



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018. szeptember 28.
EMA/680161/2018

Az EMA korlátozza a Xofigo elnevezésű, prosztatadaganat elleni gyógyszer alkalmazását

A készítmény csak két előzetes kezelést követően, vagy akkor alkalmazható, ha más kezelés nem adható

2018. július 26-án az Európai Gyógyszerügynökség lezárta a Xofigo nevű rákgyógyszer felülvizsgálatát (rádium-223-diklorid), és javasolta felhasználásának korlátozását azon betegekre, akik metasztatikus prosztatarákra (a prosztatarák ráterjedt a csontokra) két előző kezelésben részesültek, illetve akik nem kaphatnak más kezelést.

Továbbá a Xofigo egyidejűleg nem alkalmazható a Zytiga nevű gyógyszerrel (abirateron-acetát), illetve prednizon vagy prednizolon kortikoszteroidokkal. A Xofigo nem alkalmazható együtt más szisztémás daganatterápiával, kivéve a férfi nem hormonok csökkent szintjének fenntartására irányuló kezeléseket (hormonterápia). A készítmény, a jelenlegi javallatokkal összhangban, nem alkalmazható olyan betegeknél sem, akik tünetmentesek; ezenkívül a Xofigo alkalmazása nem ajánlott alacsony számú, oszteoblasztos csontmetasztázisnak nevezett csonttáttéttel rendelkező betegeknél.

A Xofigo gyógyszer felülvizsgálatát az EMA farmakovigilancia kockázatértékelési bizottsága (PRAC) végezte el, miután egy klinikai vizsgálatból származó adatok alapján a Xofigo-t a Zytiga-val, illetve prednizzonnal/prednizolonnal kombinációban kapó betegeknél fennállhat a korábbi halálozás veszélye és több csonttörést szenvednek, mint a placebót (hatóanyag nélküli kezelés) Zytiga-val, illetve prednizzonnal/prednizolonnal kapó betegek. A vizsgálatba tünetmentes vagy kizárólag enyhe tünetekkel rendelkező betegeket vontak be, míg a Xofigo alkalmazása csak tünetekkel rendelkező betegeknél engedélyezett. Továbbá, a vizsgálatban alkalmazott kombináció jelenleg ellenjavallt. A vizsgálatban a Xofigo-val kombinált kezelést kapó betegek átlagosan 2,6 hónappal korábban haltak meg, mint akik a placebóval kombinált kezelést kapták. Valamint, a Xofigo-t tartalmazó kombinációt kapó betegek 29%-a szenvedett csonttörést, szemben a placebót tartalmazó kombinációt kapó betegek 11%-ával.

Feltételezések szerint a Xofigo, amelyet a csontok felvesznek, felhalmozódik a csont – például oszteoporózis vagy mikrotörések által – már károsodott részein, megnövelve a törési kockázatot. Ugyanakkor, az ebben a vizsgálatban tapasztalt esetleges korábbi halálozás okai még nem teljesen ismertek. A Xofigo-t forgalmazó vállalatnak vizsgálatokat kell végeznie ezen események további jellemzése és az emögött lévő mechanizmusok tisztázása céljából.

A PRAC ajánlásait az EMA emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) jóváhagyta. Az Európai Bizottság 2018. szeptember 28-án kiadott egy, az egész EU-ban érvényes, végső jogerős döntést.



