



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. september 2018
EMA/680161/2018

EMA begrænser brugen af lægemidlet Xofigo mod prostatakræft

Lægemidlet må kun anvendes, hvis patienten allerede har fået to tidligere behandlinger, eller hvis patienten ikke kan behandles med andre lægemidler

Den 26. juli 2018 afsluttede Det Europæiske Lægemiddelagentur sin gennemgang af kræftlægemidlet Xofigo (radium-223 dichlorid) og anbefalede, at anvendelsen heraf begrænses til patienter, der allerede har fået to tidligere behandlinger for metastatisk prostatakræft (prostatakræft, der har spredt sig til knoglerne), eller som ikke kan behandles med andre lægemidler.

Xofigo må heller ikke anvendes sammen med lægemidlet Zytiga (abirateronacetat) eller kortikosteroiderne prednison og prednisolon. Xofigo bør ikke anvendes sammen med andre systemiske kræftlægemidler (må dog gerne anvendes sammen med lægemidler til vedligeholdelse af et reduceret niveau af mandlige kønshormoner (hormonterapi)). Xofigo bør heller ikke anvendes hos patienter, der ikke har nogen symptomer, i overensstemmelse med den nuværende indikation. Derudover anbefales Xofigo ikke hos patienter, der kun har få såkaldt osteoblastiske knoglemetastaser.

Gennemgangen af Xofigo er udført af EMA's Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), efter at data fra et klinisk studie viste, at patienter, der fik Xofigo i kombination med Zytiga og prednison/prednisolon, kunne risikere at dø før tid og fik flere frakturer end patienter, der fik placebo (ikke-aktivt stof) sammen med Zytiga og prednison/prednisolon. Studiet omfattede patienter med ingen eller kun lette symptomer, mens Xofigo kun er godkendt til patienter med symptomer. Desuden er den kombination, der blev anvendt i studiet, nu kontraindiceret. Det sås i studiet, at patienter, der fik kombinationen med Xofigo, i gennemsnit døde 2,6 måneder tidligere end dem, der fik kombinationen med placebo. Derudover sås frakturer hos 29 % af de patienter, der fik kombinationen med Xofigo, sammenholdt med 11 % af de patienter, der fik kombinationen med placebo.

Det menes, at Xofigo, der optages af knoglerne, ophobes på steder, hvor knoglerne allerede er beskadiget, f.eks. på grund af knogleskørhed eller mikrofrakturer, hvorved risikoen for frakturer øges. Årsagerne til en mulig tidligere død, som sås i studiet, er endnu ikke helt klarlagt. Den virksomhed, der markedsfører Xofigo, skal gennemføre studier for at beskrive disse hændelser nærmere og klarlægge mekanismerne bag dem.

PRAC's anbefalinger blev støttet af EMA's udvalg for lægemidler til mennesker (CHMP). Europa-Kommissionen vedtog en endelig juridisk bindende beslutning med gyldighed i hele EU den 28. september 2018.



Information til patienter

- Lægemidlet Xofigo mod prostatakræft kan øge risikoen for at få knoglebrud. Desuden kan anvendelse af Xofigo sammen med kræftlægemidlet Zytiga og et kortikosteroid (prednison eller prednisolon) til behandling af prostatakræft muligvis øge risikoen for dødsfald.
- Lægen vil ikke anvende Xofigo i kombination med disse to lægemidler ved behandling af prostatakræft. Derudover vil Xofigo anvendt alene eller sammen med såkaldte GnRH-analoger (gonadotropinfrigørende hormon-analoger) være forbeholdt patienter, som har fået mindst to tidligere behandlinger mod prostatakræft, der har spredt sig til knoglerne, eller som ikke kan få andre behandlinger.
- Xofigo må kun anvendes hos patienter, hvis metastaser (sygdomsspredning) giver symptomer. Alt efter, hvordan kræften har spredt sig til knoglerne, vil lægen vurdere, om Xofigo vil være den rigtige behandling for dig.
- Før, under og efter behandling med Xofigo vil lægen ved hjælp af nogle test undersøge dine knoglers helbredstilstand. Alt efter resultaterne af disse test kan behandlingen med Xofigo blive afbrudt eller bragt til ophør, og det kan være, at du skal have en anden behandling.
- Før og under behandlingen med Xofigo kan lægen også give dig et lægemiddel, der beskytter dine knogler mod brud.
- Hvis du oplever nye eller usædvanlige knoglesmerter eller hævelser før, under eller efter behandlingen med Xofigo, skal du kontakte lægen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har spørgsmål eller betænkeligheder vedrørende behandlingen.

