



May 2021

Xofigo (radium-223-dichloride): restrictions on use due to increased risk of fracture and trend for increased mortality

צוות רפואי נכבד,

חברת באייר ישראל, בתיאום עם משרד הבריאות, מעוניינת להביא לידיעתך את המידע הבטיחותי שלהלן לגבי נתונים שנצפו באנליזה הראשונית של מחקר ERA-223 בשנת 2018.

ההתוויה המאושרת של קסופיגו בישראל הינה:

Xofigo monotherapy or in combination with luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue is indicated for the treatment of adult patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), symptomatic bone metastases and no known visceral metastases, in progression after at least two prior lines of systemic therapy for advanced PC (other than LHRH analogues), or ineligible for any available systemic mCRPC treatment.

סיכום:

- השימוש בקסופיגו מקושר עם סיכון מוגבר לשברים בעצמות. במחקר קליני שבחן את הטיפול ברדיום-223 דיכלוריד (קסופיגו) בשילוב עם אבירטרון אצטאט ופרדניזון/פרדניזולון נצפתה גם עלייה אפשרית בסיכון לתמותה במטופלים עם סרטן ערמונית, העמיד לסירוס, ללא תסמינים או עם תסמינים קלים.
- יש להשתמש ברדיום-223 כטיפול יחיד (מונתרפיה) בלבד או בשילוב עם אנלוג ל-LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) לטיפול בחולים בוגרים עם סרטן ערמונית גרורתי, העמיד לסירוס (mCRPC), עם גרורות סימפטומטיות בעצמות וללא גרורות ויסצרליות ידועות, שמחלתם התקדמה לאחר קבלת לפחות שני קווי טיפול סיסטמיים ל-advanced prostate cancer (מלבד אנלוגים ל-LHRH) או שאינם מתאימים לקבלת אף טיפול סיסטמי זמין ל-mCRPC.
- קיימת התווית נגד לטיפול בקסופיגו בשילוב עם אבירטרון אצטאט ופרדניזון/פרדניזולון.
- הטיפול ברדיום-223 אינו מומלץ בחולים עם גרורות בעצמות שהינן בעלות רמה נמוכה של פעילות אוסטאובלסטית, במטופלים עם גרורות בעצמות שהינן אסימפטומטיות בלבד ובשילוב עם טיפולים אנטי-סרטניים סיסטמיים אחרים, מלבד אנלוגים של LHRH. בחולים עם גרורות בעצמות עם תסמינים קלים, יש להעריך בקפידה אם התועלת שבטיפול עולה על הסיכון.
- יש להעריך את מצב בריאות העצם ואת הסיכון הבסיסי לשברים לפני התחלת הטיפול ולנטרם בקפידה למשך 24 חודשים לפחות. יש לשקול טיפול בביספוספונטים או denosumab.
- המידע לעיל, הן בנוגע להתוויית התכשיר והן בנוגע להתוויית-נגד, למידע קליני ולאזהרות, מעודכן בעלונים של התכשיר קסופיגו.



Background on the safety concern

Data from a randomised, double blind, placebo controlled phase III trial (ERA-223), showed that there was an increased incidence of fractures (28.6% vs 11.4%), a reduction in overall median survival (30.7 months vs 33.3 months, HR 1.195, 95% Confidence Interval (CI) 0.950 - 1.505, $p=0.13$) and an increased risk of radiological non-bone progression (HR 1.376 [95% CIs 0.972, 1.948], $p=0.07$) among patients receiving radium-223 in combination with abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone ($n=401$) compared to patients receiving placebo in combination with abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone ($n=405$). An increased fracture risk has been found, especially in patients with a medical history of osteoporosis and in patients with fewer than 6 bone metastases. A statistically significant overall survival benefit of treatment could not be demonstrated in the subgroups of patients with fewer than 6 metastases (HR for radium-223 to placebo 0.901; 95% CI [0.553 - 1.466], $p=0.674$) or a baseline total alkaline phosphatase (ALP) <220 U/L (HR 0.823 95% CI 0.633-1.068, $p=0.142$), in a randomised, double blind, placebo controlled phase III trial (ALSYMPCA); the use of radium-223 is not recommended, in patients with a low level of osteoblastic bone metastases.

In view of the newly identified fracture risk, the uncertainties regarding a trend for increased mortality and the concerns on imbalances regarding non-bone progression, the indication of radium-223 is restricted as stated above.

In mildly symptomatic patients, the benefit of treatment should be carefully assessed to outweigh the risks considering that high osteoblastic activity is likely to be required for treatment benefit.

Radium-223 is believed to accumulate at sites of high bone turnover such as sites of degenerative bone disease (osteoporosis) or recent (micro-)fracture, increasing the risk of fractures. Other factors such as concomitant use of steroids may further increase the risk of fracture. Therefore, patients with these risk factors may have a higher risk of experiencing fractures.

Prior, during and after treatment with radium-223, bone status (e.g. by scintigraphy, bone mineral density measurement) and risk of fractures of patients (e.g. osteoporosis, less than 6 bone metastases, medication increasing fracture risk, low body mass index) should be carefully monitored. Concurrent use of bisphosphonates or denosumab has been found to reduce the incidence of fractures in patients treated with radium-223. Therefore, such preventive measures should be considered before starting or resuming treatment with radium-223. In patients with a high baseline risk of fracture, carefully consider the benefit of treatment against the risks.

Because of the increased risk of fracture and possible increased mortality observed when combining radium-223 with abiraterone and prednisone/prednisolone, this triple combination remains contraindicated. In addition, radium-223 is not



recommended to be initiated for at least 5 days following the last dose of abiraterone and prednisone/prednisolone. Subsequent systemic cancer treatment should not be initiated for at least 30 days after the last administration of Xofigo.

Further studies are being conducted to further characterise the efficacy and safety of radium-223, and in particular, the mechanisms responsible for the increased risk of fractures and possible increased mortality reported in the ERA-223 study.

Company contact point

If you have any questions, or if you require any further information, please contact Bayer Israel at 09-7626700.

קריאה לדיווח על תופעות לוואי

קיימת חשיבות לדיווח על תופעות לוואי לאחר רישומו של תכשיר רפואי. הדיווח מאפשר ניטור מתמשך של פרופיל התועלת/סיכון של התכשיר. יש לדווח כל חשד לתופעת לוואי למשרד הבריאות בהתאם לרגולציה המקומית באמצעות הטופס המקוון:

<https://sideeffects.health.gov.il/>

כמו כן, ניתן לדווח על תופעות לוואי ופגמי איכות ליחידת המעקב התרופתי של באייר ישראל בדואר אלקטרוני dsisrael@bayer.com או בפקס: 09-7626741.

Sincerely,

Dr. Gil Rubin
Medical Director
Bayer Israel