

**Rapport:** Gjennomgang av pasientforløp i forbindelse med sak om overdosering av cabazitaxel ved de tre danske sykehus; Odense Universitetshospital, Sygehus Lillebælt og Aarhus Universitetshospital.

**Utarbeidet av:** Fungerende avdelingsleder overlege dr.med Reino Heikkilä og overlege Jon Reidar Iversen, Urologiseksjon, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus

**Dato ferdigstilt:** 04.07.2014

Det vises til tidligere korrespondanse generelt og spesifisering for ekspertgruppen spesielt, sistnevnte datert 14.mai 2014.

### **Bakgrunn**

Den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) ga i mars 2011 markedsføringstillatelse for cabazitaxel (Jevtana®) til bruk i kombinasjon med prednison eller prednisolon ved hormonrefraktær metastatisk prostatakreft hos pasienter som tidligere hadde fått behandling med et docetaxelholdig regime (1). En tilsvarende godkjenning ble gitt av amerikanske legemiddelmyndigheter (FDA) i juni 2010. Den viktigste kliniske studien som lå til grunn for godkjenningen var en randomisert studie ("TROPIC"-studien) der kombinasjonen av prednison og cabazitaxel ble sammenliknet med prednison i kombinasjon med mitoxantrone. Studien viste en økt median overlevelse på 2,4 måneder for pasientene som fikk cabazitaxelkombinasjonen, men også en økt forekomst av alvorlige bivirkninger, hvorav noen med dødelig utgang (2). Preparatet ble i forkant av godkjenning fra legemiddelmyndighetene tatt i bruk i flere land i Europa innenfor rammen av såkalte "compassionate use" eller "early access"-programmer, og er etter godkjenning blitt brukt i henhold til denne. Dette skjedde også i Danmark.

Sent i 2013 ble sykehusapotekene på Odense Universitetshospital, Sygehus Lillebælt og Aarhus Universitetshospital oppmerksomme på at noe over 100 pasienter fra 2011 til 2013, på grunn av en feil ved apotektilberedelsen av preparatet, hadde fått cabazitaxel i 16-21 prosent høyere dose enn ordinert. Undertegnede er i den anledning bedt om å utarbeide en uhildet (uvildig), samlet og ensartet redegjørelse for om disse pasientene har hatt flere bivirkninger enn forventet og hvilke eventuell konsekvenser dette har hatt.

### **Metode**

Ved personlig revisjonsbesøk på Odense Universitetshospital, Sygehus Lillebælt og Aarhus Universitetshospital utførte undertegnede i perioden mandag 9. juni til onsdag 11. juni 2014 en gjennomgang av journalene til de 107 pasienter som fra 2011 til 2013 fikk behandling med cabazitaxel i en utilsiktet forhøyet dose. I alt 104 av pasientene ble behandlet for prostatacancer, to pasienter for ovariecancer og én pasient for brystcancer. Odense Universitetshospital hadde behandlet 53 av pasientene, Vejle 26 pasienter og Aarhus 28 pasienter.

Før revisjonsbesøket hadde personale ved hvert av sykehusene registrert behandlingsdata i et skjema som var avtalt med undertegnede. Personalia, behandlingsperiode, antall behandlingssykluser, rekvirert dosering, eventuell bruk av granulocytstimulerende vekstfaktor (G-CSF), alle alvorlige bivirkninger (grad 3 og 4 i henhold til CTC-AE v 3.0), eventuell perifer neuropati uansett grad og eventuell dødsdato var registrert i skjemaet. Ved

gjennomgang ble disse opplysningene monitorert (sammenliknet med opplysningene i journalen). Med tanke på sammenlikning av data mot publiserte data fra andre populasjoner, ble i tillegg funksjons- (ECOG-status) og PSA-nivå ved start av cabazitaxelbehandling, tidligere akkumulert dose med docetaxel per m<sup>2</sup>, opplysninger om skjelettmetastaser (knoglemetastaser) og tidligere strålebehandling mot skjelettmetastaser, registrert. I de tilfellene der ECOG-status ikke var spesifisert i journalen ble dette estimert av undertegnede på bakgrunn av opplysningene i denne.

Revisjonsresultatene er sammenliknet med de publiserte dataene fra den randomiserte registreringsstudien (TROPIC) (2). I tillegg er publiserte data fra europeiske ikke-kontrollerte studier av pasienter som har deltatt ”compassionate use” og ”early access”-programmer gjennomgått og sammenholdt med revisjonsresultatene (3-5).

