

03 august 2018

▼Xofigo (radium-223-dichlorid): nye begrænsninger for anvendelsen på grund af en øget risiko for frakturer og tendens til øget mortalitet

Kære sundhedspersonale,

Bayer AG vil, efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur og Lægemiddelstyrelsen gerne informere om følgende:

Resumé

- Anvendelsen af Xofigo er forbundet med en øget risiko for frakturer. Der blev også observeret en mulig øget risiko for dødsfald i et klinisk studie, der undersøgte radium-223-dichlorid (Xofigo) i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon hos patienter med asymptomatisk eller let symptomatisk kastrationsresistent prostatacancer.
- Radium-223 må kun anvendes som monoterapi eller i kombination med gonadotropinfrigørende hormon (LHRH)-analog til behandling af voksne patienter med metastatisk kastrationsresistent prostatacancer (mCRPC) med symptomatiske knoglemetastaser og ingen kendte viscerale metastaser i progression efter mindst to tidligere systemiske behandlinger af mCRPC (andet end LHRH-analoger), eller som ikke er egnet til nogen tilgængelig systemisk mCRPC-behandling.
- Radium-223 er kontraindiceret i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon.
- Radium-223 bør ikke anvendes til patienter med et lavt niveau af osteoblastiske (sklerotiske) knoglemetastaser, patienter med kun asymptomatiske knoglemetastaser eller i kombination med andre systemiske cancerbehandlinger end LHRH-analoger. Hos patienter med let symptomatiske knoglemetastaser, skal det nøje vurderes om fordelene opvejer risiciene ved behandlingen.
- Knoglestyrken samt den generelle risiko for frakturer skal vurderes før behandlingen påbegyndes og nøje overvåges i mindst 24 måneder. Forebyggende foranstaltninger, såsom brugen af bisfosfonater eller denosumab, bør overvejes.

Baggrund for denne sikkerhedsinformation

Et randomiseret, dobbeltblindet placebo-kontrolleret fase III-studie (ERA-223) sammenlignede patienter, der fik radium-223 i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon (n = 401) med patienter, der fik placebo i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon (n=405). Studiet viste, at der var en øget forekomst af frakturer (28,6 %

vs. 11,4 %), en nedsat median samlet overlevelse (30,7 måneder vs. 33,3 måneder, HR 1,195, 95 % konfidensinterval (CI) 0,950 - 1,505, $p = 0,13$) og en øget risiko for progression uden for knoglerne (HR 1,376 [95 % CI 0,972; 1,948], $p = 0,07$) hos patienter, der fik radium-223 i kombination med abirateronacetat og prednison/prednisolon. Der er blevet fundet en øget risiko for frakturer, især hos patienter med en anamnese med osteoporose og hos patienter med færre end 6 knoglemetastaser.

Data fra et randomiseret, dobbeltblindet placebokontrolleret fase III studie (ASLYMPCA) kunne ikke demonstrere en statistisk signifikant samlet overlevelseshed af behandlingen hos undergrupperne af patienter med færre end 6 metastaser (HR for radium-223 vs. placebo 0,901, 95 % CI [0,553-1,466], $p=0,674$) eller totalt basisk fosfatase ved baseline <220 U/L (HR 0,823 95 % CI 0,633-1,068, $p=0,142$). Anvendelse af radium-223 til patienter med et lavt niveau af osteoblastiske (sklerotiske) knoglemetastaser kan derfor ikke anbefales.

Med denne nyligt identificerede risiko for frakturer og usikkerhed om en tendens til øget mortalitet og progression uden for knoglerne, er indikationen for radium-223 blevet indskrænket, som beskrevet ovenfor.

Hos let symptomatiske patienter skal det nøje vurderes om fordelene opvejer risiciene ved behandlingen, da høj osteoblastisk aktivitet sandsynligvis er nødvendig for at opnå en fordel af behandlingen.

Radium-223 menes at akkumulere på steder med høj knogleomsætning, såsom steder med degenerativ knoglesygdom (osteoporose) eller nylige (mikro-)frakturer, hvilket øger risikoen for frakturer. Andre faktorer, såsom samtidig anvendelse af steroider, kan yderligere øge risikoen for frakturer. Patienter med disse risikofaktorer kan derfor have en større risiko for frakturer.

Før, under og efter behandlingen med radium-223, bør knoglestatus (f.eks. ved scintigrafi, måling af knogletæthed) og patientens risiko for frakturer grundigt vurderes (f.eks. osteoporose, færre end 6 knoglemetastaser, medicin, der øger risikoen for frakturer, lavt Body Mass Index (BMI)). Samtidig anvendelse af bisfosfonater eller denosumab har vist at reducere forekomsten af frakturer hos patienter i behandling med radium-223. Derfor skal sådanne forbyggende foranstaltninger overvejes, før behandlingen med radium-223 startes eller genoptages. Hos patienter med en generel høj risiko for frakturer skal fordelene ved behandlingen nøje overvejes i forhold til risiciene.

Brug af radium-223 i kombination med abirateron og prednison/prednisolon er stadig kontraindiceret, da der blev observeret en øget risiko for frakturer og en mulig øget mortalitet ved denne trippelkombination. Desuden anbefales det ikke at påbegynde radium-223 i de første 5 dage efter den sidste dosis af abirateron og prednison/prednisolon. Efterfølgende systemisk cancerbehandling må ikke påbegyndes i mindst 30 dage efter den sidste administration af Xofigo.

Der vil blive udført yderligere studier for yderligere at karakterisere virkningen og sikkerheden af radium-223, og især for at undersøge de mekanismer, der ligger bag den øgede risiko for frakturer og den mulige øgede mortalitet rapporteret i ERA-223-studiet.

Opfordring til indberetning af bivirkninger

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen via www.meldenbivirkning.dk, eller ved at kontakte Lægemiddelstyrelsen via mail, almindeligt brev eller telefonisk.

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk
Tlf: 4488 9595

Virksomhedens kontaktoplysninger

Hvis du har spørgsmål eller behov for yderligere oplysninger, bedes du kontakte Bayer A/S, Arne Jacobsens Allé 13, 2300 København eller medicinske informationsafdeling på tlf. (+45) 45 23 50 00 eller via e-mail til medinfo.scand@bayer.com.

Du kan også få mere information på webside <https://www.bayer.dk>



Christina Brattström
Medical Director
Medical Affairs