



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 luglio 2018
EMA/500948/2018

L'EMA limita l'uso del medicinale Xofigo, indicato nel trattamento del cancro alla prostata

Il medicinale deve essere utilizzato solo dopo due precedenti trattamenti o quando altri trattamenti non sono possibili

L'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) ha concluso la revisione del medicinale antitumorale Xofigo (radio-223 dicloruro), e ha raccomandato di limitarne l'uso ai pazienti che sono stati sottoposti a due precedenti trattamenti per il carcinoma prostatico metastatico (cancro della prostata che si è diffuso alle ossa) o che non possono ricevere altri trattamenti.

Xofigo non deve inoltre essere utilizzato in associazione con Zytiga (abiraterone acetato) e i con corticosteroidi prednisone o prednisolone. Xofigo non deve essere usato con altre terapie oncologiche sistemiche, ad eccezione dei trattamenti per mantenere ridotti i livelli di ormone maschile (terapia ormonale). In aggiunta, il medicinale non deve essere usato in pazienti che non presentano sintomi, in linea con l'indicazione attuale; inoltre, l'uso di Xofigo non è raccomandato nei pazienti con un limitato numero di metastasi ossee, chiamate metastasi ossee osteoblastiche.

La revisione di Xofigo è stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA, a seguito dei dati di uno studio clinico i quali suggerivano che i pazienti che assumevano Xofigo in combinazione con Zytiga a prednisone/prednisolone potevano essere a rischio di mortalità precoce e presentavano più fratture rispetto ai pazienti che assumevano placebo (un trattamento fittizio) con Zytiga e prednisone/prednisolone.

Lo studio includeva pazienti senza sintomi o con sintomi lievi, mentre Xofigo è autorizzato solamente in pazienti con sintomi. Inoltre la combinazione di medicinali utilizzata nello studio è ora controindicata. Nello studio, i pazienti che avevano ricevuto Xofigo sono deceduti in media 2,6 mesi prima rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo. Inoltre, il 29% dei pazienti trattati con la combinazione con Xofigo presentava fratture, rispetto all'11% dei pazienti trattati con placebo.

Si ritiene che Xofigo, che viene assorbito dall'osso, si accumuli nei punti in cui l'osso è già danneggiato, ad esempio, da osteoporosi o micro-fratture, aumentando il rischio di frattura. Tuttavia le ragioni di una possibile morte precoce osservata in questo studio non sono completamente chiarite. L'azienda che commercializza Xofigo dovrà condurre degli studi per caratterizzare ulteriormente tali eventi, e chiarire i meccanismi che ne sono alla base.



Le raccomandazioni del PRAC sono state approvate dal Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP), e saranno ora inviate alla Commissione Europea per l'adozione di una decisione giuridicamente vincolante.

Informazioni per i pazienti

- Il medicinale per il cancro alla prostata Xofigo può aumentare il rischio di fratture. Inoltre, l'assunzione di Xofigo insieme al medicinale antitumorale Zytiga ed un medicinale a base di corticosteroidi (prednisone o prednisolone) per il cancro alla prostata potrebbe aumentare il rischio di morte.
- Il suo medico non utilizzerà la combinazione di Xofigo con gli altri due medicinali per il cancro alla prostata. Inoltre Xofigo, usato da solo o con farmaci chiamati "analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRH)", sarà riservato ai pazienti che hanno avuto almeno due precedenti trattamenti per il cancro alla prostata che si è diffuso fino all'osso, o che non possono ricevere altri trattamenti.
- Xofigo è autorizzato per l'uso solamente quando il cancro diffuso provoca dei sintomi; a seconda di come il tumore si è diffuso all'osso, il medico deciderà se Xofigo è il trattamento adatto per lei.
- Prima, durante e dopo il trattamento con Xofigo il suo medico le farà eseguire dei test per verificare lo stato di salute delle sue ossa. A seconda dei risultati di questi test, Xofigo potrà essere sospeso o interrotto, e lei potrebbe ricevere un trattamento alternativo.
- Prima di iniziare e durante il trattamento con Xofigo, il medico potrebbe anche darle un medicinale per proteggere le sue ossa dalle fratture.
- Se lei manifesta qualsiasi dolore osseo nuovo o insolito, oppure gonfiore prima, durante o dopo il trattamento con Xofigo, deve consultare il suo medico.
- In caso di domande o dubbi sul trattamento, si rivolga al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- L'uso di Xofigo è associato ad un aumentato rischio di fratture. E' stato anche osservato un possibile aumento del rischio di morte in uno studio clinico su Xofigo in associazione con abiraterone acetato e prednisone / prednisolone in pazienti con carcinoma prostatico asintomatico o lievemente sintomatico resistente alla castrazione.
- Xofigo deve essere usato solo in monoterapia o in combinazione con un analogo del LHRH per il trattamento di pazienti adulti con cancro prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), metastasi ossee sintomatiche e nessuna metastasi viscerale nota, che sono in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per mCRPC (diversi dagli analoghi di LHRH), o non trattabili con nessun altro trattamento sistemico disponibile per mCRPC.
- Xofigo è controindicato in combinazione con abiraterone acetato e prednisone / prednisolone. Inoltre, Xofigo non deve essere iniziato nei primi 5 giorni seguenti all'ultima dose di abiraterone e

prednisone / prednisolone. Il successivo trattamento sistemico per il cancro non deve essere iniziato per almeno 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di Xofigo.

