



03. august 2018

## ▼ Xofigo (radium-223-diklorid): nye begrensninger for bruk på grunn av økt risiko for frakturer og mulig økt risiko for død

Kjære helsepersonell,

I samråd med Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) og Statens Legemiddelverk ønsker Bayer AG å informere om følgende:

### **Sammendrag**

- Bruk av Xofigo er forbundet med en økt risiko for frakturer. En mulig økt risiko for dødsfall ble også observert i en klinisk studie som undersøkte radium-223-diklorid (Xofigo) i kombinasjon med abirateronacetat og prednison/prednisolon hos pasienter med asymptomatisk eller mildt symptomatisk kastrasjonsresistent prostatakraft.
- Radium-223 skal kun brukes som monoterapi eller i kombinasjon med gonadotropinfrigjørende hormon (GnRH)-analog til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC)
  - Bare hos pasienter med symptomgivende benmetastaser
  - Bare hos pasienter uten kjente viscerale metastaser
  - Bare ved sykdomsprogresjon etter minst to tidligere linjer med systemisk behandling av mCRPC (annet enn GnRH-analoger) eller når annen tilgjengelig systemisk mCRPC-behandling ikke er egnet.
- Radium-223 er kontraindisert i kombinasjon med abirateronacetat og prednison/prednisolon.
- Radium-223 er ikke anbefalt
  - hos pasienter med et lavt nivå av osteoblastiske benmetastaser,
  - hos pasienter som bare har asymptomatiske benmetastaser eller
  - i kombinasjon med andre systemiske kreftbehandlinger enn GnRH-analoger.

Nytten av behandlingen skal vurderes nøye mot risikoene hos pasienter med mildt symptomatiske benmetastaser.

- Benhelsestatus og risiko for frakturer skal vurderes før behandling innledes og skal overvåkes nøye i minst 24 måneder. Bruk av bisfosfonater eller denosumab skal vurderes.

### ***Bakgrunn for sikkerhetsinformasjon***

Data fra en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie (ERA-223) viste økt forekomst av frakturer (28,6 % vs. 11,4 %), reduksjon i total median overlevelse (30,7 måneder vs. 33,3 måneder, HR 1,195, 95 % konfidensintervall (KI) 0,950–1,505,  $p=0,13$ ) og økt risiko for radiologisk progresjon som ikke var benrelatert (HR 1,376 [95 % KI 0,972 og 1,948],  $p=0,07$ ) hos pasienter som fikk radium-223 i kombinasjon med abirateronacetat og prednison/prednisolon ( $n=401$ ) sammenlignet med pasienter som fikk placebo i kombinasjon med abirateronacetat og prednison/prednisolon ( $n=405$ ). Det er sett økt risiko for frakturer, spesielt hos pasienter med osteoporose i anamnesen og hos pasienter som hadde færre enn 6 benmetastaser.

Data fra en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie (ALSYMPCA) kunne ikke demonstrere at behandling med radium-223 ga en statistisk signifikant bedre total overlevelse i undergruppene med pasienter som hadde færre enn 6 metastaser (HR for radium-223 mot placebo 0,901; 95 % KI [0,553–1,466],  $p=0,674$ ) eller med en total alkalisk fosfatase (ALP) ved baseline  $<220$  U/liter (HR 0,823 95 % KI 0,633–1,068,  $p=0,142$ ). Bruk av radium-223 anbefales derfor ikke hos pasienter med et lavt nivå med osteoblastiske benmetastaser.

Indikasjonen for radium-223 er nå begrenset som angitt innledningsvis. Dette er basert på ny informasjon om risiko for frakturer, mulig økt risiko for død og bekymringer knyttet til progresjon av metastaser utenfor skjelettet.

Hos pasienter som bare har milde symptomer skal nytten av behandlingen vurderes nøye mot risikoen siden høy osteoblastisk aktivitet sannsynligvis er nødvendig for å oppnå nytte av behandlingen.

Det antas at radium-223 akkumuleres på steder med høy benomsetning, slik som steder med degenerativ bensykdom (osteoporose) eller nylige (mikro-) frakturer, og øker risikoen for frakturer. Andre faktorer, som samtidig bruk av steroider, kan øke risikoen for frakturer ytterligere. Pasienter med disse risikofaktorene kan derfor ha en høyere risiko for frakturer.

Før, under og etter behandling med radium-223 skal benhelsestatus (f.eks. med scintigrafi, måling av benmineraltetthet) og risiko for frakturer hos pasienten (f.eks. osteoporose, færre enn 6 benmetastaser, legemidler som øker risiko for frakturer, lav kroppsmasseindeks) overvåkes nøye. Samtidig bruk av bisfosfonater eller denosumab har vist å redusere forekomsten av frakturer hos pasienter behandlet med radium-223. Slike forebyggende tiltak skal derfor vurderes før oppstart eller når behandling med radium-223 gjenopptas. Hos pasienter med en høy risiko for frakturer ved baseline skal nytten av behandlingen vurderes nøye opp mot risikoene.

Kombinasjon av radium-223, abirateron og prednison/prednisolon forblir kontraindisert grunnet økt risiko for frakturer og mulig økt dødelighet. I tillegg er det ikke anbefalt å starte behandling med radium-223 de første 5 dagene etter den siste dosen med abirateron og prednison/prednisolon. Påfølgende systemisk kreftbehandling bør ikke startes før det har gått minst 30 dager etter siste administrering med Xofigo.

Det vil bli utført ytterligere studier for å kartlegge effekten og sikkerheten av radium-223, spesielt mekanismene som er ansvarlige for økt risiko for frakturer og mulig økt dødelighet som er rapportert i ERA-223-studien.

### **Melding av bivirkninger**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Bivirkninger meldes til regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS) i hver helseregion på meldeskjema [www.relis.no/meldeskjema](http://www.relis.no/meldeskjema) eller [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **Kontaktinformasjon for firma**

Hvis du har noen spørsmål, eller du ønsker mer informasjon, kan du ta kontakt med avdelingen for medisinsk informasjon til Bayer AS, telefon +47 23 13 05 00 eller e-post: [medinfo.scand@bayer.com](mailto:medinfo.scand@bayer.com).



Christina Brattström  
Medical Director  
Medical Affairs