



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. syyskuuta 2018
EMA/680161/2018

EMA rajoittaa eturauhassyövän hoitoon tarkoitettun Xofigo-valmisteen käyttöä

Lääkettä tulisi käyttää vasta kahden aiemman hoidon jälkeen tai kun muita hoitoja ei voida käyttää

Euroopan lääkevirasto (EMA) saattoi 26. heinäkuuta 2018 päätökseen syöpälääke Xofigoa (radium-223-dikloridi) koskevan arvioinnin ja suositteli sen käytön rajaamista potilaisiin, jotka ovat jo saaneet kahta aiempaa hoitoa etäpesäkkeiseen eturauhassyöpään (eturauhassyöpään, joka on levinnyt luustoon) tai joita ei voi hoitaa muilla hoidoilla.

Xofigoa ei saa myöskään käyttää Zytiga-valmisteen (abirateroniasetaatin) ja kortikosteroidien prednisonin tai prednisolonin kanssa. Xofigoa ei pidä käyttää muiden systeemisten syöpähoitojen kanssa, lukuun ottamatta hoitoja, joilla ylläpidetään mieshormonien alhaista tasoa (hormonihoito). Lääkettä ei saa myöskään antaa oireettomille potilaille nykyisen käyttöaiheen mukaisesti; Xofigon käyttöä ei myöskään suositella sellaisten potilaiden hoitoon, joilla vähäinen määrä osteoblastisia luustometastaaseja.

EMAn lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi Xofigoa sen jälkeen, kun kliinisten tutkimusten tiedoista saatiin viitteitä siitä, että Xofigoa yhdessä Zytigan ja prednisonin/prednisolonin kanssa saaneilla potilailla voi olla varhaisen kuoleman riski ja enemmän murtumia kuin lumelääkettä (näennäishoitoa) yhdessä Zytigan ja prednisonin/prednisolonin kanssa saaneilla potilailla. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joilla oli vain lieviä oireita tai ei lainkaan oireita. Xofigo on hyväksytty ainoastaan oireisille potilaille. Lisäksi tässä tutkimuksessa käytetyn yhdistelmän käyttö on nykyään vasta-aiheista. Tutkimuksessa kyseistä yhdistelmää Xofigon kanssa saaneet potilaat kuolivat keskimäärin 2,6 kuukautta aiemmin kuin potilaat, jotka saivat yhdistelmää lumelääkkeen kanssa. Lisäksi 29 prosentilla Xofigo-yhdistelmää saaneista potilaista oli murtumia, kun taas vastaava osuus lumelääkeyhdistelmää saaneista potilaista oli 11 prosenttia.

Xofigon ajatellaan kerääntyvän luissa alueille, joissa luu on jo valmiiksi vaurioitunut, esimerkiksi osteoporoosin ja/tai mikromurtumien takia, lisäten luunmurtuman riskiä. Tässä tutkimuksessa havaitun mahdollisen varhaisemman kuoleman syyt jäivät epäselviksi. Xofigoa markkinoivan yhtiön on tehtävä lisätutkimuksia näiden tapahtumien ja niiden taustalla olevien mekanismien selvittämiseksi tarkemmin.

EMAn lääkevalmistekomitea (CHMP) vahvisti PRAC:n suositukset. Euroopan komissio teki asiasta laillisesti sitovan ja kaikkialla EU:ssa voimassa olevan päätöksen 28. syyskuuta 2018.



Tietoa potilaille

- Eturauhassyöpään tarkoitettu lääke Xofigo voi lisätä murtumariskiä. Xofigon ja syöpälääke Zytigan käyttö yhdessä kortikosteroidilääkkeen (prednisonin tai prednisolonin) kanssa eturauhassyövän hoidossa voi mahdollisesti myös lisätä kuoleman riskiä.
- Lääkärisi ei määrää Xofigon ja kahden muun mainitun lääkkeen yhdistelmää eturauhassyövän hoidossa. Lisäksi Xofigoa yksinään tai yhdessä "luteinisoivan hormonin vapauttajahormonin (LHRH) analogi" -nimisten lääkkeiden kanssa annetaan vain potilaille, jotka ovat saaneet kahta aiempaa hoitoa luustoon levinneeseen eturauhassyöpään tai jotka eivät voi saada muita hoitoja.
- Xofigon käyttö on hyväksytty vain silloin, kun leviävä syöpä aiheuttaa oireita; lääkärisi päättää sen mukaan, miten syöpä on levinnyt luustoon, sopiiko Xofigo-hoito sinulle.
- Ennen Xofigo-hoitoa, sen aikana sekä sen jälkeen lääkäri tekee tutkimuksia luuston terveydentilan tarkistamiseksi. Näiden tutkimusten tulosten mukaan Xofigo-hoito saatetaan keskeyttää tai lopettaa, ja sinulle saatetaan antaa jotain muuta hoitoa.
- Ennen Xofigo-hoidon aloittamista ja sen aikana lääkäri saattaa myös antaa lääkettä, joka suojaa luustoa murtumilta.
- Jos sinulla on uusia tai epätavallisia luukipuja tai turvotusta ennen Xofigo-hoitoa, sen aikana tai sen jälkeen, ota yhteys lääkäriin.
- Jos sinulla on kysyttävää hoidostasi, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Xofigon käyttöön liittyy suurentunut murtumariski. Myös mahdollinen kuolemantapausten lisääntynyt riski havaittiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin Xofigo-valmistetta yhdistettynä abirateroniasetaattiin ja prednisoniin/prednisoloniin potilailla, joilla oli oireeton tai vähäoireinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä.
- Xofigoa tulee käyttää vain monoterapiana tai yhdessä LHRH-analogin kanssa sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on metastaattinen kastroatioresistentti eturauhassyöpä ja oireilevia luustometastaaseja eikä tiedossa olevia viskeraalisia metastaaseja, taudin progressiossa vähintään kahden aiemman metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän systeemisen hoitolinjan (muiden kuin LHRH-analogien) jälkeen, tai joita ei voida hoitaa muilla systeemisillä metastaattisen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidoilla.
- Xofigon käyttö yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin kanssa on vasta-aiheista. Xofigo-hoitoa ei saa myöskään aloittaa ensimmäiseen viiteen päivään viimeisen abirateroni- ja prednisoni/prednisoloni-annoksen jälkeen. Myöhempää systeemistä syöpähoitoa ei saa aloittaa vähintään 30 päivään Xofigon viimeisen annon jälkeen.
- Xofigoa ei suositella potilaille, joilla on vähäinen määrä osteoblastisia luustometastaaseja tai joilla on vain oireettomia luumetastaaseja. Sitä ei myöskään suositella yhdistelmähoitona muiden systeemisten syöpähoitojen kuin LHRH-analogien kanssa.
- Vähäoireisille potilaille hoidon hyöty tulee arvioida tarkoin riskien suhteen ottaen huomioon, että hyödyn saamiseksi tarvitaan todennäköisesti vilkasta osteoblastien toimintaa (ks. lisätiedot jäljempänä).
- Ennen Xofigo-hoidon aloittamista ja sen aikana on tarkistettava luuston tila (esim. gammakuvauksella tai luuntiheyden mittauksella) ja murtumariski (esim. osteoporoosi, vähemmän

kuin kuusi luustometastaasia, murtumariskiä lisäävä lääkitys, pieni painoindeksi). Seuranta on jatkettava vähintään 24 kuukautta.

- Jos potilaan lähtötilanteen murtumariski on suuri, hoidon hyöty tulee arvioida tarkoin suhteessa riskeihin.
- Bisfosfonaattien tai denosumabin samanaikaisen käytön on havaittu vähentävän murtumien esiintyvyyttä Xofigo-hoitoa saavilla potilailla. Siksi tällaisia ehkäiseviä toimia on harkittava ennen Xofigo-hoidon aloittamista tai ennen hoidon jatkamista.

