



6. August 2018

▼ **Radium-223-dichlorid (Xofigo®): Neue Einschränkungen für den Gebrauch aufgrund von erhöhtem Frakturrisiko und einem Trend zu erhöhter Mortalität**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Bayer AG möchte Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Die Anwendung von Xofigo ist mit einem erhöhten Risiko für Knochenfrakturen assoziiert. Auch ein möglicherweise erhöhtes Sterberisiko wurde in einer klinischen Studie beobachtet, in der Radium-223-dichlorid (Xofigo) in Kombination mit Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon bei Patienten mit asymptomatischem oder leicht symptomatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom angewendet wurde.
- Radium-223 sollte ausschließlich als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogon (LHRH: Luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon) für die Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet werden, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC (außer LHRH-Analoga) fortschreitet, oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.
- Radium-223 ist kontraindiziert in Kombination mit Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon.



- Radium-223 wird nicht empfohlen bei Patienten mit einer geringen Anzahl osteoblastischer Knochenmetastasen, bei Patienten mit nur asymptomatischen Knochenmetastasen sowie in Kombination mit anderen systemischen Krebstherapien außer LHRH-Analoga. Bei Patienten mit leicht symptomatischen Knochenmetastasen ist der Therapienutzen sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen.
- Knochenstatus und Ausgangsrisiko für Frakturen beim Patienten sollten vor Behandlungsbeginn ermittelt und mindestens 24 Monate lang engmaschig überwacht werden. Die Anwendung von Bisphosphonaten oder Denosumab ist in Betracht zu ziehen.

Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Daten aus einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie der Phase III (ERA-223) zeigten eine erhöhte Inzidenz von Knochenfrakturen (28,6% vs. 11,4%), ein reduziertes medianes Gesamtüberleben (30,7 Monate vs. 33,3 Monate; HR 1,195; 95%-Konfidenzintervall (KI) [0,950 – 1,505]; $p = 0,13$) und ein erhöhtes Risiko für radiologische nicht-ossäre Progression (HR 1,376; 95%-KI [0,972–1,948]; $p = 0,07$) bei Patienten, die mit Radium-223 in Kombination mit Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon behandelt wurden ($n = 401$), verglichen mit Patienten, die Placebo in Kombination mit Abirateronacetat plus Prednison/Prednisolon erhielten ($n = 405$). Ein erhöhtes Frakturrisiko wurde insbesondere bei Patienten mit Osteoporose in der Vorgeschichte sowie bei Patienten mit weniger als 6 Knochenmetastasen festgestellt.

In einer anderen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie (ALSYMPCA) konnte in den Subgruppen der Patienten mit weniger als 6 Metastasen kein statistisch signifikanter Therapienutzen beim Gesamtüberleben (HR für Radium-223 gegenüber Placebo: 0,901; 95%-KI [0,553 – 1,466]; $p = 0,674$) und auch nicht bei Patienten mit einem Ausgangswert für die Gesamt-Alkalische Phosphatase (ALP) von < 220 U/l (HR: 0,823; 95%-KI [0,633 – 1,068]; $p = 0,142$) nachgewiesen werden; die Anwendung von Radium-223 wird bei Patienten mit einer geringen Anzahl osteoblastischer Knochenmetastasen nicht empfohlen.

Angesichts des neu identifizierten Frakturrisikos, den Unsicherheiten bezüglich eines Trends zu erhöhter Mortalität und der Besorgnis über ein Ungleichgewicht in Bezug auf nicht-ossäre Progression wird die Indikation von Radium-223 wie oben beschrieben eingeschränkt.

Bei leicht symptomatischen Patienten ist der Therapienutzen sorgfältig gegen die Risiken abzuwägen, da eine hohe osteoblastische Aktivität wahrscheinlich erforderlich ist, um den gewünschten Therapienutzen zu erzielen.



Seite 3 von 4

Radium-223 akkumuliert vermutlich in Regionen mit hohem Knochenumsatz, wie z. B. an Stellen degenerativer Knochenerkrankung (Osteoporose) oder kürzlich aufgetretener (Mikro-)Fraktur, und erhöht dadurch das Risiko für Knochenfrakturen. Andere Faktoren wie z. B. die gleichzeitige Anwendung von Steroiden können das Frakturrisiko weiter erhöhen. Daher besteht bei Patienten mit diesen Risikofaktoren möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen.

Vor, während und nach der Behandlung mit Radium-223 sind der Knochenstatus (z. B. mittels Szintigraphie, Knochendichtemessung) sowie das Frakturrisiko des Patienten (z. B. anhand von Osteoporose, weniger als 6 Knochenmetastasen, das Frakturrisiko erhöhende Medikation, niedriger Body-Mass-Index) sorgfältig zu untersuchen. Die gleichzeitige Gabe von Bisphosphonaten oder Denosumab verringert nachweislich die Inzidenz von Knochenfrakturen bei Patienten, die mit Radium-223 behandelt werden. Präventive Maßnahmen dieser Art sind daher in Betracht zu ziehen, bevor eine Behandlung mit Radium-223 begonnen oder wiederaufgenommen wird. Bei Patienten mit hohem Frakturrisiko bei Behandlungsbeginn ist der Therapienutzen sorgfältig gegen das Risiko abzuwägen.

Aufgrund des erhöhten Frakturrisikos und der möglicherweise erhöhten Mortalität, die unter der Anwendung von Radium-223 in Kombination mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon beobachtet wurden, bleibt diese Dreifachkombination auch weiterhin kontraindiziert. Außerdem wird empfohlen, eine Behandlung mit Radium-223 nicht vor Ablauf von fünf Tagen nach Gabe der letzten Dosis einer Behandlung mit Abirateron plus Prednison/Prednisolon zu beginnen. Eine nachfolgende systemische Krebstherapie sollte frühestens 30 Tage nach der letzten Gabe von Xofigo begonnen werden.

Weitere Studien werden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Radium-223 weiter zu charakterisieren, insbesondere die Mechanismen, die für das in der ERA-223-Studie erhöhte Risiko von Frakturen und eine mögliche erhöhte Mortalität verantwortlich sind.

Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Bayer Vital GmbH

E-Mail: medical-information@bayer.com; Tel.: 0214/30 51348



Seite 4 von 4

Alternativ können Verdachtsfälle gemeldet werden an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) elektronisch über das Internet an www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn oder per Fax an 0228-207 5207

- ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation.

Ansprechpartner des Unternehmens

Angaben zum Ansprechpartner für weitere Informationen finden Sie in der Produktinformation des Arzneimittels (Fachinformation und Packungsbeilage) unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Mit freundlichen Grüßen

gez. Dr. K. Diefenbach

Dr. med. Konstanze Diefenbach
Medizinische Direktorin
Bayer Vital GmbH

gez. Dr. M.-R. Schmickler

Dr. med. M.-R. Schmickler
Stufenplanbeauftragte
Bayer Vital GmbH