



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2018. gada 28. septembris  
EMA/680161/2018

## EMA ierobežo prostatas vēža ārstēšanai paredzēto zāļu *Xofigo* lietošanu

Tikai pēc tam, kad ir izmēģinātas divas citas terapijas, drīkst lietot šīs zāles vai, kad nevar lietot citas zāles.

Eiropas Zāļu aģentūra 2018. gada 26. jūlijā noslēdza pretvēža zāļu *Xofigo* (<sup>223</sup>Ra dihlorīda) pārskatīšanu un ieteica ierobežot to lietošanu, lietojot tās vienīgi pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši divas citas terapijas metastātiska prostatas vēža ārstēšanai (kad prostatas vēzis ir izplatījies uz kauliem) vai kuri nevar lietot citas zāles.

*Xofigo* nedrīkst arī lietot ar zālēm *Zytiga* (abiraterona acetātu) un kortikosteroīdiem prednizonu vai prednizolonu. Tāpat nedrīkst lietot *Xofigo* kopā ar citām sistēmiskām pretvēža terapijām, izņemot terapijas, kas uztur vīrišķos hormonus zemā līmenī (hormonu terapijas). Arī pacientiem, kuriem nav pašreizējai indikācijai atbilstošu simptomu, nedrīkst lietot šīs zāles. Turklāt nav ieteicams lietot *Xofigo* pacientiem, kuriem kaulos ir maz metastāžu, ko dēvē par osteoblastiskām kaulu metastāzēm.

EMA Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) veica *Xofigo* pārskatīšanu, atsaucoties uz klīniskā pētījuma datiem, kas liecina, ka dažiem pacientiem, kuri lietoja *Xofigo* kombinācijā ar *Zytiga* un prednizonu/prednizolonu, varētu būt augstāks priekšlaicīgas nāves un biežāku kaulu lūzumu risks nekā pacientiem, kuri saņēma placebo (zāļu imitāciju) kopā ar *Zytiga* un prednizonu/prednizolonu. Pētījumā iekļāva tikai pacientus bez simptomiem vai pacientus tikai ar viegliem simptomiem, jo *Xofigo* ir apstiprinātas lietošanai simptomātiskiem pacientiem. Turklāt šajā pētījumā lietotā zāļu kombinācija tagad ir kontrindicēta. Pētījumā pacienti, kuri saņēma kombināciju ar *Xofigo*, nomira vidēji par 2,6 mēnešiem agrāk nekā pacienti, kuri saņēma kombināciju ar placebo. Turklāt lūzumi radās 29 % pacientu, kuri saņēma kombināciju ar *Xofigo*, salīdzinot ar 11 % pacientu, kuri saņēma kombināciju ar placebo.

Domājams, ka *Xofigo*, nonākot kaulos, uzkrājas vietās, kur kauls jau ir bojāts, piemēram, osteoporozes vai mikrolūzumu dēļ, un tādējādi paaugstina lūzumu risku. Tomēr par pētījumā novērotajiem iespējamās agrākas nāves iemesliem nav pilnīgas izpratnes. Uzņēmums, kad piedāvā tirgū *Xofigo*, veiks pētījumus, lai sīkāk raksturotu šos notikumus un noskaidrotu to pamatā esošos mehānismus.

EMA Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) apstiprināja PRAC ieteikumus. Eiropas Komisija 2018. gada 28. septembrī izdeva galīgo juridisko lēmumu, kas ir derīgs visā ES.



## Informācija pacientiem

- Prostatas vēža ārstēšanai paredzētās zāles *Xofigo* var paaugstināt kaulu lūzumu risku. Turklāt, lietojot prostatas vēža ārstēšanai *Xofigo* kopā ar pretvēža zālēm *Zytiga* un kortikosteroīdu zālēm (prednizonu vai prednizolonu), iespējams, var paaugstināties nāves risks.
- Jūsu ārsts neizrakstīs prostatas vēža ārstēšanai *Xofigo* lietošanai kopā ar šīm divām zālēm. Tikai pacienti, kuri iepriekš ir saņēmuši vismaz divas cita terapijas, lai ārstētu uz kauliem izplatījušos prostatas vēzi, vai pacienti, kuri nevar lietot citas zāles, drīkstēs lietot *Xofigo* atsevišķi vai kopā ar zālēm, ko dēvē par "lutenizējošo hormonu izdalošajiem hormonu (*LHRH*) analogiem".
- *Xofigo* ir apstiprinātas lietošanai tikai gadījumos, kad vēzis ir izplatījies un izraisa simptomus. Atkarībā no tā, kā vēzis ir izplatījies uz kauliem, ārsts izlems, vai *Xofigo* ir Jums piemērotas zāles.
- Pirms ārstēšanas ar *Xofigo*, tās laikā un pēc tās ārsts pārbaudīs Jūsu kaulu veselības stāvokli. Atkarībā no šo pārbaūžu rezultātiem ārstēšanu ar *Xofigo* var pārtraukt uz laiku vai pavisam un Jūs varat saņemt citu ārstēšanu.
- Pirms ārstēšanas ar *Xofigo* un tās laikā ārsts var dot Jums zāles, kas aizsargā pret kaulu lūzumiem.
- Ja pirms ārstēšanas ar *Xofigo*, tās laikā vai pēc tās Jums rodas jaunas vai neparastas sāpes kaulos vai pietūkums, konsultējieties ar ārstu.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi vai bažas par ārstēšanu, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

## Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- *Xofigo* lietošana ir saistīta ar paaugstinātu kaulu lūzumu risku. Klīniskajā pētījumā, kur pētīja *Xofigo* kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu asimptomātiskiem vai viegli simptomātiskiem pacientiem ar pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi, novēroja iespējamu nāves riska pieaugumu.
- *Xofigo* ir jālieto tikai kā monoterapija vai kombinācijā ar *LHRH* analogu, lai ārstētu metastātisku, pret kastrāciju rezistentu prostatas vēzi (*mCRPC*) ar simptomātiskām metastāzēm kaulos un bez zināmām metastāzēm iekšējos orgānos pieaugušiem pacientiem, kuriem vēzis ir progresējis pēc vismaz divām pirmās rindas sistēmiskām terapijām *mCRPC* ārstēšanai (izņemot *LHRH* analogus) vai kuriem nevar lietot nevienu pieejamo sistēmisko *mCRPC* terapiju.
- *Xofigo* ir kontraindicētas lietošanai kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu. Turklāt *Xofigo* lietošanu nedrīkst uzsākt pirmo 5 dienu laikā pēc pēdējās abiraterona un prednizona/prednizolona devas. Nākamo sistēmisko pretvēža terapiju nedrīkst uzsākt vismaz 30 dienas pēc pēdējās *Xofigo* devas lietošanas.
- Nav ieteicams lietot *Xofigo* pacientiem ar zemu osteoplastisku kaulu metastāžu līmeni un pacientiem ar tikai asimptomātiskām kaulu metastāzēm. Nav ieteicams arī lietot šīs zāles kombinācijā ar sistēmisku pretvēža terapiju, izņemot *LHRH* analogus.
- Viegli simptomātiskiem pacientiem ir rūpīgi jāizvērtē ārstēšanas ieguvumu un riska attiecība, ņemot vērā, ka, lai terapija sniegtu ieguvumu, ir jābūt augstai osteoplastu aktivitātei (sīkāku informāciju skatīt turpmāk).
- Pirms *Xofigo* terapijas uzsākšanas un tās laikā ir jānovērtē pacienta kaulu stāvoklis (piemēram, ar scintigrāfiju, kaulu minerālu blīvuma mērījumiem) un kaulu lūzumu risks (piemēram, osteoporoze, mazāk nekā 6 metastāzes kaulos, zāles, kas pastiprina lūzumu risku, zems ķermeņa masas indekss). Novērošana ir jāturpina vismaz 24 mēnešus.

- Pacientiem ar augstu sākotnējo kaulu lūzuma risku ir rūpīgi jāizvērtē ārstēšanas ieguvumu un riska attiecība.
- Konstatēts, ka vienlaicīga bisfosfonātu vai denosumaba lietošana mazina kaulu lūzumu biežumu ar *Xofigo* ārstētiem pacientiem. Tāpēc pirms *Xofigo* terapijas uzsākšanas vai atsākšanas jāapsver šādi profilaktiskie pasākumi.

Iepriekš sniegtie ieteikumi ir balstīti uz datu izvērtējumu no randomizēta, dubultakla, ar placebo kontrolēta III fāzes pētījuma (ERA-223), kurā novēroja kaulu lūzumu lielāku sastopamību (28,6 % pret 11,4 %), iespējamu mediānās kopējās dzīvildzes saīsināšanos (30,7 mēneši pret 33,3 mēnešiem, HR 1,195, 95 % ticamības intervāls (TI) 0,950–1,505,  $p=0,13$ ) un augstāku radioloģiskās progresēšanas risku ārpus kauliem (HR 1,376 (95 % TI 0,972, 1,948),  $p=0,07$ ) pacientiem, kuri *Xofigo* saņēma kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu ( $n=401$ ), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo kombinācijā ar abiraterona acetātu un prednizonu/prednizolonu ( $n=405$ ). Paaugstinātu kaulu lūzumu risku īpaši konstatēja pacientiem ar osteoporozi anamnēzē un pacientiem ar mazāk nekā 6 metastāzēm kaulos.

Citā randomizētā, dubultaklā, ar placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (*ALSYMPCA*) neizdevās pierādīt, ka *Xofigo* sniedz statistiski nozīmīgu ieguvumu kopējās dzīvildzes pagarināšanā apakšgrupās ar pacientiem, kuriem ir mazāk nekā 6 metastāzes ( $^{223}\text{Ra}$  pret placebo HR 0,901; 95 % TI (0,553–1,466),  $p=0,674$ ) vai kuriem sākotnējais kopējais sārmainās fosfatāzes līmenis (*ALP*) bija  $<220$  V/I (HR 0,823; 95 % TI (0,633–1,068),  $p=0,142$ ), kas liecina, ka šo zāļu efektivitāte varētu būt mazāka pacientiem ar zemu kaulu metastāžu izraisīto osteoplastiskās aktivitātes līmeni.

## Papildu informācija par zālēm

*Xofigo* pašlaik tiek lietotas prostatas vēža (vīriešu reproduktīvās sistēmas dziedera vēža) ārstēšanai pieaugušiem vīriešiem. Tās ir apstiprinātas lietošanai gadījumos, kad medicīniska vai ķīmiska kastrācija (vīrišķo hormonu ražošanas apturēšana, izmantojot zāles vai ķirurģisku iejaukšanos) nav iedarbīga un kad vēzis ir izplatījies uz kauliem un izraisa simptomus, piemēram, sāpes, bet nav zināms, vai vēzis ir izplatījies uz citiem iekšējiem orgāniem.

*Xofigo* tika reģistrētas Eiropas Savienībā 2013. gada novembrī. Plašāka informācija par *Xofigo* pieejama EMA tīmekļa vietnē: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports)

## Vairāk par procedūru

*Xofigo* pārskatīšanu sāka 2017. gada 1. decembrī pēc Eiropas Komisijas lūguma saskaņā ar [Regulas \(EK\) Nr. 726/2004 20. pantu](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32004R0726).

Pārskatīšanu vispirms veica Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja. Kā pagaidu pasākumu, kamēr tiek veikta pārskatīšana, *PRAC* 2018. gada martā ieteica kontrindicēt *Xofigo* lietošanu kopā *Zytiga* un prednizonu/prednizolonu.

*PRAC* galīgie ieteikumi tika pieņemti 2018. gada 12. jūlijā, un pēc tam tos nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), kas ir atbildīga par cilvēkiem paredzēto zāļu jautājumiem un kas pieņēma aģentūras atzinumu. *CHMP* atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kura 2018. gada 28. septembrī izdeva visās ES dalībvalstīs juridiski saistošu galīgo lēmumu.