



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 settembre 2018
EMA/680161/2018

L'EMA limita l'uso del medicinale Xofigo per il trattamento del cancro della prostata

Medicinale da utilizzare soltanto dopo due precedenti trattamenti o quando non sono possibili altri trattamenti

Il 26 luglio 2018 l'Agenzia europea per i medicinali 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 contro il carcinoma prostatico metastatico (cancro della prostata che si è diffuso alle ossa) o che non possono ricevere altri trattamenti.

Xofigo, inoltre, non deve essere utilizzato in associazione con i medicinali Zytiga (abiraterone acetato) e i corticosteroidi prednisone o prednisolone. Xofigo non deve essere utilizzato con altre terapie antitumorali sistemiche, ad eccezione dei trattamenti volti a mantenere ridotti i livelli di ormoni maschili (terapia ormonale). Il medicinale, inoltre, non deve essere utilizzato 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, denominate 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 secondo cui i pazienti che assumevano Xofigo in associazione con Zytiga e 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 che presentano sintomi. Inoltre, l'associazione di medicinali utilizzata nello studio è ora controindicata. Nello studio, i pazienti che avevano ricevuto l'associazione con Xofigo sono deceduti in media 2,6 mesi prima rispetto a quelli che avevano ricevuto l'associazione con placebo. Inoltre, il 29 % dei pazienti che avevano ricevuto l'associazione con Xofigo presentava fratture, contro all'11 % dei pazienti trattati con l'associazione con placebo.

Si ritiene che Xofigo, che viene assorbito dall'osso, si accumuli in punti in cui l'osso è già danneggiato, ad esempio da osteoporosi o microfratture, aumentando il rischio di fratture. Tuttavia, le cause di un possibile decesso precoce osservato in questo studio non sono pienamente comprese. La ditta che commercializza Xofigo dovrà condurre degli studi per caratterizzare ulteriormente tali eventi e chiarire i meccanismi che li sottendono.

Le raccomandazioni del PRAC sono state approvate dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA. La Commissione europea ha adottato una decisione definitiva giuridicamente vincolante valida in tutta l'UE il 28 settembre 2018.



Informazioni per i pazienti

- Il medicinale contro il carcinoma prostatico Xofigo può aumentare il rischio di fratture. Inoltre, l'assunzione di Xofigo assieme al medicinale antitumorale Zytiga e a un medicinale corticosteroideo (prednisone o prednisolone) per il carcinoma prostatico potrebbe aumentare il rischio di decesso.
- Il suo medico non utilizzerà Xofigo in associazione con gli altri due medicinali contro il cancro della prostata. Inoltre Xofigo, utilizzato da solo o con medicinali chiamati "analoghi dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)", sarà riservato ai pazienti che sono stati sottoposti ad almeno due precedenti trattamenti per il cancro della prostata che si è diffuso alle ossa o che non possono ricevere altri trattamenti.
- Xofigo è autorizzato per l'uso solo quando la diffusione del cancro provoca sintomi; a seconda del modo in cui il cancro si è diffuso alle ossa, il suo 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 ossa. In base ai risultati di tali test, Xofigo può essere sospeso o interrotto e lei potrebbe ricevere un trattamento alternativo.
- Prima di iniziare e durante il trattamento con Xofigo, il suo medico può somministrarle anche un medicinale per proteggere le ossa dalle fratture.
- Se manifesta dolore osseo nuovo o inusuale oppure gonfiore prima, durante o dopo il trattamento con Xofigo, deve consultare il medico.
- Se ha domande o dubbi sul trattamento, si rivolga al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- L'uso di Xofigo è associato a un rischio maggiore di fratture. È stato osservato anche un possibile aumento del rischio di decesso in uno studio clinico condotto su Xofigo in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone in pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione asintomatico o leggermente sintomatico.
- Xofigo deve essere utilizzato solo in monoterapia, o in associazione con un analogo dell'LHRH per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC), con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per mCRPC (diversa dagli analoghi dell'LHRH), o non idonei ai trattamenti sistemici per mCRPC disponibili.
- Xofigo è controindicato in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone. Inoltre, Xofigo non deve essere iniziato nei primi 5 giorni successivi all'ultima dose di abiraterone e prednisone/prednisolone. Il trattamento sistemico successivo del cancro non deve essere iniziato per almeno 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di Xofigo.
- Xofigo non è raccomandato in pazienti con un basso livello di metastasi ossee osteoblastiche e in pazienti che presentano solo metastasi ossee asintomatiche. Inoltre, non è raccomandato in associazione con terapie oncologiche sistemiche diverse dagli analoghi dell'LHRH.
- Nei pazienti con sintomi lievi, il beneficio del trattamento deve essere valutato attentamente rispetto ai rischi, considerando che potrebbe essere necessaria un'elevata attività osteoblastica per trarre beneficio dal trattamento (per maggiori informazioni, vedere di seguito).

