u nastavku).

- Prije početka i tijekom liječenja lijekom Xofigo potrebno je procijeniti koštani status (npr. scintigrafijom, mjerenjem mineralne gustoće kostiju) i rizik od prijeloma u bolesnika (npr. prisutnost osteoporoze, manje od šest koštanih metastaza, lijekovi koji povećavaju rizik od prijeloma, nizak indeks tjelesne mase). Praćenje je potrebno tijekom najmanje 24 mjeseca.
- U bolesnika s visokim početnim rizikom od prijeloma potrebno je pažljivo razmotriti korist liječenja u odnosu na rizike.
- Utvrđeno je da istodobna primjena bisfosfonata ili denosumaba smanjuje incidenciju prijeloma kostiju u bolesnika liječenih lijekom Xofigo. Stoga prije početka ili nastavka liječenja lijekom Xofigo treba razmotriti takve preventivne mjere.

Navedene preporuke temelje se na procjeni podataka iz randomiziranog, dvostruko slijepog, placebo kontroliranog ispitivanja faze III. (ERA-223) koje je pokazalo da postoji povećana incidencija prijeloma (28,6 % naspram 11,4 %), moguće smanjenje medijana ukupnog preživljenja (30,7 mjeseci naspram 33,3 mjeseca, HR 1,195, interval pouzdanosti (CI) od 95 % 0,950 – 1,505, $p = 0,13$), te povećan rizik od radiološke nekoštane progresije (HR 1,376, [95 % CI 0,972 – 1,948], $p = 0,07$) među bolesnicima koji su primali Xofigo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom (N = 401) u odnosu na bolesnike koji su primali placebo u kombinaciji s abirateronacetatom i prednizonom/prednizolonom (N = 405). Ustanovljen je povećan rizik od prijeloma, posebno u bolesnika s anamnezom osteoporoze te u bolesnika s manje od šest koštanih metastaza.

U drugom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III. (ALSYMPCA) nije dokazana statistički značajna korist liječenja lijekom Xofigo za ukupno preživljenje u podskupinama bolesnika s manje od šest metastaza (HR za radij-223 u odnosu na placebo 0,901; 95 % CI [0,553 – 1,466], $p = 0,674$) ili s početnom ukupnom alkalnom fosfatazom (ALP) < 220 U/L (HR 0,823, 95 % CI 0,633 – 1,068, $p = 0,142$), što ukazuje na to da djelotvornost može biti smanjena u bolesnika s niskom razinom osteoblastičke aktivnosti koštanih metastaza.

Više o lijeku

Lijek Xofigo trenutačno se upotrebljava za liječenje odraslih muškaraca s rakom prostate (žlijezda muškog reproduktivnog sustava). Njegova je uporaba odobrena u slučajevima kada medicinska ili kirurška kastracija (zaustavljanje stvaranja muških hormona u tijelu primjenom lijekova ili operacijom) nije učinkovita i kada se rak proširio na kosti i uzrokuje simptome kao što je bol, ali se nije proširio na druge unutarnje organe.

Lijek Xofigo odobren je u Europskoj uniji u studenome 2013. godine. Više informacija o lijeku Xofigo dostupno je na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports

Više o postupku

Ocjenjivanje lijeka Xofigo započeto je 1. prosinca 2017. na zahtjev Europske komisije, u skladu s [člankom 20. Uredbe \(EZ\) br. 726/2004.](#)

Ocjenjivanje je prvotno proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), koji je odgovoran za procjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za primjenu u ljudi. U

ožujku 2018. PRAC je preporučio da se kao privremena mjera za vrijeme trajanja ocjenjivanja kontraindicira primjena lijeka Xofigo u kombinaciji s lijekom Zytiga i prednizonom/prednizolonom.

Konačne preporuke PRAC-a usvojene su 12. srpnja 2018. te su poslana Odboru za lijekove za humanu uporabu (CHMP), odgovornom za pitanja koja se odnose na lijekove za humanu uporabu, koji je usvojio mišljenje Agencije. Mišljenje CHMP-a proslijeđeno je Europskoj komisiji koja je 28. rujna 2018. donijela konačnu, pravno obvezujuću odluku koja se primjenjuje u svim državama članicama EU-a.