



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 september 2018  
EMA/680161/2018

## EMA beperkt gebruik van prostaatkankergeneesmiddel Xofigo

Geneesmiddel alleen te gebruiken na twee eerdere behandelingen of wanneer andere behandelingen niet mogelijk zijn

Op 26 juli 2018 heeft het Europees Geneesmiddelenbureau zijn beoordeling van het kankergeneesmiddel Xofigo (radium-223-dichloride) afgerond en de aanbeveling gedaan het gebruik ervan te beperken tot patiënten die twee eerdere behandelingen voor gemetastaseerde prostaatkanker (prostaatkanker die is uitgezaaid naar de botten) hebben ondergaan of aan wie geen andere behandelingen kunnen worden toegediend.

Xofigo mag ook niet worden gebruikt in combinatie met de geneesmiddelen Zytiga (abirateronacetaat) en het corticosteroid prednison of prednisolon. Xofigo mag niet worden gebruikt in combinatie met andere systemische kankertherapieën, behalve behandelingen bedoeld om de concentratie mannelijke hormonen laag te houden (hormoontherapie). Het geneesmiddel mag ook niet worden gebruikt bij patiënten die geen symptomen hebben, overeenkomstig de huidige indicatie; daarnaast wordt het gebruik van Xofigo niet aanbevolen bij patiënten met een laag aantal osteoblastische botmetastasen.

De beoordeling van Xofigo werd uitgevoerd door het Raadgevend Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van EMA nadat gegevens van een klinisch onderzoek hadden uitgewezen dat patiënten die Xofigo toegediend kregen in combinatie met Zytiga en prednison/prednisolon, mogelijk het risico liepen eerder te overlijden en meer fracturen hadden dan patiënten die placebo (een schijnbehandeling) met Zytiga en prednison/prednisolon kregen. Bij het onderzoek waren patiënten betrokken die geen of slechts lichte symptomen hadden, terwijl Xofigo alleen is goedgekeurd voor patiënten met symptomen. Bovendien is de combinatie die in dit onderzoek werd gebruikt, nu gecontra-indiceerd. In het onderzoek overleden patiënten die de combinatie met Xofigo toegediend kregen, gemiddeld 2,6 maanden eerder dan patiënten die de combinatie met placebo kregen. Daarnaast traden bij 29% van de patiënten die de combinatie met Xofigo gebruikten fracturen op, tegenover 11% van de patiënten die de combinatie met placebo kregen.

Men vermoedt dat Xofigo, dat door het bot wordt opgenomen, zich ophoopt op plaatsen waar het bot al beschadigd is, bijvoorbeeld door osteoporose of microfracturen, waardoor het risico op fractuur groter wordt. De oorzaken van het mogelijk eerdere overlijden dat in dit onderzoek werd waargenomen, zijn niet helemaal duidelijk. De firma die Xofigo in de handel brengt, zal onderzoek moeten verrichten om deze voorvallen verder te karakteriseren en de achterliggende mechanismen te verklaren.



De aanbevelingen van het PRAC werden gesteund door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA. Op 28 september 2018 nam de Europese Commissie een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit.

### **Informatie voor patiënten**

- Het geneesmiddel tegen prostaatkanker Xofigo kan het risico op fracturen verhogen. Bovendien verhoogt het gebruik van Xofigo samen met het kankergeneesmiddel Zytiga en een corticosteroidgeneesmiddel (prednison of prednisolon) voor prostaatkanker mogelijk het risico op overlijden.
- Uw arts zal de combinatie van Xofigo met de andere twee geneesmiddelen tegen prostaatkanker niet gebruiken. Bovendien zal Xofigo, als monotherapie of in combinatie met geneesmiddelen genaamd 'luteïniserende hormoon-releasing hormoonanalogen (LHRH-analogen)', worden voorbehouden aan patiënten die ten minste twee eerdere behandelingen hebben ondergaan voor prostaatkanker die is uitgezaaid naar de botten of aan wie geen andere behandelingen kunnen worden toegediend.
- Xofigo is alleen goedgekeurd voor gebruik wanneer de uitzaaiende kanker symptomen veroorzaakt; afhankelijk van de manier waarop de kanker naar de botten is uitgezaaid, zal uw arts besluiten of Xofigo de juiste behandeling voor u is.
- Vóór, tijdens en na de behandeling met Xofigo zal uw arts tests uitvoeren om de gezondheidstoestand van uw botten te controleren. Afhankelijk van de resultaten van deze tests kan de behandeling met Xofigo worden onderbroken of stopgezet en kan een alternatieve behandeling aan u worden toegediend.
- Vóór en tijdens de behandeling met Xofigo kan uw arts u ook een geneesmiddel toedienen om uw botten te beschermen tegen fracturen.
- Raadpleeg uw arts als u vóór, tijdens of na uw behandeling met Xofigo last hebt van nieuwe of ongewone botpijn of zwelling.
- Neem contact op met uw arts of apotheker als u vragen hebt of zich ongerust maakt over uw behandeling.