- Prima di iniziare e durante il trattamento con Xofigo, deve essere effettuata una valutazione dello stato delle ossa dei pazienti (ad esempio mediante scintigrafia, misurazione della densità minerale delle ossa) e del rischio di fratture (ad esempio osteoporosi, meno di 6 metastasi ossee, medicinale che aumenta il rischio di fratture, basso indice di massa corporea). Il monitoraggio deve continuare per almeno 24 mesi.
- Per i pazienti con un elevato rischio di base di frattura, occorre considerare accuratamente il beneficio della terapia rispetto ai rischi.
- È stato riscontrato che l'uso concomitante di bisfosfonati o denosumab riduce l'incidenza di fratture nei pazienti trattati con Xofigo. Pertanto, tali misure preventive devono essere prese in considerazione prima dell'inizio o della ripresa del trattamento con Xofigo.

Le raccomandazioni di cui sopra si basano sulla valutazione dei dati di uno studio di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (ERA-223), che hanno rivelato una maggiore incidenza di fratture (28,6 % contro 11,4 %), una possibile riduzione della sopravvivenza media complessiva (30,7 mesi rispetto a 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 1,376 [95 % CI 0,972, 1,948], $p = 0,07$) nei pazienti trattati con Xofigo in associazione con abiraterone acetato più prednisone/prednisolone ($n = 401$) rispetto ai pazienti trattati con placebo in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone ($n = 405$). Un maggiore 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 di fase III randomizzato, in doppio cieco, controllato con un placebo (ALSYMPCA), non è stato possibile dimostrare un beneficio statisticamente significativo di sopravvivenza globale nei sottogruppi di pazienti trattati con Xofigo che avevano meno di 6 metastasi (HR per radio-223 su placebo 0,901); 95 % CI [0,553-1,466], $p = 0,674$) o con fosfatasi alcalina totale al basale (ALP) < 220 U/L (HR 0,823 95 % CI 0,633-1,068, $p = 0,142$), il che indica che l'efficacia può essere ridotta nei pazienti con un basso livello di attività osteoblastica delle metastasi ossee.

Ulteriori informazioni sul medicinale

Xofigo è utilizzato attualmente per il trattamento di pazienti adulti di sesso maschile con cancro della prostata (una ghiandola dell'apparato riproduttivo maschile). Il medicinale è autorizzato per l'uso quando la castrazione medica o chirurgica (interruzione della produzione di ormoni maschili nell'organismo ottenuta con terapia farmacologica o con intervento chirurgico) 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 nel novembre 2013. Ulteriori informazioni su Xofigo sono disponibili sul sito web dell'EMA. [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports)

Ulteriori 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 \(CE\) n. 726/2004](#).

La revisione è stata effettuata dapprima dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), comitato responsabile della valutazione delle questioni di sicurezza per i medicinali per uso umano. Nel marzo 2018 il PRAC ha raccomandato di controindicare l'uso di Xofigo in associazione con Zytiga e prednisone/prednisolone, come misura provvisoria, mentre era in corso la revisione.

Le raccomandazioni finali del PRAC sono state adottate il 12 luglio 2018 e successivamente trasmesse al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile delle questioni concernenti i medicinali per uso umano, che ha adottato il parere dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea che, in data 28 settembre 2018, ha emanato una decisione definitiva, giuridicamente vincolante, applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.