



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. september 2018  
EMA/680161/2018

## Euroopa Ravimiamet piirab eesnäärmevähi ravimi Xofigo kasutamist

Ravimit tohib kasutada ainult pärast kaht varasemat ravi või kui teisi ravimeid ei saa kasutada.

26. juulil 2018 lõpetas Euroopa Ravimiamet (EMA) vähiravimi Xofigo (raadium-(<sup>223</sup>Ra)-dikloriid) läbivaatamismenetluse ja soovib piirata ravimi kasutamist, lubades seda kasutada ainult patsientidel, kes on metastaatilise (luudesse levinud) eesnäärmevähi tõttu juba saanud kaht muud ravimit või kes ei saa muid ravimeid kasutada.

Samuti ei tohi Xofigit kasutada koos ravimitega Zytiga (abirateroonatsetaat) ega kortikosteroidide prednisooni või prednisolooniga. Xofigit ei tohi kasutada koos teiste süsteemsete vähiravimitega, v.a ravimitega, mis pärsivad meessuguhormoonide sisaldust (hormoonravi). Vastavalt praegusele näidustusele ei tohi ravimit kasutada ka sümptomiteta patsiendid. Peale selle ei ole Xofigo kasutamine soovitatav patsientidele, kellel on vähe osteoblasteid luumetastaase.

Xofigo teabe vaatas läbi EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee pärast seda, kui kliinilistest uuringutest saadud andmed viitasid, et patsientidel, kes kasutasid Xofigit koos Zytigaga ja prednisooni/prednisolooniga, võib olla suurem varase surma risk ja rohkem luumurde kui Zytigaga ja prednisooni/prednisolooniga pluss platseebot (näiv ravim) kasutanud patsientidel. Uuringus osalesid patsiendid, kellel sümptomid puudusid või olid need kerged, kuigi Xofigo on heaks kiidetud kasutamiseks ainult sümptomitega patsientidel. Peale selle on uuringus kasutatud kombinatsioon praeguseks vastunäidustatud. Xofigoga kombinatsiooni kasutanud patsiendid surid uuringus keskmiselt 2,6 kuud varem kui platseeboga kombinatsiooni kasutanud patsiendid. Peale selle esines luumurde 29%-l Xofigo kombinatsiooni kasutanud patsientidest ja 11%-l platseebo kombinatsiooni kasutanud patsientidest.

Arvatakse, et luukoesse haaratav Xofigo koguneb kohtadesse, kus luukude on juba kahjustunud, näiteks osteoporootilistesse (luukoe hõrenemisega) või mikromõradega piirkondadesse, mis suurendab luumurruriski. Uuringus täheldatud enneaegse surma põhjused jäävad siiski ebaselgeks. Xofigo turustaja peab korraldama uuringud, et neid sündmusi täiendavalt iseloomustada ja selgitada põhjustavaid mehhanisme.

EMA inimravimite komitee toetab ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi. Euroopa Komisjon tegi kogu Euroopa Liidus kehtiva õiguslikult siduva lõpliku otsuse 28. septembril 2018.



## Teave patsientidele

- Eesnäärmevähi ravim Xofigo võib suurendada luumurruriski. Xofigo kasutamine eesnäärmevähi raviks koos vähiravimiga Zytiga ja kortikosteroidiga (prednisoon või prednisoloon) võib suurendada ka surmariski.
- Teie arst ei määra teie eesnäärmevähi raviks Xofigo kombinatsiooni nimetatud kahe ravimiga. Peale selle tohib Xofigot ainuravimina või kombinatsioonis luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (LHRH) analoogidega kasutada ainult patsiendid, kes on luumetastaasidega eesnäärmevähi raviks juba saanud vähemalt kaht muud ravimit või kes ei saa teisi ravimeid kasutada.
- Xofigo on heaks kiidetud kasutamiseks ainult siis, kui metastaasidega vähk põhjustab sümptomeid. Teie arst otsustab vähi luumetastaaside põhjal, kas Xofigo teile sobib.
- Xofigo-ravi eel, ajal ja järel teeb arst luukoe seisundi kontrollimise uuringuid. Sõltuvalt nende uuringute tulemustest võib arst otsustada ravi Xofigoga katkestada või lõpetada ja määrata teile muu ravi.
- Xofigo-ravi eel ja ajal võib arst teile anda ka ravimeid, mis takistavad luumurdude tekkimist.
- Kui teil esineb Xofigo-ravi eel, ajal või järel uus või ebatavaline luuvalu või turse, peate sellest rääkima oma arstile.
- Kui teil on raviga seoses küsimusi või probleeme, rääkige oma arsti või apteekriga.