### **Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

- Het gebruik van Xofigo wordt geassocieerd met een verhoogd risico op fracturen. Er werd ook een mogelijk verhoogd risico op overlijden waargenomen in een klinisch onderzoek waarin Xofigo in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon werd onderzocht bij patiënten met asymptomatische of licht symptomatische castratieresistente prostaatkanker.
- Xofigo mag alleen als monotherapie of in combinatie met een LHRH-analoog worden gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerde castratieresistente prostaatkanker (mCRPC), symptomatische botmetastasen en geen bekende viscerale metastasen, die in progressie zijn na ten minste twee voorgaande systemische kuren voor mCRPC (anders dan LHRH-analogen) of die niet in aanmerking komen voor eventueel beschikbare systemische mCRPC-behandeling.
- Xofigo is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon. Daarnaast mag Xofigo niet worden gestart tijdens de eerste vijf dagen na de laatste dosis abirateron en prednison/prednisolon. De daaropvolgende systemische kankerbehandeling mag ten minste 30 dagen na de laatste toediening van Xofigo pas worden geïnitieerd.

- Xofigo wordt niet aanbevolen bij patiënten met een laag aantal osteoblastische botmetastasen en bij patiënten met alleen asymptomatische botmetastasen. Het wordt ook niet aanbevolen in combinatie met andere systemische kankertherapieën anders dan LHRH-analogen.
- Bij licht symptomatische patiënten moet het voordeel van de behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's ervan aangezien waarschijnlijk een sterke osteoblastenactiviteit nodig is om een behandelvoordeel te behalen (zie hieronder voor meer informatie).
- Vóór en tijdens de behandeling met Xofigo dient een beoordeling van de botstatus van de patiënt (bijvoorbeeld door middel van scintigrafie, meting van de botmineraaldichtheid) en van het risico op fractuur (bijvoorbeeld osteoporose, minder dan zes botmetastasen, medicatie die leidt tot een hoger risico op fractuur, lage BMI) te worden uitgevoerd. De controle moet ten minste 24 maanden worden voortgezet.
- Bij patiënten met een hoog uitgangrisico op fractuur moet het voordeel van de behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's.
- Gelijktijdig gebruik van bifosfonaten of denosumab bleek de incidentie van fracturen te verminderen bij patiënten die met Xofigo werden behandeld. Daarom moeten dergelijke preventieve maatregelen worden overwogen voordat de behandeling met Xofigo wordt gestart of hervat.

De bovenstaande aanbevelingen zijn gebaseerd op de beoordeling van gegevens van een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek (ERA-223), die wezen op een verhoogde incidentie van fracturen (28,6% ten opzichte van 11,4%), een mogelijke verlaging van de mediane totale overleving (30,7 maanden ten opzichte van 33,3 maanden, HR 1,195, 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,950 - 1,505,  $p=0,13$ ) en een verhoogd risico op radiologische progressie buiten het bot (HR 1,376 [95% BI 0,972, 1,948],  $p=0,07$ ) onder patiënten die Xofigo toegediend kregen in combinatie met abirateronacetaat plus prednison/prednisolon ( $n=401$ ) ten opzichte van patiënten die placebo kregen in combinatie met abirateronacetaat plus prednison/prednisolon ( $n=405$ ). Er werd vooral een verhoogd risico op fractuur vastgesteld bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan zes botmetastasen.

In een ander gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase III-onderzoek (ALSYMPCA) kon geen statistisch significant totaal overlevingsvoordeel van de behandeling met Xofigo worden aangetoond in de subgroepen van patiënten met minder dan zes botmetastasen (HR voor radium-223 tot placebo 0,901; 95% BI [0,553 - 1,466],  $p=0,674$ ) of een totale alkalische fosfatase (ALP) bij baseline  $<220$  U/L (HR 0,823 95% BI 0,633 - 1,068,  $p=0,142$ ), wat erop wijst dat de werkzaamheid bij patiënten met een lage osteoblastenactiviteit van hun botmetastasen mogelijk wordt verminderd.

---

### Meer over het geneesmiddel

Xofigo wordt momenteel gebruikt voor de behandeling van volwassen mannen met kanker van de prostaat (een klier van het mannelijke voortplantingssysteem). Het is goedgekeurd voor gebruik wanneer medische of chirurgische castratie (stopzetten van de productie van mannelijke hormonen in het lichaam door middel van geneesmiddelen of een chirurgische ingreep) niet werkt, en wanneer de kanker is uitgezaaid naar de botten en symptomen zoals pijn veroorzaakt, maar voor zover bekend niet is uitgezaaid naar andere inwendige organen.

Xofigo werd in november 2013 in de Europese Unie goedgekeurd. Meer informatie over Xofigo is beschikbaar op de website van het EMA. [ema.europa.eu/Find\\_medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports)

### **Meer over de procedure**

De beoordeling van Xofigo werd op 1 december 2017 op verzoek van de Europese Commissie in gang gezet krachtens [artikel 20 van Verordening \(EG\) nr. 726/2004](#).

De beoordeling werd eerst uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Terwijl de beoordeling gaande was, deed het PRAC in maart 2018, als tussentijdse maatregel de aanbeveling om het gebruik van Xofigo in combinatie met Zytiga en prednison/prednisolon te contra-indiceren.

De definitieve aanbevelingen van het PRAC werden op 12 juli 2018 vastgesteld en vervolgens toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP stelde het advies van het Geneesmiddelenbureau vast. Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 28 september 2018 een definitief juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.