Edellä mainitut suositukset perustuvat satunnaistetun, kaksoissokkoutetun ja lumelääkekontrolloidun faasin III tutkimuksen (ERA-223) tietoihin, jotka osoittivat murtumien ilmaantuvuuden lisääntyneen (28,6 % vs. 11,4 %), kokonaiselossaoloajan mediaanin mahdollisesti laskeneen (30,7 kuukautta vs. 33,3 kuukautta, kun hoidon riskisuhde (HR) oli 1,195 ja 95 %:n luottamusväli (CI) 0,950–1,505, $p = 0,13$) sekä muualla kuin luustossa tapahtuneen radiologisen progression lisääntyneen (HR 1,376 [95 %:n CI 0,972, 1,948], $p = 0,07$) potilailla, jotka saivat Xofigoa yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin kanssa ($n = 401$) verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä abirateroniasetaatin ja prednisonin/prednisolonin kanssa ($n = 405$). Lisääntynyt murtumien riski havaittiin etenkin potilailla, joilla oli ollut osteoporoosi, sekä potilailla, joilla oli alle kuusi luustometastaasia.

Toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (ALSYMPCA) Xofigo-hoidon ei voitu osoittaa antavan tilastollisesti merkitsevää kokonaiselossaoloajan hyötyä niiden potilaiden alaryhmissä, joilla oli alle kuusi metastaasia (hoidon riskisuhde (HR) radium-223:lle lumelääkkeeseen verrattuna oli 0,901; 95 %:n luottamusväli (CI) [0,553–1,466], $p = 0,674$) tai lähtötilanteen alkalisen fosfataasin (ALP) kokonaismäärä < 220 U/l (HR 0,823, 95 %:n CI 0,633–1,068, $p = 0,142$). Tämä osoitti, että teho voi olla heikentynyt potilailla, joiden luustometastaasien osteoblastinen aktiivisuus on vähäistä.

Lisätietoa lääkevalmisteesta

Xofigoa käytetään tällä hetkellä aikuisilla miehillä eturauhasen (miesten lisääntymisjärjestelmän rauhasen) syövän hoitoon. Se on hyväksytty käytettäväksi silloin, kun lääkkeellinen tai kirurginen kastaatio (elimistön mieshormonien tuotannon lopettaminen lääkkeillä tai leikkauksella) ei tehoa ja kun syöpä on levinnyt luustoon aiheuttaen oireita, kuten kipua, mutta sen ei tiedetä levinneen muualle sisäelimiin.

Xofigo hyväksyttiin käyttöön Euroopan unionissa marraskuussa 2013. Lisätietoja Xofigosta on EMAn verkkosivustolla ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports

Lisätietoa menettelystä

Xofigon arviointi aloitettiin 1. joulukuuta 2017 Euroopan komission pyynnöstä [asetuksen \(EY\) N:o 726/2004 20 artiklan](#) nojalla.

Arvioinnin teki ensiksi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC suositteli väliaikaisena toimenpiteenä maaliskuussa 2018, että Xofigon käyttäminen yhdessä Zytigan ja prednisonin/prednisolonin kanssa on vasta-aiheista.

PRAC:n lopulliset suositukset annettiin 12. heinäkuuta 2018 ja lähetettiin lääkevalmistekomitealle (CHMP), joka vastaa ihmisten käyttöön tarkoitettuja lääkkeitä koskevista kysymyksistä. Komitea antoi viraston lausunnon. Lääkevalmistekomitean lausunto toimitettiin Euroopan komissiolle, joka teki asiasta laillisesti sitovan ja kaikkiin EU:n jäsenvaltioihin sovellettavan lopullisen päätöksen 28. syyskuuta 2018.