



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. září 2018
EMA/680161/2018

Agentura EMA omezuje použití přípravku Xofigo určeného k léčbě karcinomu prostaty

Léčivý přípravek určený k použití pouze po dvou předcházejících léčbách nebo v případech, kdy nelze použít jiné léčebné postupy

Dne 26. července 2018 uzavřela Evropská agentura pro léčivé přípravky přezkum léčivého přípravku Xofigo určeného k onkologické léčbě (radium-223 dichlorid) a doporučila omezit jeho používání na pacienty, kteří již podstoupili dvě předchozí léčby metastazujícího karcinomu prostaty (karcinomu prostaty, který se rozšířil do kosti) nebo kteří nemohou podstoupit jiný druh léčby.

Přípravek Xofigo nesmí být užíván spolu s přípravkem Zytiga (abirateronem acetátem) a kortikosteroidy prednisonem nebo prednisolonem. Přípravek Xofigo by se neměl používat s jinými druhy systémové onkologické léčby s výjimkou léčby za účelem zachování snížené úrovně mužských hormonů (hormonální terapie). Léčivý přípravek by rovněž neměl být používán u pacientů, kteří při stávající indikaci nemají žádné příznaky, a kromě toho se používání přípravku Xofigo nedoporučuje u pacientů s nízkým počtem kostních metastáz, tzv. osteoplastických kostních metastáz.

Přezkum přípravku Xofigo provedl Farmakovigilanční výbor agentury EMA pro posuzování rizik léčiv (PRAC), neboť údaje získané během klinické studie nasvědčovaly tomu, že pacientům, jimž byl přípravek Xofigo podáván spolu s přípravkem Zytiga a kortikosteroidy prednisonem nebo prednisolonem, hrozilo nebezpečí dřívějšího úmrtí a častějších zlomenin ve srovnání s pacienty užívajícími spolu s přípravkem Zytiga a kortikosteroidy prednisonem nebo prednisolonem placebo (neúčinný přípravek). Studie zahrnovala pacienty s žádnými nebo jen mírnými příznaky, zatímco přípravek Xofigo je registrován pouze pro pacienty, u nichž se příznaky vyskytují. Kromě toho je kombinace léčivých přípravků použitá během studie nyní kontraindikována. Studie zjistila, že pacienti užívající kombinaci léčivých přípravků s přípravkem Xofigo umírali průměrně o 2,6 měsíců dříve než pacienti užívající kombinaci léčivých přípravků s placebem. Kromě toho utrpělo 29 % pacientů užívajících kombinaci přípravků s přípravkem Xofigo zlomeniny ve srovnání s 11 % pacientů užívajících kombinaci přípravků s placebem.

Má se za to, že přípravek Xofigo, který je absorbován kostmi, se hromadí na místech, kde je kost již poškozená, např. v důsledku osteoporózy či mikrofrakturami, což zvyšuje riziko vzniku zlomeniny. Důvody možných dřívějších úmrtí, která byla během studie pozorována, ovšem nejsou zcela objasněny. Společnost, která přípravek Xofigo dodává na trh, musí provést další studie s cílem tyto příhody podrobněji popsat a vyjasnit mechanismy, jež je způsobují.



Doporučení výboru PRAC podpořil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury EMA. Evropská komise vydala dne 28. září 2018 konečné právní rozhodnutí, které je platné v celé EU.

Informace pro pacienty

- Přípravek Xofigo určený k léčbě karcinomu prostaty může zvyšovat riziko vzniku zlomenin. Společné užívání přípravku Xofigo s přípravkem Zytiga určeným k onkologické léčbě a kortikosteroidním přípravkem (prednisonem nebo prednisolonem) k léčbě karcinomu prostaty by mohlo zvyšovat riziko úmrtí.
- Váš lékař kombinaci přípravku Xofigo a druhých uvedených dvou přípravků k léčbě karcinomu prostaty nepoužije. Kromě toho je přípravek Xofigo, ať už samostatně nebo v kombinaci s léčivými přípravky ze skupiny „analogů hormonu uvolňujícího luteinizační hormon“, vyhrazen pro léčbu pacientů, kteří již podstoupili alespoň dvě předchozí léčby karcinomu prostaty, jenž metastázoval do kostí, nebo kteří nemohou podstoupit jiné druhy léčby.
- Přípravek Xofigo je registrován pouze pro použití u pacientů, u nichž metastazující karcinom způsobuje příznaky. V závislosti na způsobu, jakým se karcinom ve vašem případě rozšířil do kostí, váš lékař rozhodne, zda je pro vás přípravek Xofigo vhodnou léčbou.
- Před zahájením léčby přípravkem Xofigo, v jejím průběhu i po jejím ukončení provede lékař testy, aby zjistil zdravotní stav vašich kostí. Na základě výsledků testů může dojít k přerušení nebo ukončení léčby přípravkem Xofigo a k předepsání alternativní léčby.
- Před zahájením léčby přípravkem Xofigo a v jejím průběhu vám lékař může předepsat také léčivý přípravek k prevenci zlomenin kostí.
- Pokud před zahájením léčby přípravkem Xofigo, v jejím průběhu nebo po jejím ukončení pocítíte novou nebo neobvyklou bolest kostí nebo se u vás objeví otoky, informujte svého lékaře.
- Máte-li jakékoli otázky nebo obavy ohledně své léčby, obraťte se na svého lékaře nebo lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Používání přípravku Xofigo je spojené se zvýšeným rizikem vzniku fraktur. V klinickém hodnocení, které zkoumalo kombinaci přípravku Xofigo s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem u pacientů s asymptomatickým či mírně symptomatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty, bylo rovněž pozorováno možné zvýšené riziko úmrtí.
- Přípravek Xofigo by měl být používán pouze jako monoterapie nebo v kombinaci s léčbou analogem LHRH k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kastročně rezistentním karcinomem prostaty (mCRPC), se symptomatickými kostními metastázami a bez známých viscerálních metastáz v progresi po alespoň dvou předchozích cyklech systémové terapie mCRPC (jiné než LHRH analogy), nebo u pacientů, pro něž není vhodná žádná dostupná systémová léčba mCRPC.
- Přípravek Xofigo je kontraindikován pro léčbu v kombinaci abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem. Léčba přípravkem Xofigo by navíc neměla být zahájena během prvních pěti dní po poslední dávce abirateron acetátu a prednisonu/prednisolonu. Následná systémová léčba karcinomu by měla být zahájena nejdříve po uplynutí 30 dní od posledního podání přípravku Xofigo.
- Léčba přípravkem Xofigo se nedoporučuje u pacientů s nízkou hladinou osteoplastických kostních metastáz a u pacientů s asymptomatickými kostními metastázami. Nedoporučuje se ani kombinovaná léčba s jinými systémovými léčbami než analogy LHRH.

- U pacientů s mírnými příznaky je třeba pečlivě zvážit přínosy léčby v porovnání s riziky, která jsou s ní spojena, vzhledem k tomu, že má-li být léčba přínosná, je pravděpodobně nutná vysoká osteoplastická aktivita (více informací viz níže).
- Před zahájením léčby přípravkem Xofigo a v jejím průběhu je vhodné vyhodnotit stav kostí pacienta (např. scintigrafií, měřením hustoty minerálů v kosti) a riziko vzniku fraktur (např. v důsledku osteoporózy, v případě počtu metastáz menšího než šest, při užívání léčivých přípravků zvyšujících riziko vzniku fraktur či při nízkém indexu tělesné hmotnosti). Sledování by mělo pokračovat alespoň po dobu 24 měsíců.
- U pacientů s vysokým počátečním rizikem vzniku fraktur pečlivě zvažte přínosy léčby oproti rizikům, která jsou s ní spojena.
- Ukázalo se, že současné použití bisfosfonátů nebo denosumabu při léčbě přípravkem Xofigo u pacientů snižuje výskyt fraktur. Je proto vhodné před zahájením nebo obnovením léčby přípravkem Xofigo taková preventivní opatření zvážit.

Výše uvedená doporučení vycházejí z vyhodnocení údajů vycházejících z namátkového, oboustranně skrytého hodnocení fáze 3 s kontrolou placebem (ERA-223), které ukázalo, že u pacientů podstupujících léčbu přípravkem Xofigo v kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem (n = 401) ve srovnání s pacienty užívajícími placebo v kombinaci s abirateron acetátem a prednisonem/prednisolonem (n = 405) vzniká zvýšené riziko vzniku fraktur (28,6 % oproti 11,4 %), možné snížení mediánu naděje dožití (30,7 měsíců oproti 33,3 měsíců, poměr rizik 1,195, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,950–1,505, p = 0,13) a zvýšené riziko radiologické nekostní progresy (poměr rizik 1,376 [95% CI 0,972, 1,948], p = 0,07). Zvýšené riziko vzniku fraktur bylo pozorováno zejména u pacientů s anamnézou osteoporózy a u pacientů s počtem metastáz menším než 6.

V jiném namátkovém, oboustranně skrytém hodnocení fáze 3 s kontrolou placebem (ALSYMPCA) nebylo možné u podskupin pacientů s menším počtem metastáz než 6 prokázat statisticky významné zlepšení mediánu naděje dožití v důsledku léčby přípravkem Xofigo (poměr rizik látky radium-223 vs. placebo 0,901; 95% CI [0,553–1,466], p = 0,674) ani výchozí celkové hladiny alkalické fosfatázy (ALP) < 220 U/L (poměr rizik 0,823, 95% CI 0,633–1,068, p = 0,142), což napovídá tomu, že u pacientů s nízkou mírou osteoplastické aktivity kostních metastáz může být účinnost nižší.

Další informace o léčivém přípravku

Přípravek Xofigo se v současné době používá k léčbě dospělých mužů s karcinomem prostaty (žlázy mužského reprodukčního systému). Je registrován k použití v případech, kdy léková nebo chirurgická kastrace (zastavení produkce mužských hormonů v těle léčivými přípravky nebo chirurgickým zákrokem) nefunguje, a v případech, kdy se karcinom rozšířil do kostí a vyvolává příznaky, jako je bolest, ale nejsou patrné známky jeho rozšíření do jiných orgánů.

Přípravek Xofigo byl v Evropské unii registrován v listopadu 2013. Více informací o přípravku Xofigo je k dispozici na internetových stránkách agentury EMA. ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports

Další informace o přezkumu

Přezkoumání přípravku Xofigo bylo zahájeno dne 1. prosince 2017 na žádost Evropské komise [podle článku 20 nařízení \(ES\) č. 726/2004](#).

Přezkum provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), což je výbor odpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků. V březnu 2018 výbor PRAC doporučil v rámci prozatímního opatření pro dobu, po niž přezkum probíhá, kontraindikaci přípravku Xofigo v kombinaci s přípravkem Zytiga a prednisonem/prednisolonem.

Konečná doporučení výboru PRAC byla přijata dne 12. července 2018 a zaslána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který odpovídá za všechny otázky týkající se humánních léčivých přípravků a který přijal v této věci konečné stanovisko agentury. Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která dne 28. září 2018 vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné ve všech členských státech EU.