## Teave tervishoiutöötajatele

- Xofigo kasutamist seostatakse luumurruriski suurenemisega. Uuringutes, milles kastreerimisresistentse eesnäärmevähiga asümptomaatilistel või kergeste sümptomitega patsientidel uuriti Xofigo ja abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooni kombinatsiooni, täheldati ka võimalikku surmariski suurenemist.
- Ravimit Xofigo tohib kasutada üksnes monoteerapiana või kombinatsioonis LHRH analoogiga nende kastreerimisresistentse metastaatilise eesnäärmevähiga täiskasvanud patsientide ravis, kellel on sümptomaatilised luumetastaasid ja teadaolevalt puuduvad vistseraalsed metastaasid, kui haigus on süvenenud pärast ravi vähemalt kahe kastreerimisresistentse metastaatilise eesnäärmevähi süsteemse ravimiga (v.a LHRH analoogid) või kellele ei sobi kastreerimisresistentse metastaatilise eesnäärmevähi muu olemasolev süsteemne ravi.
- Xofigo kombinatsioon abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga on vastunäidustatud. Xofigo-ravi ei tohi alustada 5 päeva jooksul alates abiraterooni ja prednisooni/prednisolooni viimasest annusest. Edasist süsteemset vähiravi ei tohi alustada enne vähemalt 30 päeva möödumisest Xofigo viimasest manustamisest.
- Xofigo kasutamist ei soovitata väheste osteoblastsete luumetastaasidega või asümptomaatiliste luumetastaasidega patsientidele. Samuti ei soovitata ravimit kasutada kombinatsioonis muude süsteemsete vähiravimitega peale LHRH analoogide.
- Väheste sümptomitega patsientidel peab ravi kasulikkust hoolikalt võrdlema riskidega, sest ravi kasulikkuseks on tõenäoliselt vaja suure osteoblastse aktiivsusega kollete olemasolu (lisateave on allpool).
- Xofigo-ravi eel ja ajal peab hindama patsiendi luude seisundit (nt stsintigraafia ja luukoe mineraaltiheduse mõõtmise abil) ja luumurruriski (nt osteoporoosi olemasolu, vähem kui

6 luumetastaasi esinemine, luumurruriski suurendavate ravimite kasutamine, väike kehamassiindeks). Patsienti peab jälgima vähemalt 24 kuud.

- Suure luumurruriskiga patsientidel võrrelge hoolikalt ravi kasulikkust ja riske.
- On leitud, et bisfosfonaatide või denosumaabi samaaegne kasutamine vähendab Xofigoga ravitavatel patsientidel luumurdude esinemissagedust. Xofigo-ravi eel või jätkamisel peab seega kaaluma selliste ennetusmeetmete võtmist.

Eespool esitatud soovitude aluseks on andmete analüüs, mis on saadud randomiseeritud topeltpimedast platseebokontrolliga III faasi uuringust (ERA-223), milles tõendati, et patsientidel, kes kasutasid Xofigot kombinatsioonis abirateroonatsetaadi ja prednisooni/prednisolooniga (n = 401) oli suurem luumurdude esinemissagedus (28,6% vs 11,4%), üldise elulemuse mediaani võimalik vähenemine (30,7 kuud vs 33,3 kuud, riskitiheduste suhe (HR) 1,195 (95% usaldusvahemik 0,950...1,505), p = 0,13) ja radioloogilise luukoehälise progressiooni riski suurenemine (HR 1,376 (95% usaldusvahemik 0,972...1,948), p = 0,07) võrreldes platseebo ja abirateroonatsetaadi pluss prednisooni/prednisolooni kombinatsiooni kasutanud patsientidega (n = 405). Luumurruriski suurenemist täheldati eelkõige patsientidel, kellel oli anamneesis osteoporoos või vähem kui 6 luumetastaasi.

Teises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (ALSYMPCA) ei tõendatud Xofigo-raviga statistiliselt olulist üldist elulemuse eelist patsientide alarühmades, kellel oli vähem kui 6 metastaasi (<sup>223</sup>Ra ja platseebo HR 0,901; 95% usaldusvahemik 0,553...1,466, p = 0,674) või kellel oli uuringu alguses alkaalse fosfataasi (ALP) koguaktiivsus <220 U/l (HR 0,823; 95% usaldusvahemik 0,633...1,068, p = 0,142), mis viitab, et efektiivsus võib olla väiksem väikese osteoblastse aktiivsusega luumetastaaside korral.

---

## Ravimi lisateave

Praegu kasutatakse Xofigot eesnäärmevähiga täiskasvanud meeste raviks. Eesnääre on meeste reproduktiivsüsteemi nääre. Xofigo on heaks kiidetud kasutamiseks siis, kui meditsiiniline või kirurgiline kastreerimine (meessuguhormoonide tootmise peatamine organismis ravimite või operatsiooni abil) ei toimi ning kui vähk on luumetastaasidega ja põhjustab sümptomeid (nt valu), kuid ei ole ei ole teada, et vähk oleks metastaasidega (levinud organismis ka mujale).

Xofigo Euroopa Liidu müügiluba anti novembris 2013. Lisateave Xofigo kohta on Euroopa Raviameti veebilehel. [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports)

## Menetluse lisateave

Xofigo ravimiteabe läbivaatamist alustati 1. detsembril 2017 Euroopa Komisjoni nõudel [määruse \(EÜ\) nr 726/2004 artikli 20](#) alusel.

Ravimiteabe vaatas kõigepealt läbi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse riskihindamise komitee. 2018. aasta märtsis soovitas komitee läbivaatamismenetluse toimumise ajal esialgse meetmena kehtestada vastunäidustusena Xofigo ja Zytiga ja prednisooni/prednisolooni kombinatsiooni kasutamise.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee lõplikud soovitused võeti vastu 12. juulil 2018 ning saadeti seejärel inimravimite komiteele, kes vastutab inimravimitega seotud küsimuste eest ja kes võttis vastu EMA arvamuse. Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile, kes tegi

28. septembril 2018 lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mida kohaldatakse kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides.