



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 септември 2018 г.  
EMA/680161/2018

## ЕМА ограничава употребата на лекарството за рак на простатата Xofigo

Лекарството трябва да се използва само след две предходни лечения или когато не могат да се предприемат други лечения

На 26 юли 2018 г. Европейската агенция по лекарствата приключи прегледа на лекарството за лечение на рак Xofigo (радиев-223 дихлорид) и препоръча да се ограничи употребата му при пациенти, които са провели две предходни лечения за метастазирал рак на простатата (рак на простатата, който се е разпространил до костта), или на които не могат да се приложат други лечения.

Xofigo не трябва да се използва с лекарството Zytiga (абиратеронов ацетат) и кортикостероидите преднизон или преднизолон. Xofigo не трябва да се използва с други системни терапии за рак, с изключение на лечения за поддържане на понижени нива на мъжките хормони (хормонална терапия). Лекарството не трябва да се прилага и при пациенти, които нямат симптоми, в съответствие с настоящото показание; в допълнение, употребата на Xofigo не се препоръчва при пациенти с нисък брой костни метастази, наречени остеобластни костни метастази.

Прегледът на Xofigo е извършен от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) на ЕМА след като данните от клинично проучване показват, че пациентите, приемащи Xofigo в комбинация със Zytiga и преднизон/преднизолон могат да бъдат изложени на риск от по-ранна смърт и имат повече фрактури от пациентите, получавали плацебо (сляпо лечение) със Zytiga и преднизон/преднизолон. Проучването включва пациенти без или само с леки симптоми, докато Xofigo е разрешен само при пациенти със симптоми. Освен това комбинацията, използвана в това проучване, сега е противопоказана. В проучването пациентите, приемащи комбинацията с Xofigo, умират средно с 2,6 месеца по-рано от тези, получавали комбинацията с плацебо. Освен това, 29% от пациентите, получавали комбинацията с Xofigo са имали фрактури, в сравнение с 11% от пациентите, приемащи плацебо комбинацията.

Счита се, че Xofigo, който се поема от костта, се натрупва на места, където костта вече е повредена, например от остеопороза или микро фрактури, което увеличава риска от фрактури. Причините за евентуална по-ранна смърт, наблюдавана в това проучване обаче, не са напълно изяснени. Фирмата, която предлага Xofigo, ще трябва да проведе проучвания, за да характеризира по-нататък тези събития и да изясни механизмите зад тях.



Препоръките на PRAC бяха одобрени от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на ЕМА. Европейската комисия издаде окончателно съдебно решение, валидно в целия ЕС, на 28 септември 2018 г.

### **Информация за пациентите**

- Лекарството за лечение на рак на простатата Xofigo може да увеличи риска от фрактури. Също така, приемът на Xofigo заедно с лекарството за рак Zytiga и с кортикостероидно лекарство (преднизон или преднизолон) за рак на простатата може да увеличи риска от смърт.
- Вашият лекар няма да използва комбинацията от Xofigo и другите две лекарства за рак на простатата. В допълнение, Xofigo, използван самостоятелно или с лекарства, наречени „аналози на лутеинизиращ хормон-освобождаващ фактор (LHRH)“, ще бъдат запазени за пациенти, които са преминали поне две предходни лечения за рак на простатата, който се е разпространил в костите, или които не могат да получат други лечения.
- Xofigo е разрешен за употреба само когато разпространяващият се рак причинява симптоми; в зависимост от това как ракът се е разпространил до костта, Вашият лекар ще реши дали Xofigo е правилното лечение за вас.
- Преди, по време на и след лечението с Xofigo вашият лекар ще направи изследвания, за да провери здравословното състояние на костите ви. В зависимост от резултатите от тези изследвания, приемът на Xofigo може да бъде прекъснат или напълно спрял, и може да ви бъде приложено алтернативно лечение.
- Преди започване и по време на лечението с Xofigo, вашият лекар може също да ви предпише лекарство, което да предпазва костите от фрактури.
- Ако се появи нова или необичайна болка в костите или подуване преди, по време на или след лечението с Xofigo, трябва да се консултирате с Вашия лекар.
- Ако имате някакви въпроси или притеснения, свързани с вашето лечение, говорете с вашия лекар или фармацевт.

### **Информация за медицинските специалисти**

- Употребата на Xofigo е свързана с повишен риск от фрактури. Възможен повишен риск от смърт е наблюдаван и в клинично изпитване, изследващо Xofigo в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон при пациенти с устойчив на кастрация рак на простатата без симптоми или със слабо изразени такива.
- Xofigo трябва да се използва само под формата на монотерапия или в комбинация с аналог на лутеинизиращ хормон-освобождаващ фактор (LHRH) за лечение на възрастни пациенти с метастатичен, устойчив на кастрация рак на простатата (mCRPC), симптоматични костни метастази и без известни висцерални метастази, които са в прогресия след поне две предишни линии на системна терапия на mCRPC (различни от аналози на LHRH) или неподходящи за всяко предлагано системно лечение на mCRPC.
- Xofigo е противопоказан в комбинация с абиратеронов ацетат и преднизон/преднизолон. Освен това, Xofigo не трябва да се започва през първите 5 дни след последната доза абиратерон и преднизон/преднизолон. Следващото системно лечение на рак не трябва да се започва най-малко 30 дни след последното приложение на Xofigo.

