



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. september 2018
EMA/680161/2018

Agentúra EMA obmedzuje použitie lieku Xofigo na karcinóm prostaty

Liek sa má použiť až po dvoch predchádzajúcich liečbach alebo v prípade, že iné liečby nemožno absolvovať

Dňa 26. júla 2018 Európska agentúra pre lieky dokončila preskúmanie protirakovinového lieku Xofigo (chlorid radnatý 223) a odporučila obmedziť jeho použitie na pacientov, ktorí v minulosti absolvovali dve liečby na metastatický karcinóm prostaty (karcinóm prostaty, ktorý sa rozšíril do kostí) alebo ktorí nemôžu podstúpiť iné liečby.

Liek Xofigo sa okrem toho nesmie používať spolu s liekom Zytiga (abiraterón acetát) a kortikosteroidmi prednizónom alebo prednizolónom. Liek Xofigo sa nemá používať spolu s inými systémovými protirakovinovými terapiami s výnimkou terapií na udržanie zníženej hladiny mužských hormónov (hormonálnej liečby). Liek sa nemá používať ani u pacientov, ktorí nemajú žiadne príznaky, a to v súlade so súčasnou indikáciou. Použitie lieku Xofigo sa okrem toho neodporúča u pacientov s nízkym počtom kostných metastáz nazývaných osteoblastové kostné metastázy.

Preskúmanie lieku Xofigo uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) agentúry EMA na základe toho, že z údajov klinickej štúdie vyplynulo, že pacienti, ktorým bol podávaný liek Xofigo v kombinácii s liekom Zytiga a prednizónom/prednizolónom, môžu byť vystavení riziku skoršieho úmrtia, pričom sa u nich vyskytovalo viac zlomenín ako u pacientov, ktorým bolo podávané placebo (zdanlivý liek) s liekom Zytiga a prednizónom/prednizolónom. Štúdia zahŕňala pacientov, ktorí nemali žiadne príznaky alebo mali len mierne príznaky, hoci liek Xofigo je povolený len u pacientov s príznakmi. Kombinácia použitá v tejto štúdii je okrem toho v súčasnosti kontraindikovaná. Pacienti v štúdii, ktorým bola podávaná kombinácia s liekom Xofigo, zomreli priemerne o 2,6 mesiaca skôr ako pacienti, ktorým bola podávaná kombinácia s placebom. Okrem toho, zlomeniny sa vyskytli u 29 % pacientov liečených kombináciou s liekom Xofigo v porovnaní s 11 % pacientov, ktorým bola podávaná kombinácia s placebom.

Predpokladá sa, že liek Xofigo, ktorý sa absorbuje v kostiach, sa hromadí na miestach, kde je kosť už poškodená, napríklad osteoporózou alebo mikrozlomeninami, čo zvyšuje riziko vzniku zlomeniny. Dôvody možného skoršieho úmrtia pozorovaného v tejto štúdii však nie sú úplne známe. Spoločnosť, ktorá liek Xofigo uvádza na trh, bude musieť uskutočniť štúdie na ďalšie charakterizovanie týchto udalostí a na objasnenie základných mechanizmov.

Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) agentúry EMA schválil odporúčania výboru PRAC. Európska komisia vydala 28. septembra 2018 záverečné právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.



Informácie pre pacientov

- Liek Xofigo na karcinóm prostaty môže zvýšiť riziko vzniku zlomenín. Podávanie lieku Xofigo spolu s protirakovinovým liekom Zytiga a liekom obsahujúcim kortikosteroid (prednizón alebo prednizolón) na karcinóm prostaty by takisto mohlo zvýšiť riziko úmrtia.
- Váš lekár nepoužije kombináciu lieku Xofigo a iných dvoch liekov na karcinóm prostaty. Okrem toho, liek Xofigo používaný v monoterapii alebo s liekmi nazývanými analógy hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) bude vyhradený pre pacientov, ktorí v minulosti absolvovali aspoň dve liečby na karcinóm prostaty, ktorý sa rozšíril do kostí, alebo ktorí nemôžu absolvovať iné liečby.
- Liek Xofigo je povolený na použitie len v prípade, že šíriaci sa karcinóm spôsobuje príznaky. V závislosti od toho, ako sa karcinóm rozšíril do kostí, váš lekár rozhodne, či pre vás liek Xofigo predstavuje správnu liečbu.
- Pred liečbou, počas liečby a po liečbe liekom Xofigo váš lekár uskutoční testy na kontrolu stavu vašich kostí. V závislosti od výsledkov týchto testov sa môže liečba liekom Xofigo prerušiť alebo zastaviť a možno dostanete inú liečbu.
- Pred začatím liečby a počas liečby liekom Xofigo vám môže váš lekár podať aj liek na ochranu kostí pred vznikom zlomenín.
- Ak sa u vás pred liečbou, počas liečby alebo po liečbe liekom Xofigo vyskytne akákoľvek nová alebo nezvyčajná bolesť kostí alebo opuch, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak máte akékoľvek otázky alebo obavy týkajúce sa vašej liečby, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Použitie lieku Xofigo súvisí so zvýšeným rizikom vzniku zlomenín. V klinickom skúšaní, v ktorom sa skúmal liek Xofigo v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom u pacientov s asymptomatickým alebo mierne symptomatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty, sa pozorovalo aj možné zvýšené riziko úmrtia.
- Liek Xofigo sa má používať len v monoterapii alebo v kombinácii s analógom LHRH na liečbu dospelých pacientov s metastatickým kastračne rezistentným karcinómom prostaty (mCRPC), symptomatickými kostnými metastázami a bez známych viscerálnych metastáz, ktorí sú v progresii po najmenej dvoch predchádzajúcich líniiach systémovej terapie mCRPC (inej ako sú analógy LHRH) alebo nie sú vhodní na žiadnu dostupnú systémovú liečbu mCRPC.
- Liek Xofigo je kontraindikovaný v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/prednizolónom. Liek Xofigo sa okrem toho nemá začať podávať v prvých piatich dňoch po poslednej dávke abiraterónu a prednizónu/prednizolónu. Následná systémová protirakovinová liečba sa nemá začínať aspoň 30 dní po poslednom podaní lieku Xofigo.
- Liek Xofigo sa neodporúča u pacientov s nízkym počtom osteoblastových kostných metastáz a u pacientov, ktorí majú len asymptomatické kostné metastázy. Liek sa takisto neodporúča v kombinácii so systémovými protirakovinovými terapiami inými ako sú analógy LHRH.
- U mierne symptomatických pacientov sa má prínos liečby dôkladne posúdiť oproti rizikám vzhľadom na to, že pre prínos liečby bude pravdepodobne potrebná vysoká osteoblastová aktivita (ďalšie informácie sú uvedené nižšie).

