



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 september 2018
EMA/680161/2018

EMA begränsar användningen av prostatacancerläkemedlet Xofigo

Läkemedlet ska endast användas efter två tidigare behandlingar eller när andra behandlingar inte kan tas

Den 26 juli 2018 slutförde Europeiska läkemedelsmyndigheten sin granskning av cancerläkemedlet Xofigo (radium-223-diklorid) och rekommenderade att dess användning begränsas till patienter som har fått två tidigare behandlingar för metastaserad prostatacancer (prostatacancer som har spridit sig till skelettet) eller som inte kan få andra behandlingar.

Xofigo får heller inte användas tillsammans med läkemedlen Zytiga (abirateronacetat) och kortikosteroiden prednison eller prednisolon. Xofigo ska inte användas tillsammans med andra systemiska cancerbehandlingar, med undantag för behandlingar som upprätthåller sänkta nivåer av manliga könshormoner (hormonterapi). Läkemedlet ska heller inte ges till symtomfria patienter, i överensstämmelse med aktuell indikation. Dessutom rekommenderas inte användning av Xofigo till patienter med ett lågt antal skelettmetastaser som kallas osteoblastiska skelettmetastaser.

Granskningen av Xofigo utfördes av EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) efter att data från en klinisk studie visade att patienter som fick Xofigo i kombination med Zytiga och prednison/prednisolon kan riskera att dö tidigare och fick fler frakturer än de patienter som fick placebo (en överksam behandling) med Zytiga och prednison/prednisolon. I studien ingick patienter med inga eller endast lindriga symtom, medan Xofigo bara är godkänt till patienter med symtom. Dessutom är den kombination som användes i denna studie nu kontraindicerad. De patienter som fick kombinationen med Xofigo dog i genomsnitt 2,6 månader tidigare än de som fick kombinationen med placebo i studien. Dessutom inträffade frakturer hos 29 procent av patienterna som fick kombinationen med Xofigo, jämfört med 11 procent av patienterna som fick placebokombinationen.

Det antas att Xofigo, som tas upp av skelettet, ansamlas på ställen där skelettet redan är skadat, till exempel till följd av osteoporos eller mikrofrakturer, vilket ökar frakturnrisken. Bakgrunden till de eventuella tidigare dödsfallen i denna studie är dock inte helt känd. Företaget som marknadsför Xofigo måste utföra studier för att närmare beskriva dessa händelser och klargöra deras mekanism.

PRAC:s rekommendationer godkändes av EMA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP). Den 28 september 2018 utfärdade Europeiska kommissionen ett slutligt rättsligt beslut som gäller i hela EU.



Information till patienter

- Prostatacancerläkemedlet Xofigo kan öka risken för att få frakturer. Dessutom kan dödsfallsrisken eventuellt öka om Xofigo tas tillsammans med cancerläkemedlet Zytiga och ett kortikosteroidläkemedel (prednison eller prednisolon) för prostatacancer.
- Din läkare kommer inte att använda kombinationen Xofigo och de två andra läkemedlen för prostatacancer. Dessutom kommer Xofigo, som enda läkemedel eller tillsammans med läkemedel som kallas "analoger till luteiniserande hormon-frisläppande hormon" (LHRH), att reserveras åt patienter som har fått minst två tidigare behandlingar för prostatacancer som har spridit sig till skelettet, eller som inte kan få andra behandlingar.
- Xofigo är endast godkänt för användning när cancerspridningen ger symtom; baserat på hur canceren har spridit sig till skelettet kommer läkaren att besluta om Xofigo är rätt behandling för dig.
- Före, under och efter behandlingen med Xofigo kommer läkaren att utföra tester för att kontrollera skelettets hälsostatus. Beroende på resultaten av dessa tester kan behandlingen med Xofigo tillfälligt avbrytas eller stoppas. Du kan också få en alternativ behandling.
- Före och under behandlingen med Xofigo kan läkaren även ge dig ett läkemedel för att skydda ditt skelett mot frakturer.
- Om du upplever någon ny eller ovanlig skelettsmärta eller svullnad före, under eller efter behandlingen med Xofigo ska du vända dig till läkare.
- Om du har några frågor eller funderingar över din behandling bör du tala med läkare eller apotekspersonal.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- Användningen av Xofigo är förknippad med en ökad risk för frakturer. En eventuellt ökad dödsfallsrisk sågs också i en klinisk prövning där Xofigo undersöktes i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon hos patienter med asymtomatisk eller lätt symtomatisk kastrationsresistent prostatacancer.
- Xofigo bör endast användas som monoterapi eller i kombination med en LHRH-analog vid behandling av vuxna patienter med metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC), symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser, som är i progression efter minst två tidigare systemiska behandlingslinjer för mCRPC (som inte är LHRH-analoger), eller som inte kommer i fråga för eventuell systemisk mCRPC-behandling.
- Xofigo är kontraindicerat i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon. Dessutom bör inte Xofigo sättas in under de första 5 dagarna efter den sista dosen av abirateronacetat och prednison/prednisolon. Efterföljande behandling av systemisk cancer bör inte sättas in under minst 30 dagar efter den sista administreringen av Xofigo.
- Xofigo rekommenderas inte till patienter med en låg nivå av osteoplastiska skelettmetastaser och till patienter med enbart asymtomatiska skelettmetastaser. Det rekommenderas heller inte i kombination med andra systemiska cancerbehandlingar än med LHRH-analoger.
- Hos lätt symtomatiska patienter bör nyttan av behandlingen noggrant vägas mot dess risker, med tanke på att det troligen krävs en hög osteoplastisk aktivitet för behandlingsnytta (se nedan för mer information).

