



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 de septiembre de 2018  
EMA/680161/2018

## La EMA restringe el uso del medicamento para el cáncer de próstata Xofigo

El medicamento solo deberá utilizarse después de dos tratamientos previos o cuando no puedan administrarse otros tratamientos

El 26 de julio de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos concluyó su revisión del medicamento contra el cáncer Xofigo (dicloruro de radio-223) y recomendó restringir su uso a los pacientes que hayan recibido dos tratamientos previos para el cáncer de próstata metastásico (cáncer de próstata que se ha extendido al hueso) o que no puedan recibir otros tratamientos.

Xofigo tampoco debe utilizarse con el medicamento Zytiga (acetato de abiraterona) ni con los corticosteroides prednisona o prednisolona. Xofigo no debe utilizarse con otros tratamientos sistémicos para el cáncer, excepto con tratamientos dirigidos a mantener unos niveles bajos de hormonas masculinas (tratamiento hormonal). De acuerdo con la indicación actual, el medicamento tampoco debe utilizarse en pacientes que no presenten síntomas; además, no se recomienda el uso de Xofigo en pacientes con un número bajo de metástasis óseas de tipo osteoblástico.

La revisión de Xofigo fue llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA a raíz de que los datos de un estudio clínico indicaran que los pacientes tratados con Xofigo en combinación con Zytiga y prednisona/prednisolona podrían correr el riesgo de fallecer antes y padecer más fracturas que los pacientes tratados con placebo (un tratamiento ficticio) combinado con Zytiga y prednisona/prednisolona. En el estudio participaron pacientes asintomáticos o con síntomas leves, mientras que Xofigo solo está autorizado en pacientes con síntomas. Además, la combinación utilizada en este estudio está actualmente contraindicada. En el estudio, los pacientes que recibieron la combinación con Xofigo murieron por término medio 2,6 meses antes que los que recibieron la combinación con placebo. Además, el 29 % de los pacientes que recibieron la combinación con Xofigo sufrieron fracturas, en comparación con el 11 % de los que recibieron la combinación con placebo.

Se cree que Xofigo, que es captado por el hueso, se acumula en zonas en las que ya existe un daño óseo, como por osteoporosis o microfracturas, lo que aumenta el riesgo de fracturas. Sin embargo, no se conocen del todo los motivos de la posible muerte prematura observada en este estudio. La compañía que comercializa Xofigo deberá realizar estudios para caracterizar mejor estos acontecimientos y aclarar los mecanismos subyacentes.



Las recomendaciones del PRAC fueron respaldadas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA. La Comisión Europea emitió un dictamen definitivo válido en toda la UE el 28 de septiembre de 2018.

### **Información destinada a los pacientes**

- Xofigo, un medicamento contra el cáncer de próstata, puede aumentar el riesgo de sufrir fracturas. Además, la administración de Xofigo junto con el medicamento contra el cáncer Zytiga y un corticosteroide (prednisona o prednisolona) para tratar el cáncer de próstata podría aumentar el riesgo de muerte.
- Su médico no utilizará la combinación de Xofigo y los otros dos medicamentos para tratar el cáncer de próstata. Además, el uso de Xofigo en monoterapia o en combinación con un tipo de medicamentos denominados «análogos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)» se reservará para los pacientes que hayan recibido al menos dos tratamientos previos para el cáncer de próstata que se haya extendido al hueso o que no puedan recibir otros tratamientos.
- El uso de Xofigo está autorizado únicamente para casos en los que el cáncer diseminado produzca síntomas; dependiendo de cómo el cáncer se haya extendido al hueso, su médico decidirá si el tratamiento con Xofigo es adecuado para usted.
- Antes, durante y después del tratamiento con Xofigo, su médico le hará pruebas para comprobar el estado de salud de sus huesos. En función de los resultados de estas pruebas, se podrá interrumpir o suspender la administración de Xofigo y pautar un tratamiento alternativo.
- Antes y durante el tratamiento con Xofigo, su médico también podrá administrarle un medicamento para proteger los huesos de las fracturas.
- Si antes, durante o después del tratamiento con Xofigo experimenta dolor o hinchazón de los huesos de aparición reciente o fuera de lo común, debe consultar a su médico.
- Si tiene alguna duda o pregunta sobre su tratamiento, consulte a su médico o farmacéutico.

### **Información destinada a los profesionales sanitarios**

- El uso de Xofigo se asocia a un aumento del riesgo de fracturas. También se observó un posible aumento del riesgo de muerte en un ensayo clínico en el que se investigó Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona en pacientes con cáncer de próstata asintomático o con síntomas leves resistente a la castración.
- Xofigo solo debe utilizarse en monoterapia o en combinación con un análogo de la LHRH para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm), metástasis óseas sintomáticas y ausencia de metástasis viscerales conocidas, que presenten progresión después de al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico para el CPRCm (distintos de análogos de la LHRH) o que no sean aptos para ningún tratamiento sistémico disponible para el CPRCm.
- La combinación de Xofigo con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona está contraindicada. Además, la administración de Xofigo no debe iniciarse en los 5 primeros días después de la última dosis de abiraterona y prednisona/prednisolona. El tratamiento antineoplásico sistémico que se administre posteriormente no debe iniciarse durante al menos 30 días después de la última administración de Xofigo.