Information til sundhedspersoner

- Anvendelse af Xofigo er forbundet med øget risiko for frakturer. En mulig øget risiko for dødsfald sås også i et klinisk studie, der undersøgte Xofigo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon hos patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk kastrationsresistent prostatakræft.
- Xofigo bør kun anvendes som monoterapi eller i kombination med en GnRH-analog til behandling af voksne patienter, der har metastatisk kastrationsresistent prostatakræft (mCRPC) med symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser, hvor der ses sygdomsprogression efter mindst to tidligere linjer systemisk behandling af mCRPC (gælder ikke GnRH-analoger), eller som ikke er egnede til andre tilgængelige systemiske mCRPC-behandlinger.
- Xofigo er kontraindiceret i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon. Derudover bør behandling med Xofigo ikke påbegyndes inden for de første 5 dage efter sidste dosis abirateron og prednison/prednisolon. Efterfølgende systemisk kræftbehandling bør ikke påbegyndes inden for mindst 30 dage efter sidste indgift af Xofigo.
- Xofigo anbefales ikke hos patienter, der kun har få osteoblastiske knoglemetastaser, og hos patienter, der kun har asymptomatiske knoglemetastaser. Xofigo anbefales heller ikke i kombination med systemiske kræftlægemidler, bortset fra GnRH-analoger.
- Hos patienter, der kun har lette symptomer, bør fordelene ved behandlingen vurderes nøje i forhold til risikoen, idet der skal tages hensyn til, at høj osteoblastisk aktivitet sandsynligvis er en forudsætning for, at patienten har gavn af behandlingen (se nedenfor for mere information).

- Før og under behandling med Xofigo skal der foretages en vurdering af patienternes knoglestatus (f.eks. ved scintigrafi, måling af knoglemineraltæthed) og risiko for frakturer (f.eks. osteoporose, mindre end 6 knoglemetastaser, medicin, der øger risikoen for frakturer, lavt BMI). Overvågningen bør fortsætte i mindst 24 måneder.
- Hos patienter med høj risiko for frakturer ved *baseline* skal fordelene ved behandling i forhold til risikoen nøje overvejes.
- Det er påvist, at samtidig anvendelse af bisfosfonater eller denosumab reducerer forekomsten af frakturer hos patienter, der behandles med Xofigo. Derfor bør sådanne forebyggende foranstaltninger træffes før påbegyndelse eller genoptagelse af behandling med Xofigo.

Ovenstående anbefalinger er baseret på en vurdering af data fra et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III-studie (ERA-223), hvor der sås øget forekomst af frakturer (28,6 % vs. 11,4 %), en mulig reduktion i median samlet overlevelse (30,7 måneder vs. 33,3 måneder, HR 1,195, 95 %-konfidensinterval (KI) 0,950-1,505, $p = 0,13$) og en øget risiko for radiologisk progression andre steder end i knoglerne (HR 1,376 [95 %-KI 0,972-1,948], $p = 0,07$) hos patienter, der fik Xofigo i kombination med abirateronacetat plus prednison/prednisolon ($n = 401$), sammenholdt med patienter, der fik placebo i kombination med abirateronacetat plus prednison/prednisolon ($n = 405$). En øget risiko for frakturer sås navnlig hos patienter med osteoporose i anamnesen og patienter med mindre end 6 knoglemetastaser.

I et andet randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III-studie (ALSYMPCA) kunne der ikke påvises en statistisk signifikant fordel ved behandling med Xofigo, hvad angår samlet overlevelse, i en delgruppe af patienter med mindre end 6 metastaser (HR for radium-223 ift. placebo 0,901; 95 %-KI [0,553-1,466], $p = 0,674$) eller total alkalisk fosfatase (ALP) ved *baseline* < 220 E/l (HR 0,823 [95 %-KI 0,633-1,068], $p = 0,142$), hvilket peger på, at effekten kan være nedsat hos patienter med lav osteoblastisk aktivitet fra deres knoglemetastaser.

Yderligere oplysninger om lægemidlet

Xofigo anvendes aktuelt til behandling af voksne mænd med prostatakræft (kræft i blærehalskirtlen). Det er godkendt til brug, når medicinsk eller kirurgisk kastration (standsning af produktionen af mandlige kønshormoner i kroppen enten med lægemidler eller ved operation) ikke virker, og når kræften har spredt sig til knoglerne og giver symptomer såsom smerter, men ikke har spredt sig til andre indre organer.

Xofigo blev godkendt i Den Europæiske Union i november 2013. Der findes yderligere oplysninger om Xofigo på EMA's hjemmeside. [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports)

Yderligere oplysninger om proceduren

Gennemgangen af Xofigo blev indledt den 1. december 2017 på anmodning af Europa-Kommissionen i medfør af [artikel 20 i forordning \(EF\) nr. 726/2004](#).

Gennemgangen blev først foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC), der har ansvar for at vurdere sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker. I marts 2018 anbefalede PRAC, at anvendelse af Xofigo sammen med Zytiga og prednison/prednisolon, som en midlertidig foranstaltning, skulle kontraindiceres, mens gennemgangen blev foretaget.

De endelige anbefalinger fra PRAC blev vedtaget den 12. juli 2018 og derefter fremsendt til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som har ansvar for alle spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets udtalelse. CHMP's udtalelse blev fremsendt til Europa-Kommissionen, som traf en endelig juridisk bindende beslutning med gyldighed i alle EU-medlemsstater den 28. september 2018.