- Före och under behandlingen med Xofigo ska patienternas skelettstatus bedömas (t.ex. genom skintigrafi, mätning av benmineraltäthet), liksom risken för frakturer (t.ex. osteoporos, färre än 6 skelettmetastaser, läkemedel som ökar risken för frakturer, lågt kroppsmasseindex). Övervakning ska pågå i minst 24 månader.
- Hos patienter med hög frakturrisik vid utgångsvärdet ska noga bedömning göras av nyttan med behandlingen jämfört med risken.
- Samtidig användning av bisfosfonater eller denosumab har befunnits minska incidensen av dödsfall hos patienter som behandlades med Xofigo. Därför ska sådana förebyggande åtgärder övervägas innan behandling med Xofigo sätts in eller återupptas.

Ovanstående rekommendationer bygger på bedömningen av data från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-prövning (ERA-223). Dessa data visade på en ökad incidens av frakturer (28,6 procent mot 11,4 procent), en möjlig minskning av medianen för total överlevnad (30,7 månader mot 33,3 månader, HR 1,195, 95-procentigt konfidensintervall (KI) 0,950 - 1,505, $p=0,13$) och en ökad risk för radiologisk icke-skelettprogression (HR 1,376 [95-procentiga KI 0,972, 1,948], $p=0,07$) hos patienter som fick Xofigo i kombination med abirateronacetat plus prednison/prednisolon (n=401) jämfört med patienter som fick placebo i kombination med abirateronacetat plus prednison/prednisolon (n=405). Man fann i synnerhet en ökad frakturrisik hos patienter med känd osteoporos och hos patienter med färre än 6 skelettmetastaser.

I en annan randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-prövning (ALSYMPCA) kunde ingen statistiskt signifikant total överlevnadsnytta av behandling med Xofigo påvisas i undergrupperna av patienter med färre än 6 skelettmetastaser (HR för radium-223 till placebo 0,901; 95-procentigt KI [0,553 - 1,466], $p=0,674$) eller ett utgångsvärde för total alkalisk fosfat (ALP) < 220 U/l (HR 0,823 95-procentigt KI [0,633-1,068], $p=0,142$). Detta visar att effekten kan vara sänkt hos patienter med låg nivå av osteoblastisk aktivitet från deras skelettmetastaser.

Mer om läkemedlet

Xofigo används för närvarande för att behandla vuxna män med cancer i prostatan (en körtel i det manliga reproduktionssystemet). Det är godkänt för användning när medicinsk eller kirurgisk kastrering (läkemedel eller kirurgi som används för att förhindra produktionen av manliga könshormoner i kroppen) inte fungerar, och när canceren har spridit sig till skelettet och orsakar symtom såsom smärta men utan känd spridning till andra inre organ.

Xofigo godkändes i EU i november 2013. Mer information om Xofigo finns på EMA:s webbplats. [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports)

Mer om förfarandet

Granskningen av Xofigo inleddes den 1 december 2017 på begäran av Europeiska kommissionen, enligt [artikel 20 i förordning \(EG\) nr 726/2004](#).

Granskningen genomfördes först av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för utvärdering av säkerhetsfrågor för humanläkemedel. I mars 2018 rekommenderade PRAC att användningen av Xofigo med Zytiga och prednison/prednisolon, som tillfällig åtgärd, kontraindiceras under tiden som granskningen pågår.

PRAC:s slutliga rekommendationer antogs den 12 juli 2018 och skickades därefter till kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för frågor rörande humanläkemedel, vilken antog myndighetens yttrande. CHMP:s yttrande översändes till Europeiska kommissionen, som den 28 september 2018 utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i alla EU:s medlemsländer.