- Хофиго не се препоръчва при пациенти с ниско ниво на остеобластни костни метастази и при пациенти само с асимптоматични костни метастази. Лекарственият продукт също така не се препоръчва в комбинация със системни терапии за рак, различни от LHRH аналози.
- При пациенти със слабо изразени симптоми ползата от лечението трябва внимателно да се оцени спрямо рисковете, като се има предвид, че за полза от лечението вероятно ще се изисква висока остеобластна активност (вж. по-долу за повече информация).
- Преди започване и по време на лечението с Хофиго трябва да се направи оценка на състоянието на костите на пациентите (напр. чрез сцинтиграфия, измерване на костната минерална плътност) и на риска от фрактури (напр. остеопороза, по-малко от 6 костни метастази, лечение, повишаващо риска от фрактури, нисък индекс на телесна маса). Наблюдението трябва да продължи най-малко 24 месеца.
- При пациенти с висок основен риск от фрактури внимателно обмислете ползата от лечението спрямо рисковете.
- Установено е, че едновременното приложение на бифосфонати или денозумаб намалява честотата на фрактури при пациенти, лекувани с Хофиго. Следователно такива превантивни мерки трябва да се имат предвид преди започване или възобновяване на лечението с Хофиго.

Горните препоръки се основават на оценката на данните от рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано фаза III изпитване (ERA-223), което показва, че има повишена честота на фрактури (28,6% спрямо 11,4%), възможно намаляване на медианата на общата преживяемост (30,7 месеца спрямо 33,3 месеца, HR 1.195, 95% доверителен интервал (ДИ) 0,950-1,505,  $p=0,13$ ) и повишен риск от радиационна прогресия, която не засяга костите (HR 1,376 [95% ДИи 0,972, 1,948],  $p=0,07$ ) сред пациентите, получаващи Хофиго в комбинация с абиратеронов ацетат плюс преднизон/преднизолон ( $n=401$ ), в сравнение с пациентите, получаващи плацебо в комбинация с абиратеронов ацетат плюс преднизон/преднизолон ( $n=405$ ). Наблюдава се повишен риск от фрактури, особено при пациенти с анамнеза за остеопороза и при пациенти с по-малко от 6 костни метастази.

В друго рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано фаза III изпитване (ALSYMPCA) статистически значима за общата преживяемост полза от лечението с Хофиго не може да бъде демонстрирана в подгрупите пациенти с по-малко от 6 метастази (HR за радий-223 за плацебо 0,901; 95% ДИ [0,553 - 1,466],  $p=0,674$ ) или изходна обща алкална фосфатаза (ALP)  $<220$  U/L (HR 0,823 95% ДИ 0,633 - 1,068,  $p=0,142$ ), показващи, че ефикасността може да намалее при пациенти с ниско ниво на остеобластна активност от техните костни метастази.

---

## Повече за лекарството

Понастоящем Хофиго се използва за лечение на мъже с рак на простатата (жлеза от мъжката репродуктивна система). Разрешен е за употреба, когато лекарствената или хирургическа кастрация (спиране на производството на мъжки хормони в тялото чрез лекарства или операция) не действа и когато ракът се е разпространил в костите и причинява симптоми, като болка, но няма данни да се е разпространил в други вътрешни органи.

Хофиго е разрешен за употреба в Европейския съюз през ноември 2013 г. Повече информация за Хофиго е предоставена на уебсайта на ЕМА: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports)

## Повече за процедурата

Преразглеждането на Xofigo започва на 1 декември 2017 г. по искане на Европейската комисия съгласно [член 20 от Регламент \(ЕО\) № 726/2004](#).

Преразглеждането се извършва първо от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC), комитетът, отговорен за оценката на въпросите, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба. През март 2018 г. PRAC препоръча като временна мярка употребата на Xofigo със Zytiga и преднизон/преднизолон да бъде противопоказана, докато продължава преразглеждането.

Окончателните препоръки на PRAC са приети на 12 юли 2018 г. и след това изпратени до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP), отговарящ за въпроси, свързани с лекарствата за хуманна употреба, който приема окончателното становище на Агенцията. Становището на CHMP е препратено до Европейската комисия, която на 28 септември 2018 г. издава окончателно правно обвързващо решение, приложимо във всички държави—членки на ЕС.