- Xofigo non è raccomandato nei pazienti con un basso livello di metastasi ossee osteoblastiche e in pazienti con solo metastasi ossee asintomatiche. Inoltre, non è raccomandato in combinazione con terapie oncologiche sistemiche diverse dagli analoghi del LHRH.
- Nei pazienti lievemente sintomatici, i benefici del trattamento devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi, considerando che è probabilmente richiesta un'elevata attività osteoblastica perché il trattamento abbia benefici (vedere di seguito per maggiori informazioni).
- Prima dell'inizio e durante il trattamento con Xofigo, devono essere valutati lo stato osseo dei pazienti (ad es. mediante scintigrafia, misurazione della densità minerale ossea) e il rischio di fratture (es. osteoporosi, meno di 6 metastasi ossee, assunzione di medicinali che aumentano il rischio di fratture, basso indice di massa corporea). Il monitoraggio deve continuare per almeno 24 mesi.
- Nei pazienti con un alto rischio di base di fratture, deve essere considerato attentamente il beneficio del trattamento rispetto ai rischi.
- È stato riscontrato che l'uso concomitante di bifosfonati o denosumab riduce l'incidenza di fratture nei pazienti trattati con Xofigo. Pertanto, tali misure preventive devono essere prese in considerazione prima di iniziare o riprendere il trattamento con Xofigo

Le raccomandazioni dell'EMA si basano sulla valutazione dei dati di uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (ERA-223), che hanno mostrato un'aumentata incidenza di fratture (28,6% vs 11,4%), una possibile riduzione della mediana della sopravvivenza globale (30,7 mesi vs 33,3 mesi, HR 1,195, intervallo di confidenza al 95% (CI) 0,950 - 1,505, $p = 0,13$) e un aumento del rischio di progressione radiografica non ossea (HR 1,37 [95% IC 0,972, 1,948], $p = 0,07$) nei pazienti trattati con Xofigo in combinazione con abiraterone acetato più prednisone / prednisolone ($n = 401$) rispetto ai pazienti trattati con placebo in combinazione con abiraterone acetato più prednisone / prednisolone ($n = 405$). Un aumentato rischio di fratture è stato riscontrato in particolare in pazienti con storia clinica di osteoporosi e in pazienti con meno di 6 metastasi ossee.

In un altro studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo di fase III (ALSYMPCA), non è stato dimostrato un beneficio statisticamente significativo della sopravvivenza globale nei sottogruppi di pazienti trattati con Xofigo che avevano meno di 6 metastasi (HR per radio-223 su placebo 0,901; IC 95% [0,553 - 1,466], $p = 0,674$) o con fosfatasi alcalina totale basale (ALP) <220 U / L (HR 0,823 95% CI 0,633-1,068, $p = 0,142$); ciò indica che l'efficacia può essere ridotta nei pazienti con un basso livello di attività osteoblastica delle metastasi ossee.

Maggiori informazioni sul medicinale

Xofigo è attualmente utilizzato nel trattamento di pazienti adulti di sesso maschile con cancro alla prostata (una ghiandola del sistema riproduttivo maschile). E' autorizzato per l'uso quando la

castrazione medica o chirurgica (blocco della produzione di ormoni maschili nell'organismo con farmaci o interventi chirurgici) non funziona, e quando il cancro si è diffuso alle ossa causando sintomi come il dolore, ma non è noto se si sia diffuso ad altri organi interni.

Xofigo è stato autorizzato nell'Unione Europea a novembre 2013. Maggiori informazioni sono disponibili sul sito dell'EMA, al link ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione di Xofigo è stata avviata il 1 dicembre 2017 su richiesta della Commissione Europea ai sensi dell' [Articolo 20 del Regolamento \(CE\) No 726/2004](#).

La revisione è stata effettuata dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano. A marzo 2018 il PRAC ha raccomandato di controindicare l'uso di Xofigo con Zytiga e prednisone/prednisolone, come misura temporanea mentre la rivalutazione era in corso.

La Raccomandazione finali del PRAC sono state adottate il 12 luglio 2018 e successivamente inviate al Comitato per i Medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni relative ai medicinali per uso umano, che ha adottato l'opinione dell'Agenzia.

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea che emetterà una decisione giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'Unione Europea con le tempistiche previste. La fase finale della procedura di revisione è l'adozione da parte della Commissione europea di una decisione giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE