



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. september 2018  
EMA/680161/2018

## Agencija EMA omejuje uporabo zdravila za zdravljenje raka prostate Xofigo

Zdravilo se sme uporabljati samo po dveh predhodnih zdravljenjih ali kadar ni mogoče jemati drugih zdravil

Evropska agencija za zdravila je 26. julija 2018 zaključila pregled zdravila za zdravljenje raka Xofigo ( $[^{223}\text{Ra}]$ radijev klorid) ter priporočila omejitev njegove uporabe na tiste bolnike, ki so se predhodno zdravili z dvema zdraviloma proti metastatskemu raku prostate (raku prostate, ki se je razširil na kosti) ali ki ne morejo prejemati drugih zdravil.

Zdravilo Xofigo se tudi ne sme uporabljati z zdravilom Zytiga (abirateron acetatom) ali kortikosteroidom prednizonom ali prednizolonom. Ne sme se uporabljati z drugimi sistemskimi zdravili za zdravljenje raka, razen z zdravili, ki vzdržujejo znižane ravni moških hormonov (hormonsko zdravljenje). Poleg tega se v skladu s trenutno indikacijo ne sme uporabljati pri bolnikih, ki nimajo simptomov. Prav tako njegova uporaba ni priporočljiva pri bolnikih z majhnim številom kostnih metastaz, imenovanih osteoplastne kostne metastaze.

Pregled zdravila Xofigo je opravil Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri agenciji EMA, potem ko so podatki iz klinične študije pokazali, da pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Xofigo v kombinaciji z zdravilom Zytiga in prednizonom/prednizolonom, lahko obstaja tveganje za prezgodnjo smrt, poleg tega pa se je pri teh bolnikih pojavilo več zlomov kot pri bolnikih, ki so skupaj z zdravilom Zytiga in prednizonom/prednizolonom prejemali placebo (zdravilo brez učinkovine). Študija je vključevala bolnike brez simptomov ali z le blagimi simptomi, zdravilo Xofigo pa je odobreno samo za bolnike s simptomi. Poleg tega je kombinacija, ki so jo uporabljali v študiji, zdaj kontraindicirana. V študiji so bolniki, ki so prejemali kombinacijo z zdravilom Xofigo, umrli povprečno 2,6 meseca prej kot bolniki, ki so prejemali kombinacijo s placebom. Poleg tega so se zlomi pojavili pri 29 % bolnikov, ki so prejemali kombinacijo z zdravilom Xofigo, in 11 % bolnikov, ki so prejemali kombinacijo s placebom.

Domneva se, da se zdravilo Xofigo, ki prehaja v kosti, kopiči na mestih, kjer je kost že poškodovana, na primer zaradi osteoporoze ali mikrozlomov, kar poveča tveganje za zlom. Vzroki za možno prezgodnjo smrt, ki so jo opazili v tej študiji, pa niso popolnoma jasni. Podjetje, ki trži zdravilo Xofigo, bo moralo opraviti študije za nadaljnjo opredelitev teh dogodkov in pojasnitev mehanizmov, na katerih temeljijo.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri agenciji EMA je podprl priporočila odbora PRAC. Evropska komisija je 28. septembra 2018 izdala končni pravno zavezujoči sklep, ki velja v vsej EU.



## Informacije za bolnike

- Zdravilo za zdravljenje raka prostate Xofigo lahko poveča tveganje za pojav zlomov. Jemanje zdravila Xofigo skupaj z zdravilom za zdravljenje raka Zytiga in kortikosteroidnim zdravilom (prednizonom ali prednizolonom) za zdravljenje raka prostate utegne tudi povečati tveganje za smrt.
- Vaš zdravnik ne bo uporabil kombinacije zdravila Xofigo in drugih dveh zdravil za zdravljenje raka prostate. Poleg tega bo zdravilo Xofigo, uporabljeno samostojno ali skupaj z zdravili, imenovanimi analogi gonadolibarina (LHRH), prihranjeno za bolnike, ki so se zdravili že z vsaj dvema zdraviloma za zdravljenje raka prostate, ki se je razširil na kosti, ali ki ne morejo prejemati drugih zdravil.
- Zdravilo Xofigo je odobreno za uporabo samo, kadar rak, ki se širi, povzroča simptome. Odvisno od tega, kako se je rak razširil na kosti, se bo zdravnik odločil, ali je zdravilo Xofigo za vas primerno.
- Pred in med zdravljenjem z zdravilom Xofigo ter po njem bo zdravnik opravil preiskave in preveril zdravstveno stanje vaših kosti. Glede na rezultate teh preiskav bo zdravljenje z zdravilom Xofigo morda začasno ali trajno prekinil in prejeli boste drugo zdravilo.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xofigo in med njim vam bo zdravnik morda dal tudi zdravilo, ki bo ščitilo vaše kosti pred zlomi.
- Če pred ali med zdravljenjem z zdravilom Xofigo ali po njem občutite nove ali nenavadne bolečine v kosteh ali se pri vas pojavi otekanje, se posvetujte z zdravnikom.
- Če imate kakršna koli vprašanja ali pomisleke glede zdravljenja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## Informacije za zdravstvene delavce

- Uporaba zdravila Xofigo je povezana s povečanim tveganjem za zlome. V kliničnem preskušanju zdravila Xofigo v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom pri bolnikih z asimptomatskim ali blago simptomatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate so opazili tudi možno povečano tveganje za smrt.
- Zdravilo Xofigo se sme uporabljati samo kot monoterapija ali v kombinaciji z analogom LHRH za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (mCRPC), simptomatskimi kostnimi metastazami in brez znanih visceralnih metastaz, v napredovanju po vsaj dveh predhodnih vrstah sistemskega zdravljenja mCRPC (poleg analogov LHRH), ali bolnikov, za katere nobeno razpoložljivo sistemsko zdravljenje mCRPC ni primerno.
- Zdravilo Xofigo je kontraindicirano v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom. Poleg tega se zdravljenje z zdravilom Xofigo ne sme začeti prej kot pet dni po zadnjem odmerku abiraterona in prednizona/prednizolona. Nadaljnje sistemsko zdravljenje raka se ne sme začeti prej kot 30 dni po zadnjem odmerku zdravila Xofigo.
- Zdravilo Xofigo ni priporočljivo pri bolnikih z nizko ravno osteoblastnih kostnih metastaz in pri bolnikih s samo asimptomatskimi kostnimi metastazami. Prav tako ni priporočljivo v kombinaciji s sistemskim zdravljenjem raka, razen z analogi LHRH.
- Pri blago simptomatskih bolnikih je treba skrbno oceniti koristi in tveganja zdravljenja, pri čemer je treba upoštevati, da bo zdravljenje verjetno koristno le pri visoki osteoblastni aktivnosti (glejte spodaj za več informacij).

- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Xofigo in med njim je treba opraviti oceno stanja bolnikovih kosti (npr. s scintigrafijo, meritvijo mineralne kostne gostote kosti) in tveganja za zlome (npr. osteoporoza, manj kot šest kostnih metastaz, zdravila, ki povečujejo tveganje za zlom, nizek indeks telesne mase). Bolnika je treba spremljati vsaj 24 mesecev.
- Pri bolnikih z visokim izhodiščnim tveganjem za zlome je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja.
- Ugotovili so, da sočasna uporaba difosfonatov ali denozumaba zmanjšuje pojavnost zlomov pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Xofigo. Zato je treba pred začetkom ali ponovnim nadaljevanjem zdravljenja z zdravilom Xofigo razmisliti o tovrstnih preventivnih ukrepih.

Zgornja priporočila temeljijo na oceni podatkov iz randomiziranega, dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja III. faze (ERA-223), ki je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xofigo v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom (n = 401), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo v kombinaciji z abirateron acetatom in prednizonom/prednizolonom (n = 405), pokazalo povečano pojavnost zlomov (28,6 v primerjavi z 11,4 %), možno zmanjšanje medianega celokupnega preživetja (30,7 meseca v primerjavi s 33,3 meseca, HR 1,195, 95-odstotni interval zaupanja (IZ) 0,950–1,505, p = 0,13) in povečano tveganje za radiološko napredovanje zunaj kosti (HR 1,376 [95-odstotni interval zaupanja 0,972, 1,948], p = 0,07). Povečano tveganje za zlome so odkrili predvsem pri bolnikih z osteoporozo v anamnezi in pri bolnikih z manj kot šestimi kostnimi metastazami.

V drugem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju III. faze (ALSYMPCA) niso mogli dokazati statistično pomembne koristi zdravljenja z zdravilom Xofigo pri celokupnem preživetju v podskupini bolnikov z manj kot šestimi metastazami (HR za [<sup>223</sup>Ra]radij v primerjavi s placebom 0,901; 95-odstotni interval zaupanja [0,553–1,466], p = 0,674) ali skupno alkalno fosfatazo ob izhodišču (ALP) < 220 enot/l (HR 0,823 95-odstotni interval zaupanja 0,633–1,068, p = 0,142), kar kaže, da je učinkovitost pri bolnikih z nizko ravnjo osteoblastne aktivnosti zaradi kostnih metastaz lahko zmanjšana.

---

## **Več o zdravilu**

Zdravilo Xofigo se trenutno uporablja za zdravljenje odraslih moških z rakom prostate (žleze moškega reproduktivnega sistema). Odobreno je za uporabo, kadar kastracija z zdravili ali kirurška kastracija (prekinitvev proizvodnje moških hormonov v telesu z zdravili ali kirurškim posegom) ni učinkovita ter kadar se je rak razširil na kosti in povzroča simptome, kot so bolečine, vendar ni znano, ali se je razširil na druge notranje organe.

Zdravilo Xofigo je bilo v Evropski uniji odobreno novembra 2013. Več informacij o zdravilu Xofigo je na voljo na spletni strani agencije EMA: [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports)

## **Več o postopku**

Pregled zdravila Xofigo se je začel 1. decembra 2017 na zahtevo Evropske komisije v skladu s [členom 20 Uredbe \(ES\) št. 726/2004](#).

Pregled je najprej opravil Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj o zdravilih za uporabo v humani medicini. Marca 2018 je

odbor PRAC kot začasni ukrep med potekom pregleda priporočil kontraindikacijo uporabe zdravila Xofigo skupaj z zdravilom Zytiga in prednizonom/prednizolonom.

Odbor PRAC je 12. julija 2018 sprejel končna priporočila in jih poslal Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), odgovornemu za vprašanja glede zdravil za uporabo v humani medicini, ta pa je nato sprejel končno mnenje agencije. Mnenje odbora CHMP je bilo predloženo Evropski komisiji, ki je 28. septembra 2018 izdala končni pravno zavezujoči sklep, ki velja za vse države članice EU.