



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 września 2018 r.
EMA/680161/2018

EMA ogranicza stosowanie leku przeciw rakowi gruczołu krokowego o nazwie Xofigo

Lek ma być stosowany dopiero po dwóch wcześniejszych terapiach bądź w przypadku braku możliwości stosowania innych metod leczenia

W dniu 26 lipca 2018 r. Europejska Agencja Leków zakończyła ponowną ocenę leku przeciwnowotworowego Xofigo (dichlorek radu Ra-223) i zaleciła ograniczenie jego stosowania do pacjentów, którzy otrzymali wcześniej dwie terapie przeciw rakowi gruczołu krokowego z przerzutami (rak gruczołu krokowego, który rozprzestrzenił się do kości) lub nie mogą otrzymywać innego leczenia.

Leku Xofigo nie wolno także stosować z lekiem Zytiga (octan abirateronu) i kortykosteroidami – prednizonem lub prednizolonem. Leku Xofigo nie należy stosować z innymi ogólnoustrojowymi terapiami przeciwnowotworowymi, poza metodami leczenia mającymi na celu utrzymanie obniżonego poziomu męskich hormonów (terapia hormonalna). Zgodnie z obecnymi wskazaniami leku nie należy także stosować u pacjentów z chorobą bezobjawową; ponadto nie zaleca się stosowania leku Xofigo u pacjentów z małą liczbą przerzutów do kości zwanych osteoblastycznymi przerzutami do kości.

Ponownej oceny leku Xofigo dokonał Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) działający w ramach EMA po uzyskaniu danych z badania klinicznego, które wskazywały, że pacjenci otrzymujący lek Xofigo w skojarzeniu z lekiem Zytiga i prednizonem/prednizolonem mogą być zagrożeni wcześniejszym zgonem i występuje u nich więcej złamań niż u osób otrzymujących placebo (leczenie pozorowane) wraz z lekiem Zytiga i prednizonem/prednizolonem. W badaniu uczestniczyli pacjenci z chorobą bezobjawową lub skąpoobjawową, podczas gdy lek Xofigo jest dopuszczony do stosowania jedynie w przypadku pacjentów, u których występują objawy. Ponadto stosowanie kombinacji leków podawanej w ramach tego badania jest obecnie przeciwwskazane. W badaniu pacjenci otrzymujący kombinację z lekiem Xofigo zmarli średnio 2,6 miesiąca wcześniej niż osoby otrzymujące kombinację z placebo. Dodatkowo u 29% pacjentów, którzy otrzymywali kombinację z lekiem Xofigo, wystąpiły złamania, w porównaniu z 11% pacjentów otrzymujących kombinację z placebo.

Uważa się, że lek Xofigo, który jest wychwytywany przez kości, gromadzi się w miejscach, gdzie kość została już uszkodzona (na przykład w wyniku osteoporozy lub mikrozłamań), co zwiększa ryzyko złamania. Przyczyny możliwego wcześniejszego zgonu zaobserwowanego w tym badaniu nie są jednak w pełni zrozumiałe. Firma, która wprowadza lek Xofigo do obrotu będzie musiała przeprowadzić badania w celu dodatkowego scharakteryzowania tych zdarzeń i wyjaśnienia mechanizmów stojących u ich podstaw.



Zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii zostały przyjęte przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) EMA. W dniu 28 września 2018 r. Komisja Europejska wydała ostateczną decyzję prawną obowiązującą w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Xofigo, lek przeciw rakowi gruczołu krokowego, może zwiększać ryzyko wystąpienia złamań. Stosowanie leku Xofigo wraz z lekiem przeciwnowotworowym Zytiga i kortykosteroidami (prednizon lub prednizolon) w leczeniu raka gruczołu krokowego może też zwiększać ryzyko zgonu.
- Lekarz nie będzie stosował leku Xofigo w skojarzeniu z dwoma pozostałymi lekami przeciw rakowi gruczołu krokowego. Ponadto lek Xofigo, stosowany w monoterapii lub z lekami zwanymi „analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)”, będzie podawany jedynie pacjentom, u których zastosowano wcześniej co najmniej dwie terapie przeciw rakowi gruczołu krokowego z przerzutami do kości lub którzy nie mogą otrzymywać innego leczenia.
- Lek Xofigo jest dopuszczony do stosowania jedynie w przypadku gdy przerzuty nowotworu powodują objawy; lekarz zadecyduje, czy lek Xofigo jest odpowiedni dla danego pacjenta na podstawie oceny przerzutów do kości.
- Przed leczeniem, w jego trakcie oraz po leczeniu produktem Xofigo lekarz wykona badania mające na celu ocenę stanu zdrowia kości. W zależności od wyników tych badań konieczne może być przerwanie lub zaprzestanie stosowania leku Xofigo i pacjent może otrzymać leczenie alternatywne.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Xofigo i w trakcie leczenia lekarz może również podać pacjentowi lek chroniący kości przed złamaniami.
- W przypadku wystąpienia nowego lub nietypowego bólu kości lub opuchlizny przed zastosowaniem leku Xofigo, w trakcie jego stosowania lub po zastosowaniu, należy skonsultować się z lekarzem.
- W przypadku jakichkolwiek pytań lub wątpliwości dotyczących leczenia należy je omówić z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla personelu medycznego

- Stosowanie leku Xofigo jest związane ze zwiększonym ryzykiem złamań. W badaniu klinicznym, w którym oceniano lek Xofigo w skojarzeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem u pacjentów z bezobjawowym lub skąpoobjawowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację zaobserwowano także możliwość zwiększonego ryzyka zgonu.
- Lek Xofigo należy stosować wyłącznie w monoterapii lub w skojarzeniu z analogiem LHRH w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornym na kastrację (mCRPC), objawowymi przerzutami do kości i bez stwierdzonych przerzutów do narządów trzewnych, u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej dwóch linii terapii ogólnoustrojowej przeciw mCRPC (innej niż analogi LHRH), lub pacjentów niekwalifikujących się do żadnego dostępnego ogólnoustrojowego leczenia mCRPC.
- Stosowanie leku Xofigo w połączeniu z octanem abirateronu i prednizonem/prednizolonem jest przeciwwskazane. Ponadto nie należy rozpoczynać stosowania leku Xofigo w ciągu pierwszych 5 dni po przyjęciu ostatniej dawki abirateronu i prednizonu/prednizolonu. Nie należy rozpoczynać kolejnego ogólnoustrojowego leczenia przeciwnowotworowego przed upływem co najmniej 30 dni od podania ostatniej dawki leku Xofigo.

- Nie zaleca się stosowania leku Xofigo u pacjentów z małą liczbą osteoblastycznych przerzutów do kości oraz u pacjentów, u których występują jedynie bezobjawowe przerzuty do kości. Nie zaleca się także stosowania tego leku w połączeniu z ogólnoustrojowymi terapiami przeciwnowotworowymi innymi niż analogi LHRH.
- U pacjentów ze skąpoobjawowym rakiem gruczołu krokowego należy uważnie rozważyć korzyści z leczenia w stosunku do ryzyka, mając na uwadze fakt, że do uzyskania korzyści z leczenia wymagana może być wysoka aktywność osteoblastyczna (dodatkowe informacje przedstawiono poniżej).
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Xofigo i w trakcie leczenia należy dokonywać oceny stanu kości (np. metodą scyntygrafii, pomiaru gęstości mineralnej kości) oraz ryzyka złamań (np. osteoporoza, mniej niż 6 przerzutów do kości, lek zwiększający ryzyko złamań, niski wskaźnik masy ciała). Obserwację należy kontynuować przez co najmniej 24 miesiące.
- W przypadku pacjentów z wysokim ryzykiem złamań w momencie oceny wyjściowej należy starannie rozważyć korzyści związane z leczeniem w stosunku do ryzyka.
- Stwierdzono, że częstość występowania złamań u pacjentów otrzymujących lek Xofigo ulega zmniejszeniu w przypadku równoczesnego stosowania bisfosfonianów lub denosumabu. Dlatego przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania leku Xofigo należy wziąć pod uwagę takie środki zapobiegawcze.

Powyższe zalecenia oparte są na ocenie danych z randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania III fazy (badanie ERA-223), która wykazała zwiększoną częstość występowania złamań (28,6% w porównaniu z 11,4%), możliwość zmniejszenia mediany całkowitego czasu przeżycia (30,7 miesiąca w porównaniu z 33,3 miesiąca, HR 1,195, 95% przedział ufności (CI) 0,950-1,505, $p = 0,13$) oraz zwiększone ryzyko progresji radiologicznej innej niż przerzuty do kości (HR 1,376 [95% CI 0,972, 1,948], $p=0,07$) u pacjentów otrzymujących lek Xofigo w skojarzeniu z octanem abirateronu wraz z prednizonem/prednizolonem ($n=401$) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w skojarzeniu octanem abirateronu wraz z prednizonem/prednizolonem ($n=405$). Zwiększone ryzyko złamań stwierdzono w szczególności u pacjentów z osteoporozą w wywiadzie oraz u pacjentów z mniej niż 6 przerzutami do kości.

W innym randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (ALSYMPCA) niemożliwe było wykazanie znamiennej statystycznie korzyści w odniesieniu do całkowitego czasu przeżycia w wyniku leczenia produktem Xofigo w podgrupach pacjentów, u których występowało mniej niż 6 przerzutów (HR dla radu-223 do placebo 0,901; 95% CI [0,553-1,466], $p = 0,674$) lub całkowite stężenie fosfatazy alkalicznej w momencie oceny wyjściowej (ALP) <220 U/l (HR 0,823 95% CI 0,633-1,068, $p = 0,142$), co wskazuje na możliwość zmniejszenia skuteczności u pacjentów z niskim poziomem aktywności osteoblastycznej z przerzutów do kości.

Więcej informacji o leku

Lek Xofigo jest obecnie stosowany w leczeniu dorosłych mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego (gruczoł w męskim układzie rozrodczym). Jest on dopuszczony do stosowania w przypadku nieskuteczności kastracji farmakologicznej lub chirurgicznej (zatrzymanie produkcji hormonów męskich w organizmie przy użyciu leków lub zabiegu chirurgicznego) oraz występowania przerzutów do kości powodujących objawy takie jak ból, bez stwierdzonych przerzutów do innych narządów wewnętrznych.

Lek Xofigo został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej w listopadzie 2013 r. Więcej informacji na temat leku Xofigo znajduje się na stronie internetowej EMA: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports

Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny leku Xofigo wszczęto w dniu 1 grudnia 2017 r. na wniosek Komisji Europejskiej, zgodnie z [art. 20 rozporządzenia \(WE\) nr 726/2004](#).

Ponownej oceny dokonał najpierw Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), który odpowiada za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi. W marcu 2018 r. PRAC zalecił w ramach środków tymczasowych w trakcie prowadzonego przeglądu, aby nie stosować leku Xofigo z lekiem Zytiga i prednizonem/prednizolonem.

Ostateczne zalecenia Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii zostały przyjęte w dniu 12 lipca 2018 r., a następnie przesłane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie dotyczące leków stosowanych u ludzi, który przyjął opinię Agencji. Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która w dniu 28 września 2018 r. wydała ostateczną prawnie wiążącą decyzję mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.