- Xofigo no está recomendado en pacientes con un número escaso de metástasis óseas osteoblásticas y en pacientes que solo presentan metástasis óseas asintomáticas. Tampoco se recomienda en combinación con tratamientos antineoplásicos sistémicos distintos de los análogos de la LHRH.
- En los pacientes con síntomas leves, el beneficio del tratamiento debe ser cuidadosamente evaluado cotejándolo con sus riesgos, teniendo en cuenta que probablemente sea necesaria una elevada actividad osteoblástica para obtener un beneficio terapéutico (a continuación encontrará más información).
- Antes de iniciar el tratamiento con Xofigo y durante el mismo, deberá evaluarse el estado óseo del paciente (p. ej., mediante gammagrafía, medición de la densidad mineral ósea) y el riesgo de fracturas (p. ej., osteoporosis, presencia de menos de 6 metástasis óseas, medicamentos que aumenten el riesgo de fracturas, índice de masa corporal bajo). La vigilancia debe mantenerse durante al menos 24 meses.
- En pacientes con un riesgo basal de fractura elevado, deberá analizarse cuidadosamente el beneficio del tratamiento frente a los riesgos.
- Se ha observado que el uso concomitante de bisfosfonatos o denosumab reduce la incidencia de fracturas en los pacientes tratados con Xofigo. Por tanto, se considerará la implantación de estas medidas preventivas antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Xofigo.

Las recomendaciones anteriores se basan en la evaluación de los datos de un ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ERA-223), que reveló una mayor incidencia de fracturas (28,6 % frente al 11,4 %), una posible reducción de la mediana de supervivencia global (30,7 meses frente a 33,3 meses, RRI de 1,195, intervalo de confianza (IC) del 95 % 0,950-1,505,  $p = 0,13$ ) y un aumento del riesgo de progresión radiológica en localizaciones distintas del hueso (RRI de 1,376 [IC del 95 % 0,972-1,948],  $p = 0,07$ ) entre los pacientes que recibieron Xofigo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona ( $n = 401$ ), en comparación con los pacientes que recibieron placebo en combinación con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona ( $n = 405$ ). Se observó un aumento del riesgo de fracturas, especialmente en pacientes con antecedentes médicos de osteoporosis y en pacientes con menos de 6 metástasis óseas.

En otro ensayo de fase III aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ALSYMPCA) no se pudo demostrar un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global con el tratamiento con Xofigo en los subgrupos de pacientes con menos de 6 metástasis (RRI entre el radio-223 y el placebo de 0,901; IC del 95 % [0,553-1,466],  $p = 0,674$ ) o un valor basal de fosfatasa alcalina (FA) total  $< 220$  U/l (RRI de 0,823, IC del 95 % 0,633-1,068,  $p = 0,142$ ), lo que indica que la eficacia podría ser menor en los pacientes cuyas metástasis presentan un bajo grado de actividad osteoblástica.

---

### **Información adicional sobre el medicamento**

Xofigo se utiliza actualmente para tratar a varones adultos con cáncer de próstata (una glándula del aparato reproductor masculino). Su uso está autorizado cuando la castración médica o quirúrgica (inhibición de la producción de hormonas masculinas en el organismo mediante medicamentos o cirugía) no es eficaz y cuando el cáncer se ha extendido a los huesos y está provocando síntomas tales como dolor, pero no hay indicios de que se haya extendido a otros órganos internos.

Xofigo fue autorizado en la Unión Europea en noviembre de 2013. Puede obtenerse más información sobre Xofigo en la página web de la EMA: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports)

### **Más información sobre el procedimiento**

La revisión de Xofigo se inició el 1 de diciembre de 2017 a petición de la Comisión Europea, de conformidad con el [artículo 20 del Reglamento \(CE\) n.º 726/2004](#).

La revisión fue realizada en primer lugar por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC), el comité responsable de evaluar los problemas de seguridad en los medicamentos de uso humano. En marzo de 2018, el PRAC recomendó contraindicar el uso de Xofigo en combinación con Zytiga y prednisona/prednisolona como medida intermedia, a la espera de completar la revisión.

Las recomendaciones definitivas del PRAC se adoptaron el 12 de julio de 2018 y posteriormente se enviaron al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), el responsable de todas las cuestiones relativas a los medicamentos de uso humano, que adoptó el dictamen de la Agencia. El dictamen del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que adoptó una decisión legalmente vinculante para todos los Estados miembros de la UE el 28 de septiembre de 2018.