



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. September 2018
EMA/680161/2018

EMA beschränkt die Anwendung des Prostatakrebsarzneimittels Xofigo

Arzneimittel, das erst nach zwei vorherigen Behandlungen oder wenn andere Behandlungen nicht durchgeführt werden können, anzuwenden ist

Am 26. Juli 2018 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur ihre Überprüfung des Krebsarzneimittels Xofigo (Radium-223-Dichlorid) abgeschlossen und empfohlen, seine Anwendung auf Patienten zu beschränken, die zuvor bereits zwei Behandlungen gegen metastasierenden Prostatakrebs (Prostatakrebs, der sich auf die Knochen ausgebreitet hat) erhalten haben oder für die keine anderen Behandlungsoptionen geeignet sind.

Xofigo darf außerdem nicht zusammen mit den Arzneimitteln Zytiga (Abirateronacetat) und dem Kortikosteroid Prednison oder Prednisolon angewendet werden. Xofigo sollte nicht mit anderen systemischen Krebstherapien angewendet werden, ausgenommen sind Behandlungen zur Erhaltung eines reduzierten Spiegels männlicher Hormone (Hormontherapie). Das Arzneimittel sollte in Übereinstimmung mit der aktuellen Indikation auch nicht bei symptomfreien Patienten angewendet werden; außerdem wird die Anwendung nicht bei Patienten mit einer geringen Anzahl sogenannter osteoblastischer Knochenmetastasen empfohlen.

Die Überprüfung von Xofigo wurde vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA durchgeführt, nachdem Daten aus einer klinischen Studie darauf hindeuteten, dass Patienten, denen Xofigo in Kombination mit Zytiga und Prednison/Prednisolon verabreicht wurde, möglicherweise früher starben und mehr Knochenfrakturen hatten als Patienten, die Placebo (eine Scheinbehandlung) in Kombination mit Zytiga und Prednison/Prednisolon erhielten. An der Studie nahmen Patienten ohne oder nur mit leichten Symptomen teil, obwohl Xofigo nur zur Behandlung von Patienten mit Symptomen zugelassen ist. Darüber hinaus ist die in dieser Studie verwendete Kombination nun kontraindiziert. In der Studie starben Patienten, die die Kombination mit Xofigo erhielten, durchschnittlich 2,6 Monate früher als Patienten, die die Kombination mit Placebo erhielten. Darüber hinaus traten bei 29 % der Patienten, die die Xofigo-Kombination erhielten, Knochenbrüche auf, verglichen mit 11 % der Patienten, die die Placebo-Kombination erhielten.

Es wird angenommen, dass Xofigo, das vom Knochen aufgenommen wird, sich verstärkt an Stellen ansammelt, an denen der Knochen bereits geschädigt ist (z. B. durch Osteoporose oder Mikrofrakturen), und dadurch das Risiko von Knochenbrüchen erhöht. Warum es in dieser Studie zu möglicherweise frühzeitigeren Todesfällen kam ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Das



Unternehmen, das Xofigo in den Verkehr bringt, muss Studien durchzuführen, um diese Ereignisse weiter zu charakterisieren und die dahinter stehenden Mechanismen zu klären.

Die Empfehlungen des PRAC wurden vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA gebilligt. Die Europäische Kommission hat am 28. September 2018 einen endgültigen, in der gesamten EU gültigen Rechtsbeschluss erlassen.

Informationen für Patienten

- Das Prostatakrebsarzneimittel Xofigo kann das Risiko von Knochenbrüchen erhöhen. Außerdem erhöht die Gabe von Xofigo in Kombination mit dem Krebsarzneimittel Zytiga und einem Kortikosteroid-enthaltenden Arzneimittel (Prednison oder Prednisolon) zur Behandlung von Prostatakrebs möglicherweise das Sterberisiko.
- Ihr Arzt wird die Kombination aus Xofigo und den beiden anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Prostatakrebs nicht anwenden. Darüber hinaus wird Xofigo als Monotherapie oder in Kombination mit Arzneimitteln, die als LHRH-Analoga („Luteinisierendes-Hormon-freisetzendes-Hormon-Analoga“) bezeichnet werden, Patienten vorbehalten sein, die mindestens zwei vorangegangene Behandlungen wegen Prostatakrebs erhalten haben, der sich auf die Knochen ausgebreitet hat, oder für die keine anderen Behandlungsoptionen in Frage kommen.
- Xofigo darf nur dann angewendet werden, wenn der sich ausbreitende Krebs Symptome verursacht. Je nachdem, wie der Krebs sich auf die Knochen ausgebreitet hat, wird Ihr Arzt entscheiden, ob Xofigo die richtige Behandlung für Sie ist.
- Vor, während und nach der Behandlung mit Xofigo wird Ihr Arzt Untersuchungen durchführen, um den Gesundheitszustand Ihrer Knochen zu überprüfen. In Abhängigkeit von den Ergebnissen dieser Untersuchungen kann die Behandlung mit Xofigo unterbrochen oder abgebrochen werden, und Sie erhalten möglicherweise eine andere Behandlung.
- Vor Beginn und während der Behandlung mit Xofigo verschreibt Ihnen Ihr Arzt möglicherweise auch ein Arzneimittel, um Ihre Knochen vor Brüchen zu schützen.
- Wenn bei Ihnen vor, während oder nach der Behandlung mit Xofigo neue oder ungewöhnliche Knochenschmerzen oder Schwellungen auftreten, sollten Sie Ihren Arzt aufsuchen.
- Wenn Sie Fragen oder Bedenken in Bezug auf Ihre Behandlung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Ihren Apotheker.