## Resultater

De hyppigst forekommende alvorlige bivirkningene blant de danske pasientene var neutropeni og leukopeni, som forekom hos hhv. 64% og 52% av pasientene i minst én behandlingssyklus (tabell 1). Dette er i samme størrelsesorden som de rapporterte nivåene fra den randomiserte TROPIC-studien, der de tilsvarende tallene var hhv. 82% og 68%. Den observerte forekomsten av disse bivirkningene i disse to populasjonene var imidlertid høyere enn de rapporterte tallene fra tyske, italienske og europeiske pasientserier, der de rapporterte verdiene varierte mellom 7% og 34%. Rapportert forekomst av febril neutropeni var likevel i samme størrelsesorden i de sistnevnte pasientseriene som i TROPIC-studien, 2-5%, versus 8%. I den danske pasientgruppen forekom febril neutropeni tilsynelatende hyppigere, dokumentert hos 25% av pasientene (estimert 95% CI 17-33).

Diaré og tretthet (fatigue/asteni) forekom like hyppig i den danske pasientserien som i TROPIC-studien (hhv. 5% vs 6% og 12% vs 10%), og tilsynelatende noe hyppigere enn i de tre øvrige pasientseriene, mens perifer neuropati var noe sjeldnere rapportert i den danske og den europeiske pasientserien (4-6%) enn i TROPIC-studien (14%). Gruppen andre alvorlige bivirkninger omfatter en rekke uønskede kliniske hendelser (uavhengig av årsaksforhold) som hver for seg er sjeldne, men som i sum tilsynelatende forekom noe hyppigere i den danske populasjonen enn i TROPIC-studien (urinveisinfeksjon, annen infeksjon, hematuri, ileus, skjelettsmerter, muskel/leddsmerter, hjerterytmeforstyrrelser, trombose/emboli oa.).

Til tross for at andelen pasienter som opplevde febril neutropeni og andre uønske kliniske hendelser så ut til å være noe høyere i den danske pasientgruppen sammenliknet med de andre pasientseriene, var andelen som døde innen 30 dager etter siste cabazitaxelkur, påfallende lik i alle populasjonene. Den observerte andelen av populasjonen som døde av en årsak som ble vurdert som behandlingsrelatert, varierte fra 2% til 4% i de fem populasjonene, og var 3% i den danske populasjonen. Den totale andelen som døde innen 30 dager, uavhengig av dødsårsak, var 5% i den danske populasjonen, identisk med andelen i TROPIC-studien, og ett prosentpoeng lavere enn i den tyske pasientserien.

Det ble i den danske pasientpopulasjonen registrert fem pasienter som døde innen 30 dager etter behandling. Tre av disse dødsfallene ble vurdert som sannsynligvis relatert til behandlingen. En av disse døde med neutropen sepsis, én døde av pneumoni der senere neutropeni sannsynligvis bidro til dødelig utgang, og én pasient døde av ileus. Denne pasienten hadde fått stråleterapi mot bekkeregion før oppstart av cabazitaxel. For den fjerde av de fem pasientene som døde innen 30 dager var sykdomsprogresjon den sannsynlige

dødsårsaken, og for den femte var lungeemboli eller hjertesykdom de sannsynlige dødsårsakene.

Tabell 1. Alvorlige bivirkninger (grad  $\geq 3$ )<sup>2</sup>

	Danmark (n=107)	TROPIC (n=371)	Tysk CUP (n=111)	Italiensk EAP (n= 218)	Europeisk CUP (n=746)
Anemi	3 %	11 %	5 %	6 %	5 %
Trombocytopeni	4 %	4 %	4 %	NR	1 %
Leukopeni	52 %	68 %	9 %	16 %	7 %
Neutropeni	64 %	82 %	7 %	34 %	NR <sup>1</sup>
Febril neutropeni	25 %	8 %	2 %	5 %	5 %
Diaré	5 %	6 %	1 %	3 %	3 %
Fatigue/asteni	12 %	10 %	NR <sup>1</sup>	10 %	7 %
Perifer neuropati <sup>3</sup>	6 %	14 %	NR	NR <sup>1</sup>	4 %
Andre	34 %	21 %	10 %	NR <sup>1</sup>	9%
Død <30 dg beh.relatert	3 %	2 %	4 %	2 %	2 %
Død <30 dg totalt	5 %	5 %	6 %	NR <sup>1</sup>	NR <sup>1</sup>

1. Ikke angitt i artikkelen
2. CTC-AE v3.0, grad  $\geq 3$  ved minst én av behandlingssyklusene, inkluderer bivirkning grad 5 (død)
3. Perifer neuropati, alle grader

Den danske pasientpopulasjonen hadde sentrale karakteristika som var ganske like tilsvarende data fra de publiserte studiene (tabell 2). Så vel median alder som gjennomsnittsalder var i den danske populasjonen 68 år, likt som i de andre gruppene. Andelen pasienter med ECOG-status 0-1 var noe lavere i den danske populasjonen, og andelen med skjelettmetaser og PSA-nivå noe høyere enn i TROPIC-studien. Median akkumulert docetaxeldose før oppstart med cabazitaxel varierte lite mellom populasjonene.

Tabell 2. ”Baseline” pasientkarakteristika

	Danmark (n=107)	TROPIC (n=371)	Tysk CUP (n=111)	Italiensk EAP (n=218)	Europeisk CUP (n=746)
Alder, år, median (range)	68 (53-83)	68	68 (49-81)	70 (49-87)	68 <sup>2</sup>
Andel >74 år	15 %	18 %	18 %	23 %	19 %
ECOG 0-1 <sup>3</sup>	81 %	93 %	95 %	97 %	90 %
Skjelettmetastaser <sup>4</sup>	92 %	80 %	91 %	88 %	92 %
PSA <sup>5</sup> , ng/ml, median (range)	291 (0,2-19700)	143 (51-416)	NR <sup>1</sup>	NR <sup>1</sup>	NR <sup>1</sup>
PSA <sup>5</sup> , ng/ml, mean	758	NR <sup>1</sup>	733 (56-7629)	NR <sup>1</sup>	NR <sup>1</sup>
Docetaxel, mg/m <sup>2</sup> , median (range) <sup>6</sup>	525 (107-1480)	577 (408-761)	750 (525-1260)	600 (450-900)	600 (450-840)

1. Ikke oppgitt i artikkelen
2. Gjennomsnitt
3. Almentilstand angitt i ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) skala
4. Knoglemetastaser
5. Prostata spesifikt antigen
6. Akkumulert docetaxeldose før start av cabazitaxelbehandling

Praksis for bruk av granulocytstimulerende faktor (G-CSF) varierte mellom pasientseriene (tabell 3). I TROPIC-studien fikk pasientene ikke profylaktisk G-CSF før første behandlingssyklus. Omfanget av bruk senere i forløpet er ikke rapportert i artikkelen. I den europeiske CUP-populasjonen fikk 46% av pasientene G-CSF profylaktisk ved 1.syklus, i den italienske populasjonen 62%, mot 32% i den danske gruppen. Det mediane antallet gjennomførte behandlingssykluser var 6-7 i alle populasjonene, bortsett fra i den europeiske, der antallet var fire da materialet ble sammentilt. Andelen behandlingssykluser der dosen var redusert var imidlertid høyere i Danmark enn i de øvrige seriene, 44% versus 10-21%. Andelen behandlingsserier som ble avsluttet tidligere enn opprinnelig planlagt på grunn av bivirkninger var også høyere, 28% versus 15-18%. Motsatt var andelen som avsluttet behandling på grunn av sykdomsprogresjon noe lavere i Danmark enn i TROPIC-studien, 40% versus 48%. Omfanget for dette er ikke rapportert i den tyske og italienske studien, og er vanskelig å tolke i den europeiske på grunn av lavt antall kurer.

Tabell 3. Omfang av G-CSF-behandling, dosereduksjon og avslutning av behandling før opprinnelig planlagt ("discontinuation")

	Danmark (n=107)	TROPIC (n=371)	Tysk CUP (n=111)	Italiensk EAP (n= 218)	Europeisk CUP (n=746)
Andel G-CSF behandlet <sup>2</sup>	64 %	NR <sup>1</sup>	17 %	70 %	62 %
Andel G-CSF profylaktisk <sup>3</sup>	32 %	NR <sup>1</sup>	14 %	62 %	46%
Antall cabazitaxelkurer, median (range)	6,5 (1-10)	6 (3-10)	6,5 (3-10)	6	4 (1-16)
Andel sykluser med dosereduksjon	44 %	10 %	10 %	21 %	17 %
Andel pasienter med behandling avsluttet tidligere enn planlagt	71 %	70 %	NR <sup>1</sup>	NR <sup>1</sup>	57 %
Andel pasienter med behandling avsluttet pga progresjon	40 %	48 %	NR <sup>1</sup>	NR <sup>1</sup>	22 %
Andel pasienter med behandling avsluttet pga AE	28 %	18 %	NR <sup>1</sup>	NR <sup>1</sup>	15 %

1. Ikke angitt i artikkelen
2. Ved minst én behandlingssyklus
3. Profylakse fra og med 1.syklus

## Diskusjon

En sammenlikning av frekvens av bivirkninger eller andre kliniske utfall mellom ulike ikke-randomiserte pasientpopulasjoner er nødvendigvis svært vanskelig og usikker. Det er mange årsaker til dette. Pasientpopulasjoner vil med nødvendighet være inhomogene, med ulik grad av seleksjon, og undersøkelses-, rapporterings-, dokumentasjons- og oppfølgingspraksis vil kunne variere mellom sentre i samme studie og definitivt mellom studier. Når en, som i den aktuelle situasjonen, i tillegg skal sammenlikne retrospektivt innsamlede data fra pasienter som er behandlet i vanlig rutine ved tre ulike sentra, med prospektive data fra kliniske studier ved andre sentra, øker usikkerheten ytterligere.

Tallene for forekomst av hematologisk toksisitet vil for eksempel variere med hvor ofte blodprøver tas. I TROPIC-studien, og ofte for de danske pasientene, ble blodprøver tatt ukentlig gjennom behandlingen, mens prøver ble tatt bare ved dag 1 i hver syklus i den

europiske studien. Dette kan være noe av forklaringen på de rapporterte ulikhetene. Forekomsten av febril neutropeni er ikke i samme grad påvirkelig av prøvetakingsfrekvens. Pasientene forutsettes å ha fått informasjon om å oppsøke lege/sykehus ved feber eller andre infeksjonstegn. Det kan likevel tenkes å være ulik kultur ulike steder for i hvilken grad pasientene følger dette rådet. Medisinsk praksis ved påvist neutropeni kan også variere. Det er vanlig i Norden å ikke gi antibiotikabehandling før også feber oppstår, mens det i den tyske studien er opplyst at majoriteten av pasientene fikk proaktiv antibiotikabehandling så snart neutropeni var påvist.

Viktige pasientkarakteristika ved oppstart av cabazitaxelbehandling var ganske like i de fem populasjonene (tabell 2). Færre danske pasienter i ECOG 0-1 (81%) sammenlignet med de andre studiene (90-97%) kan imidlertid ha bidratt til noe dårligere toleranse for behandling, og en høyere andel pasienter med skjelettmetastaser i Danmark sammenliknet med pasientene i TROPIC-studien kan ha bidratt i samme retning.

Selv om forekomsten av febril neutropeni sannsynligvis var høyere i den danske populasjonen enn i de andre pasientseriene, er det et viktig funn at det ikke er noe holdepunkt for at dødeligheten var forhøyet. Dette tyder på at pasientene, når febril neutropeni eller annen uønsket hendelse var påvist, fikk adekvat og livreddende behandling. Ulempene for pasientene knyttet til økt bivirkningsforekomst synes derfor å være begrenset til at en del pasienter trolig fikk noe flere eller mer langvarige sykehusopphold på grunn av dette. Omfanget av sykehusopphold er imidlertid ikke undersøkt ved denne revisjonen, og vi er heller ikke kjent med publiserte data for sammenlikning av dette mot andre relevante populasjoner.

Vi mener at det også er et viktig funn at antallet cabazitaxelkurer som ble gitt var det samme som i de andre pasientseriene, og andelen der behandlingen ble avsluttet på grunn av sykdomsprogresjon var noe lavere enn i TROPIC-studien. Det tyder på at den utilsiktede overdoseringen ikke har redusert sannsynligheten for å få ønsket effekt av behandlingen. Andelen cabazitaxelkurer som ble gitt med redusert dose var imidlertid høyere i den danske pasientserien sammenliknet med de andre. Dette er som forventet ved en overdosering, fordi bivirkninger, i den grad de forekommer hyppigere på grunn av den utilsiktede overdoseringen, også vil gi klinisk grunnlag for å redusere dosen. En dosereduksjon innebar som regel en reduksjon på 20%, og var derfor i samme størrelsesorden som den utilsiktede overdoseringen.

### **Oppsummering og konklusjon**

Vi har etter beste evne vurdert de aktuelle pasienter og sykdomsforløp. Vi mener at 3 av de 5 dødsfall innen 30 dager etter behandling trolig skyldes cabazitaxel, men som anført over finner vi ikke at det er overdødelighet sammenlignet med andre publiserte data. Vi konkluderer således med at overdoseringen neppe har påvirket total dødelighet.

Vi finner også at det er overhyppighet av febril neutropeni sammenlignet med andre publiserte data. Vi mener at dette kan ha sammenheng med overdoseringen og dette kan ha medført noe økt behov for hospitalisering og infeksjonsbehandling.

**Referanser**

1. Jevtana SPC <http://felleskatalogen.no/medisin/jevtana-sanofi-aventis-570983>
2. de Bono et al, Lancet 2010;376:1147-54
3. Heidenreich et al, Eur Urol2013;63:977-982
4. Bracarda et al, Future oncol; epub ahead of print
5. Heidenreich et al, Eur J Cancer 2014;50:1090-99