

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



31 juli 2018

**Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG
Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars**

▼ Xofigo (radium-223 dichloride): nieuwe beperkingen voor het gebruik vanwege een verhoogd risico op fracturen en tendens tot verhoogde mortaliteit

Geachte Dokter,

Geachte Apotheker,

In overleg met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) wil Bayer AG u inlichten over het volgende:

Samenvatting

- Het gebruik van Xofigo wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op fracturen. Een mogelijk verhoogd risico op overlijden werd ook waargenomen in een klinische studie naar radium-223 dichloride (Xofigo) in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon bij patiënten met asymptomatische of licht symptomatische castratieresistente prostaatkanker.
- Radium-223 mag uitsluitend worden gebruikt als monotherapie of in combinatie met luteïniserend hormoon-`releasing' hormoon-analoog (LHRH-analoog) voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd castratieresistente prostaatkanker (mCRPC), symptomatische botmetastasen, en geen bekende viscerale metastasen, progressief na ten minste twee voorafgaande systemische therapielijnen voor mCRPC (andere dan LHRH-analogen), of die niet in aanmerking komen voor een beschikbare systemische mCRPC behandeling.
- Radium-223 is gecontra-indiceerd in combinatie met abirateronacetaat en prednison/prednisolon.
- Radium-223 wordt niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen, bij patiënten met uitsluitend asymptomatische botmetastasen, en in combinatie met andere systemische kankertherapieën, andere dan LHRH-analogen. Bij patiënten met licht symptomatische botmetastasen moet het voordeel van de behandeling zorgvuldig worden afgewogen ten opzichte van de risico's.



31 juli 2018

- De gezondheidsstatus van de botten en het risico op fracturen bij aanvang moet worden beoordeeld voordat een behandeling wordt gestart, en moet gedurende ten minste 24 maanden nauwgezet worden opgevolgd. Het gebruik van bisfosfonaten of denosumab moet worden overwogen.

Algemene informatie met betrekking tot de veiligheid

Gegevens van een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie (ERA-223) toonden aan dat er een verhoogde incidentie was van fracturen (28,6% versus 11,4%), een vermindering van de mediane totale overleving (30,7 maanden versus 33,3 maanden; HR 1,195; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,950 - 1,505; $p=0,13$) en een verhoogd risico op radiologische progressie die niet de botten betreft (HR 1,376 [95% BI's 0,972; 1,948], $p=0,07$) bij patiënten die radium-223 kregen in combinatie met abirateronacetaat plus prednison/prednisolon ($n=401$) in vergelijking met patiënten die placebo kregen in combinatie met abirateronacetaat plus prednison/prednisolon ($n=405$). Een verhoogd risico op fracturen werd vastgesteld, voornamelijk bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van osteoporose en bij patiënten met minder dan 6 botmetastasen. Een statistisch significant voordeel voor totale overleving door de behandeling kon niet worden aangetoond bij de subgroepen van patiënten met minder dan 6 metastasen (HR voor radium-223 ten opzichte van placebo 0,901; 95% BI [0,553 - 1,466], $p=0,674$) of een totale alkalische fosfatase (AF) bij aanvang van < 220 E/l (HR 0,823; 95% BI [0,633 - 1,068], $p=0,142$), in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III-studie (ALSYMPCA); het gebruik van radium-223 wordt niet aanbevolen bij patiënten met een geringe mate van osteoblastische botmetastasen.

Met het oog op het nieuw vastgestelde risico op fracturen, de onzekerheden met betrekking tot een tendens tot verhoogde mortaliteit en de bezorgdheden in verband met het onevenwicht van progressie die niet de botten betreft, wordt de indicatie van radium-223 beperkt zoals hierboven vermeld.

Bij licht symptomatische patiënten moet het voordeel van de behandeling zorgvuldig worden afgewogen tegen de risico's, waarbij er rekening mee dient te worden gehouden dat waarschijnlijk een hoge activiteit van osteoblasten noodzakelijk is om baat te hebben bij de behandeling.

Het vermoeden bestaat dat radium-223 zich opstapelt op locaties met een hoge botturnover, zoals locaties van degeneratieve botziekte (osteoporose) of recente (micro)fractuur, waardoor het risico op fracturen toeneemt. Andere factoren, zoals gelijktijdig gebruik van steroïden, kunnen het risico op fracturen verder doen toenemen. Daarom lopen patiënten met deze risicofactoren mogelijk een hoger risico op fracturen.

Vóór, tijdens en na behandeling met radium-223 moeten de botstatus (bijv. met scintigrafie, botmineraaldichtheidsmeting) en het risico op fracturen dat patiënten lopen (bijv. osteoporose, minder dan 6 botmetastasen, medicatie die het risico op fracturen doet toenemen, lage *Body Mass Index*) zorgvuldig worden opgevolgd. Gelijktijdig gebruik van bisfosfonaten of denosumab blijkt de incidentie van fracturen te verminderen bij patiënten die worden behandeld met radium-223. Daarom moeten dergelijke preventieve maatregelen overwogen worden alvorens de behandeling met radium-223 te



31 juli 2018

starten of te hervatten. Bij patiënten die bij aanvang een hoog risico op fracturen lopen, moet het voordeel van de behandeling zorgvuldig worden afgewogen ten opzichte van de risico's.

Vanwege het verhoogde risico op fracturen en de mogelijks verhoogde mortaliteit, waargenomen bij de combinatie van radium-223 met abirateron en prednison/prednisolon, blijft deze drievoudige combinatie gecontra-indiceerd. Bovendien wordt niet aanbevolen om te starten met radium-223 in de eerste 5 dagen na de laatste dosis van abirateron en prednison/prednisolon. Gedurende ten minste 30 dagen na de laatste toediening van Xofigo mag niet worden gestart met een daaropvolgende systemische kankerbehandeling.

Verdere studies zullen worden uitgevoerd om de werkzaamheid en de veiligheid van radium-223 in kaart te brengen, en met name de mechanismen die verantwoordelijk zijn voor het verhoogde risico op fracturen en de mogelijks verhoogde mortaliteit die zijn gemeld in de ERA-223-studie.

Melding van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Xofigo te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papierene gele fiche" die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, www.fagg.be. De ingevulde gele fiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Eurostation II – Victor Hortaplein 40/40 – 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: adversedrugreactions@fagg.be.

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van Bayer SA-NV op het telefoonnummer 02/535.63.93 of per e-mail naar drugsafety.belux@bayer.com.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 van de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) voor het rapporteren van bijwerkingen.

Vraag voor bijkomende informatie

Meer informatie over Xofigo vindt u op: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

De volledige teksten van de thans goedgekeurde SKP en bijsluiter zijn beschikbaar op de website www.fagg.be, rubriek "Bijsluiters en SKP's (Samenvatting van de Kenmerken van het Product) van geneesmiddelen". Deze teksten kunnen ook op verzoek worden verkregen.



31 juli 2018

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot het gebruik van Xofigo kunt u contact opnemen met de medisch adviseur van Xofigo bij Bayer SA-NV via Medinfo_belux@bayer.com of telefonisch via 02/535.65.62.

Met vriendelijke groeten,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Hans Vandenberghe".

Dr. Hans Vandenberghe
Medical Director Belgium & Luxembourg
Bayer SA-NV