Informationen für Angehörige der Heilberufe

- Die Anwendung von Xofigo ist mit einem erhöhten Risiko für Knochenfrakturen verbunden. Außerdem wurde in einer klinischen Studie, in der Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon bei Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom untersucht wurde, ein möglicherweise erhöhtes Sterberisiko festgestellt.
- Xofigo sollte nur als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analoga zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet werden, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

- Xofigo ist in der Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon kontraindiziert. Darüber hinaus sollte die Behandlung mit Xofigo nicht in den ersten 5 Tagen nach der letzten Gabe von Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon begonnen werden. Eine nachfolgende systemische Krebstherapie sollte frühestens 30 Tage nach der letzten Gabe von Xofigo eingeleitet werden.
- Die Behandlung mit Xofigo wird bei Patienten mit einer geringen Menge an osteoblastischen Knochenmetastasen und bei Patienten mit nur asymptomatischen Knochenmetastasen nicht empfohlen. Die Kombination von Xofigo mit systemischen Krebstherapien außer LHRH-Analoga wird ebenfalls nicht empfohlen.
- Bei leicht symptomatischen Patienten ist der Therapienutzen sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen, da wahrscheinlich eine hohe osteoblastische Aktivität erforderlich ist, um einen Therapienutzen zu erzielen (siehe unten für weitere Informationen).
- Vor Beginn und während der Behandlung mit Xofigo sind der Knochenstatus (z. B. mittels Szintigraphie, Knochendichtemessung) sowie das Frakturrisiko des Patienten (z. B. Osteoporose, weniger als 6 Knochenmetastasen, das Frakturrisiko erhöhende Medikation, niedriger Body-Mass-Index) sorgfältig zu bewerten. Die Überwachung sollte während mindestens 24 Monaten fortgesetzt werden.
- Bei Patienten mit bereits hohem Frakturrisiko bei Behandlungsbeginn ist der Therapienutzen sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen.
- Die gleichzeitige Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab verringerte die Häufigkeit von Knochenfrakturen bei mit Xofigo behandelten Patienten. Folglich sollten derartige präventive Maßnahmen in Betracht gezogen werden, bevor eine Behandlung mit Xofigo begonnen oder wieder aufgenommen wird.

Die oben genannten Empfehlungen basieren auf der Analyse von Daten einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (ERA-223), die eine erhöhte Inzidenz von Frakturen (28,6 % vs. 11,4 %), ein möglicherweise reduziertes medianes Gesamtüberleben (30,7 Monate vs. 33,3 Monate; HR: 1,195; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) [0,950–1,505]; p=0,13) und ein erhöhtes Risiko einer radiologischen Nicht-Knochen-Progression (HR: 1,376; 95%-KI [0,972; 1,948]; p=0,07) bei Patienten ergab, die Xofigo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten (n=401), im Vergleich zu Patienten, die Placebo in Kombination mit Abirateronacetat und Prednison/Prednisolon erhielten (n=405). Ein erhöhtes Frakturrisiko wurde insbesondere bei Patienten mit einer Osteoporose-Vorerkrankung sowie bei Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen festgestellt.

In einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (ALSYMPCA) konnte in der Untergruppe der Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen (HR für Radium-223 gegenüber Placebo: 0,901; 95%-KI [0,553–1,466]; p=0,674) oder der Patienten, deren gesamte alkalische Phosphatase (ALP) vor Behandlungsbeginn <220 U/l war (HR: 0,823; 95%-KI [0,633–1,068]; p=0,142) kein statistisch signifikanter Therapienutzen beim Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Bei Patienten mit einem geringen Maß an osteoblastischer Aktivität ihrer Knochenmetastasen könnte die Wirksamkeit daher reduziert sein.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Xofigo wird gegenwärtig angewendet, um erwachsene Männer mit Krebs der Prostata (einer Drüse des männlichen Fortpflanzungssystems) zu behandeln. Seine Anwendung ist zugelassen, wenn eine medizinische oder chirurgische Kastration (medikamentöse oder operative Beendigung der Bildung männlicher Hormone im Körper) nicht funktioniert und wenn sich der Krebs auf die Knochen ausgebreitet hat und Symptome wie z. B. Schmerzen verursacht, aber nicht bekannt ist, dass er sich auf andere innere Organe ausgebreitet hat.

Xofigo wurde im November 2013 in der Europäischen Union zugelassen. Weitere Informationen zu Xofigo stehen auf der Website der EMA zur Verfügung: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/European_public_assessment_reports

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Xofigo wurde am 1. Dezember 2017 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß [Artikel 20 der Verordnung \(EG\) Nr. 726/2004](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zuerst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss. Im März 2018 empfahl der PRAC, die Anwendung von Xofigo zusammen mit Zytiga und Prednison/Prednisolon als vorläufige Maßnahme während der laufenden Überprüfung zu kontraindizieren.

Die endgültigen Empfehlungen des PRAC wurden am 12. Juli 2018 angenommen und an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet. Der CHMP verabschiedete das Gutachten der Agentur. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 28. September 2018 einen endgültigen, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschluss verabschiedete.