- Pred začatím liečby a počas liečby liekom Xofigo sa má posúdiť stav kostí u pacientov (napr. scintigrafiou, zmeraním minerálnej hustoty kostí) a riziko vzniku zlomenín (napr. osteoporóza, menej ako šesť kostných metastáz, lieky zvyšujúce riziko vzniku zlomenín, nízky index telesnej hmotnosti). Monitorovanie má pokračovať aspoň 24 mesiacov.
- U pacientov s vysokým rizikom vzniku zlomeniny na začiatku je potrebné dôkladne posúdiť prínos liečby oproti rizikám.
- Zistilo sa, že súbežné používanie bisfosfonátov alebo denosumabu znižuje výskyt zlomenín u pacientov liečených liekom Xofigo. Pred začatím liečby alebo pred obnovením liečby liekom Xofigo je preto potrebné zvážiť takéto preventívne opatrenia.

Uvedené odporúčania sú založené na posúdení údajov z randomizovaného dvojito zaslepeného placebo kontrolovaného skúšania vo fáze III (ERA-223), v ktorom sa preukázal zvýšený výskyt zlomenín (28,6 % v porovnaní s 11,4 %), možné skrátenie priemerného celkového prežitia (30,7 mesiaca v porovnaní s 33,3 mesiaca, HR 1,195, 95 % interval spoľahlivosti (IS) 0,950 – 1,505, $p = 0,13$) a zvýšené riziko rádiologickej mimokostnej progresie (HR 1,376 [95 % IS 0,972, 1,948], $p = 0,07$) u pacientov liečených liekom Xofigo v kombinácii s abiraterón acetátom plus prednizónom/prednizolónom ($n = 401$) v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo v kombinácii s abiraterón acetátom plus prednizónom/prednizolónom ($n = 405$). Zvýšené riziko vzniku zlomenín sa zistilo najmä u pacientov s osteoporózou v lekárskej anamnéze a u pacientov, ktorí mali menej ako šesť kostných metastáz.

V inom randomizovanom dvojito zaslepenom, placebo kontrolovanom skúšaní vo fáze III (ALSYMPCA) sa nemohol preukázať štatisticky významný prínos liečby liekom Xofigo pre celkové prežitie v podskupinách pacientov s menej ako šiestimi metastázami (HR pre rádium-223 k placebo 0,901; 95 % IS [0,553 – 1,466], $p = 0,674$) alebo celkovou alkalickou fosfatázou na začiatku (ALP) < 220 U/L (HR 0,823, 95 % IS 0,633-1,068, $p = 0,142$), z čoho vyplýva, že účinnosť môže byť znížená u pacientov s nízkou úrovňou osteoblastovej aktivity z kostných metastáz.

Ďalšie informácie o lieku

Liek Xofigo sa v súčasnosti používa na liečbu dospelých mužov s karcinómom prostaty (žľazy reprodukčného systému mužov). Liek je povolený na použitie v prípade, že lieková alebo chirurgická kastrácia (zastavenie produkcie mužských hormónov v tele pomocou liekov alebo operácie) nie je účinná, a v prípade, že karcinóm sa rozšíril do kostí a spôsobuje príznaky, napríklad bolesť, ale nie je známe, či sa rozšíril do ďalších vnútorných orgánov.

Liek Xofigo bol v Európskej únii povolený v novembri 2013. Ďalšie informácie o lieku Xofigo sú dostupné na webovej stránke agentúry EMA: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports

Ďalšie informácie o postupe

Preskúvanie lieku Xofigo sa začalo 1. decembra 2017 na žiadosť Európskej komisie podľa [článku 20 nariadenia \(ES\) č. 726/2004](#).

Preskúvanie najprv uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), ktorý zodpovedá za hodnotenie otázok súvisiacich s bezpečnosťou liekov na humánne použitie. V marci 2018

výbor PRAC odporučil počas preskúmania ako predbežné opatrenie kontraindikovať použitie lieku Xofigo s liekom Zytiga a prednizónom/prednizolónom.

Záverečné odporúčania výboru PRAC boli prijaté 12. júla 2018 a následne boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý zodpovedá za otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý prijal stanovisko agentúry. Stanovisko výboru CHMP bolo postúpené Európskej komisii, ktorá 28. septembra 2018 vydala konečné právne záväzné rozhodnutie platné vo všetkých členských štátoch EÚ.