Tájékoztató a betegek számára

- A Xofigo elnevezésű, prosztatatarák kezelésére szolgáló gyógyszer alkalmazása növelheti a csonttörések kockázatát. Valamint, prosztatadaganat kezelése esetén a Xofigo Zytiga rákgyógyszerrel és kortikoszteroiddal (prednizonnal vagy prednizolonnal) történő együttes alkalmazása valószínűleg megemelheti a halálozási kockázatot.
- Kezelőorvosa nem alkalmazhatja a Xofigo és a két másik, prosztatadaganat kezelésére szolgáló gyógyszer kombinációját. Ezenkívül a Xofigo, önmagában vagy „luteinizáló hormon felszabadító hormon (LHRH) analógoknak” nevezett gyógyszerekkel együtt alkalmazva, olyan betegek számára lesz fenntartva, akik csontra áttért prosztatadaganatukra legalább két előző kezelésben részesültek, vagy akik nem kaphatnak más kezelést.
- A Xofigo alkalmazása csak akkor engedélyezett, amikor a terjedő rák tüneteket okoz; attól függően, hogy a daganat hogyan terjedt át a csontokra, kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy a Xofigo jelenti-e a megfelelő kezelést Önnek.
- A Xofigo-kezelés előtt, alatt és után kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, hogy ellenőrizze csontjainak egészségi állapotát. A vizsgálatok eredményeitől függően a Xofigo-kezelés felfüggeszthető vagy leállítható, és Ön egy alternatív kezelést kaphat.
- A Xofigo-kezelés megkezdése előtt és a kezelés alatt kezelőorvosa olyan gyógyszert is adhat Önnek, amely megvédi csontjait a töréstől.
- Ha a Xofigo-kezelés előtt, alatt vagy után bármilyen új vagy szokatlan csontfájdalmat vagy duzzanatot észlel, forduljon kezelőorvosához.
- Amennyiben a kezelésére vonatkozóan kérdései vagy aggályai merülnének fel, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- A Xofigo alkalmazásához a csonttörések megemelkedett kockázata társul. Tünetmentes vagy enyhe tüneteket mutató, kasztráció-rezisztens prosztatatarákban szenvedő betegeknél a Xofigo abirateron-acetáttal és prednizonnal/prednizolonnal kombinációban történő alkalmazását vizsgáló klinikai vizsgálatban megfigyelték a halálozási kockázat potenciális emelkedését is.
- A Xofigo kizárólag önmagában vagy LHRH analóggal kombinációban alkalmazandó a tüneteket okozó csontáttétet adó és ismert zsigeri áttétet nem okozó, kasztráció-rezisztens, áttétes prosztatatarákban (mCRPC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik legalább két előző vonalbeli szisztémás mCRPC-kezelés (kivéve LHRH analógok) után progrediálnak, illetve nem alkalmasak bármely más, rendelkezésre álló, szisztémás mCRPC-kezelésre.
- A Xofigo abirateron-acetáttal és prednizonnal/prednizolonnal kombinációban ellenjavallt. Továbbá a Xofigo-kezelés nem kezdhető el az abirateron és prednizon/prednizolon utolsó adagját követő első 5 nap folyamán. Az ezt követő szisztémás daganatkezelés nem kezdhető meg a Xofigo utolsó alkalmazásától számított legalább 30 napig.
- A Xofigo alkalmazása nem ajánlott alacsony szintű oszteoblasztos csontáttéttel rendelkező betegeknél, és kizárólag tünetmentes csontáttétekkel rendelkező betegeknél. A gyógyszer alkalmazása nem ajánlott LHRH analógoktól eltérő egyéb szisztémás daganatterápiával kombinációban sem.

- Enyhe tüneteket mutató betegeknél gondosan ki kell értékelni a kezelés előnyeit annak kockázataival szemben, figyelembe véve, hogy magas oszteoblaszt aktivitásra lehet szükség a kezelés előnyeihez (további információkat lásd alább).
- A Xofigo-kezelés megkezdése előtt és alatt el kell végezni a beteg csontállapotának (pl.: szcintigráfiával, csont ásványianyag sűrűségének mérésével) és törési kockázatainak (pl.: osteoporózis, kevesebb mint 6 csonttört, törési kockázatot növelő gyógyszerek, alacsony testtömeg-index) felmérését. A nyomonkövetést legalább 24 hónapig kell folytatni.
- A magas kiindulás csonttörési kockázattal rendelkező betegeknél gondosan mérlegelni kell a kezelés előnyeit annak kockázataival szemben.
- A biszfoszfonátok vagy denozumab egyidejű alkalmazása csökkentette a törések előfordulását a Xofigo-val kezelt betegeknél. Ezért a Xofigo-kezelés megkezdése vagy folytatása előtt fontolóra kell venni az ilyen jellegű megelőző intézkedéseket.

A fenti ajánlások egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, fázis III vizsgálatból (ERA-223) származó adatok kiértékelésén alapulnak, amely a csonttörések gyakoribb előfordulását (28,6% vs. 11,4%), a medián teljes túlélés lehetséges csökkenését (30,7 hónap vs. 33,3 hónap, relatív házárd 1,195; 95%-os konfidencia intervallum (CI) 0,950-1,505; $p=0,13$) és a radiológiai nem csont progresszió megnövekedett kockázatát mutatta ki (relatív házárd 1,376 [95% CI 0,972, 1,948], $p=0,07$) a Xofigo-t abirateron-acetáttal plusz prednizonnal/prednizolonnal kombinációban kapó betegeknél ($n=401$), szemben a placebót abirateron-acetáttal plusz prednizonnal/prednizolonnal kombinációban kapó betegekkel ($n=405$). Megemelkedett csonttörési kockázatot különösen azoknál a betegeknél találtak, akiknek a kórtörténetében osteoporózis szerepel, illetve a kevesebb mint 6 csontmetasztázissal rendelkező betegeknél.

Egy másik, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, fázis III vizsgálatban (ALSYMPCA) nem lehetett kimutatni a Xofigo-val történő kezelés statisztikailag szignifikáns teljes túlélési előnyét a kevesebb mint 6 csontmetasztázissal rendelkező betegek al csoportjában (rádium-223 placebohoz viszonyított HR 0,901; 95% CI [0,553 - 1,466], $p=0,674$), illetve akiknél a kiindulás teljes alkalikus foszfatáz (ALP) <220 E/l volt (HR 0,823 95% CI 0,633-1,068, $p=0,142$), ami azt mutatja, hogy a hatásosság csökkenhet a csontmetasztázisaikból eredő alacsony oszteoblaszt aktivitással rendelkező betegeknél.

További információk a gyógyszerről

A Xofigo-t jelenleg felnőtt férfiaknál alkalmazzák a prosztatadaganat (a férfi szaporodási szervrendszer egy mirigye) kezelésére. A Xofigo alkalmazása akkor engedélyezett, ha a gyógyszeres vagy műtéti kasztráció (a férfi nemi hormonok termelésének leállítása a szervezetben gyógyszerrel vagy műtéttel) nem vezet eredményre, és a rák ráterjedt a csontokra és tüneteket okoz, például fájdalmat, de nem mutatták ki más belső szervekben.

A Xofigo-t 2013 novemberében engedélyezték az Európai Unióban. A Xofigo-ról további információ található az EMA weboldalon: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/European_public_assessment_reports

További információk az eljárásról

A Xofigo felülvizsgálatát 2017. december 1-én kezdeményezték az Európai Bizottság kérésére, a [2004/726/EK rendelet 20. cikke alapján](#).

A felülvizsgálatot először a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek biztonságossági kérdéseinek értékeléséért felelős bizottság végezte. 2018. márciusában a PRAC ideiglenes intézkedésként, a felülvizsgálat lefolytatásáig, javasolta a Xofigo Zytiga-val és prednizzonnal/prednizolonnal történő alkalmazásának ellenjavallatát.

A végleges PRAC ajánlásokat 2018. július 12-én elfogadták és azok továbbításra kerültek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP), amely felelős az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő kérdésekben, és amely elfogadta az Ügynökség véleményét. A CHMP véleménye továbbításra került az Európai Bizottsághoz, amely 2018. szeptember 28-án az EU minden tagállamában érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot adott ki.