

## ▼ Xofigo (radium-223-diklorid): nya restriktioner för användning på grund av ökad frakturrisik och trend mot ökad dödlighet

### Till hälso- och sjukvårdspersonal:

I samverkan med den Europeiska läkemedelsmyndigheten och Läkemedelsverket vill Bayer AB informera om följande:

#### **Sammanfattning**

- Användning av Xofigo förknippas med en ökad risk för frakturer. Även en möjlig ökad risk för dödsfall observerades i en klinisk studie som undersökte radium-223-diklorid (Xofigo) i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon hos patienter med asymtomatisk eller lindrigt symtomatisk kastrationsresistent prostatacancer.
- Radium-223 ska endast användas i monoterapi eller i kombination med GnRH- (gonadotropinfrisättande hormon)-analog för behandling av vuxna patienter med metastaserande kastrationsresistent prostatacancer, (mCRPC), med symtomatiska skelettmetastaser och inga kända visceral metastaser, med progress efter minst två tidigare behandlingslinjer med systemisk terapi mot mCRPC (andra än GnRH-analoger), eller då behandling med tillgänglig systemisk behandling är olämplig.
- Radium-223 är kontraindicerat i kombination med abirateronacetat och prednison/prednisolon.
- Radium-223 rekommenderas inte till patienter med begränsad utbredning av osteoblastiska skelettmetastaser, till patienter med endast asymtomatiska skelettmetastaser eller i kombination med andra systemiska cancerterapierna andra än GnRH-analoger. Hos lindrigt symtomatiska patienter ska en noggrann nytta-riskbedömning utföras.
- Skelettstatus och frakturrisik vid behandlingsstart ska utvärderas innan behandlingen påbörjas och kontrolleras noga i minst 24 månader. Användning av bisfosfonater eller denosumab ska övervägas.

#### **Bakgrund till säkerhetsinformationen**

Data från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (ERA-223) visade en ökad incidens för frakturer (28,6 % jämfört med 11,4 %), en minskning i medianvärdet för total överlevnad (30,7 månader jämfört med 33,3 månader, riskkvot 1,195, 95 % konfidensintervall (KI) 0,950-1,505,  $p=0,13$ ) och en ökad risk för radiologisk icke-skelettprogress (riskkvot 1,376 [95 % KI 0,972, 1,948],  $p=0,07$ ) hos patienter som fick radium-223 i kombination med abirateronacetat plus prednison/prednisolon ( $n=401$ ) jämfört med patienter som fick placebo i kombination med abirateroneacetat plus prednison/prednisolon ( $n=405$ ). En ökad frakturrisik har

observerats, särskilt hos patienter med osteoporos i anamnesen och hos patienter med färre än 6 skelettmetastaser. Data från en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (ALSYMPCA) kunde inte demonstrera en statistiskt signifikant total överlevnadsfördel i subgrupper med patienter med färre än 6 metastaser (riskkvot för radium-223 över placebo 0,901; 95 % KI [0,553-1,466], p=0,674) eller totalt alkaliskt fosfat (ALP) vid studiestart <220 E/l (riskkvot 0,823 95 % KI 0,633-1,068, p=0,142) ; användning av radium-223 rekommenderas inte till patienter med begränsad utbredning av osteoblastiska skelettmetastaser.

Med hänsyn till den nyligen identifierade frakturrisken, osäkerheterna kring en trend mot ökad mortalitet och farhågorna för obalansen beträffande icke-skelettprogress begränsas indikationen för radium-223 enligt vad som anges ovan.

Hos lindrigt symtomatiska patienter ska nyttan med behandlingen vägas noga mot riskerna med hänsyn till att hög osteoblastisk aktivitet sannolikt krävs för att uppnå behandlingsnytta.

Radium-223 förmodas ackumulera vid ställen med hög benomsättning, t.ex. ställen med degenerativ skelettsjukdom (osteoporos) eller färsk (mikro-)fraktur vilket ökar risken för frakturer. Andra faktorer såsom samtidig användning av steroider kan ytterligare öka frakturrisken. Patienter med dessa riskfaktorer kan därmed ha en högre risk för frakturer.

Före, under och efter behandling med radium-223 ska skelettstatus (t.ex. med scintigrafi, bendensitetsmätning) och risk för frakturer hos patienten (t.ex. osteoporos, färre än 6 skelettmetastaser, medicinering som ger ökad frakturrisken, lågt kroppsmasseindex) följas noga. Samtidig användning av bisfosfonater eller denosumab har visats minska incidensen av frakturer hos patienter behandlade med radium-223. Dessa förebyggande åtgärder ska därför övervägas innan behandling med radium-223 inleds eller återupptas. Hos patienter med en hög risk för fraktur vid behandlingsstart ska nyttan med behandling vägas noga mot riskerna.

På grund av den ökade frakturrisken och en möjlig ökad mortalitet som observeras när radium-223 kombineras med abirateron och prednison/prednisolon förblir denna trippelkombination kontraindicerad. Det är dessutom inte rekommenderat att sätta in radium-223 inom 5 dagar efter den sista dosen abirateron och prednison/prednisolon. Efterföljande systemiska cancerbehandlingar ska inte sättas in inom 30 dagar efter den senaste administreringen av Xofigo.

Ytterligare studier kommer att genomföras för att ytterligare karakterisera effekt och säkerhet för radium-223, och särskilt mekanismerna bakom den ökade risken för frakturer och möjlig ökad mortalitet rapporterad i studien ERA-223.

## Rapportering av biverkningar

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket (elektronisk blankett och instruktioner finns på [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)).

## Kontaktuppgifter

Om du har frågor eller vill ha mer information, kontakta Bayer AB:s avdelning för medicinsk information på telefon 08-580 223 00 alternativt på e-post: [medinfo.scand@bayer.com](mailto:medinfo.scand@bayer.com)



Christina Brattström  
Medical Director  
Medical Affairs