



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 septembrie 2018
EMA/680161/2018

EMA restricționează utilizarea medicamentului Xofigo, indicat în tratamentul cancerului de prostată

Medicamentul trebuie utilizat doar după două tratamente anterioare sau dacă nu pot fi administrate alte tratamente

La 26 iulie 2018, Agenția Europeană pentru Medicamente a finalizat reevaluarea medicamentului împotriva cancerului Xofigo (diclorură de radiu-223) și a recomandat restricționarea utilizării acestuia la pacienții care au urmat anterior două tratamente pentru cancer de prostată metastazat (cancer de prostată care s-a extins la oase) sau cărora nu li se pot administra alte tratamente.

De asemenea, Xofigo este contraindicat în asociere cu medicamentele Zytiga (acetat de abirateronă) și corticosteroidul prednison sau prednisolon. Xofigo nu trebuie utilizat în asociere cu alte terapii antineoplazice sistemice, cu excepția tratamentelor de menținere a unor niveluri scăzute de hormoni masculini (terapie hormonală). De asemenea, medicamentul nu trebuie utilizat la pacienții care nu prezintă simptome, în conformitate cu indicația actuală; în plus, utilizarea Xofigo nu este recomandată la pacienții cu un număr scăzut de metastaze osoase numite metastaze osoase osteoblastice.

Reevaluarea Xofigo a fost efectuată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al EMA după ce datele provenite dintr-un studiu clinic au sugerat că pacienții cărora li se administrează Xofigo în asociere cu Zytiga și cu prednison/prednisolon pot fi expuși riscului de deces prematur și au mai multe fracturi decât pacienții cărora li se administrează placebo (un preparat inactiv) în asociere cu Zytiga și cu prednison/prednisolon. Studiul a cuprins și pacienți fără simptome sau doar cu simptome ușoare, deși Xofigo este autorizat doar la pacienții cu simptome. În plus, asocierea utilizată în studiu este contraindicată în prezent. În cadrul studiului, pacienții cărora li s-a administrat combinația cu Xofigo au decedat în medie cu 2,6 luni mai devreme decât cei cărora li s-a administrat combinația cu placebo. În plus, 29 % din pacienții cărora li s-a administrat combinația cu Xofigo au avut fracturi, față de 11 % din pacienții cărora li s-a administrat combinația cu placebo.

Se consideră că Xofigo, care este absorbit de oase, se acumulează în zone în care osul este deja afectat, de exemplu ca urmare a osteoporozei sau a unor micro-fracturi, ceea ce crește riscul de fractură. În schimb, cauzele posibilului deces prematur observat în acest studiu nu sunt pe deplin înțelese. Compania care comercializează Xofigo va trebui să realizeze studii suplimentare pentru a caracteriza suplimentar aceste evenimente și a clarifica mecanismele care stau la baza lor.

Recomandările PRAC au fost aprobate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al EMA. Comisia Europeană a emis o decizie legală definitivă, valabilă pe întreg teritoriul UE, la 28 septembrie 2018.



Informații pentru pacienți

- Medicamentul Xofigo, indicat pentru tratarea cancerului de prostată, poate crește riscul de fracturi. De asemenea, administrarea Xofigo împreună cu medicamentul împotriva cancerului Zytiga și cu un corticosteroid (prednison sau prednisolon) pentru tratarea cancerului de prostată poate crește riscul de deces.
- Medicul dumneavoastră nu va utiliza Xofigo în combinație cu celelalte două medicamente împotriva cancerului de prostată. În plus, utilizarea Xofigo în monoterapie sau în asociere cu medicamentele numite „analogi ai hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH)” va fi rezervată pentru pacienții care au urmat cel puțin două tratamente anterioare împotriva cancerului de prostată extins la nivelul oaselor sau cărora nu li se pot administra alte tratamente.
- Xofigo este autorizat pentru utilizare doar în cazul în care cancerul aflat în curs de răspândire produce simptome; în funcție de modul în care cancerul se extinde la oase, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul cu Xofigo vi se potrivește sau nu.
- Înaintea tratamentului cu Xofigo, în timpul acestuia și după tratament, medicul dumneavoastră vă va efectua analize pentru a verifica starea de sănătate a oaselor. În funcție de rezultatele acestor analize, tratamentul cu Xofigo poate fi întrerupt sau oprit și vi se poate prescrie un tratament alternativ.
- Înainte de începerea tratamentului cu Xofigo și în timpul acestuia, medicul dumneavoastră vă poate administra și un medicament care să vă protejeze oasele de fracturi.
- Dacă prezentați dureri de oase sau inflamații noi sau neobișnuite înaintea tratamentului cu Xofigo, în timpul acestuia sau după tratament, trebuie să vă adresați medicului.
- Dacă aveți întrebări sau motive de îngrijorare referitoare la tratamentul dumneavoastră, discutați cu medicul sau cu farmacistul.

Informații pentru profesioniștii în domeniul sănătății

- Utilizarea Xofigo este asociată cu un risc crescut de fracturi. De asemenea, în cadrul unui studiu clinic care a investigat Xofigo în asociere cu acetatul de abirateronă și cu prednison/prednisolon s-a observat un posibil risc crescut de deces la pacienții cu cancer de prostată rezistent la castrare asimptomatic sau ușor simptomatic.
- Xofigo trebuie utilizat doar în monoterapie sau în asociere cu un analog LHRH pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer de prostată rezistent la castrare metastazat (CPRCm), cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale cunoscute, aflați în progresie după administrarea a cel puțin două linii de terapie sistemică împotriva CPRCm (altele decât terapia cu analogi LHRH) sau neeligibili pentru niciunul din tratamentele sistemice disponibile împotriva CPRCm.
- Xofigo este contraindicat în asociere cu acetat de abirateronă și cu prednison/prednisolon. În plus, tratamentul cu Xofigo nu trebuie început în primele 5 zile de la ultima doză de abirateronă și de prednison/prednisolon. Ulterior, nu trebuie inițiat tratament antineoplazic sistemic timp de cel puțin 30 de zile după ultima administrare a Xofigo.
- Xofigo nu este recomandat la pacienții cu un nivel scăzut de metastaze osoase osteoblastice și la pacienții care au doar metastaze osoase asimptomatice. De asemenea, nu este recomandat în asociere cu terapii antineoplazice sistemice altele decât analogii LHRH.

- La pacienții cu simptome ușoare trebuie evaluat cu atenție beneficiul tratamentului în raport cu riscurile, având în vedere că poate fi necesară o activitate osteoblastică intensă pentru ca tratamentul să aducă beneficii (vezi mai jos).
- Înainte de începerea tratamentului cu Xofigo și în timpul acestuia trebuie evaluat statusul osos al pacienților (de exemplu, prin scintigrafie, măsurarea densității minerale a oaselor) și a riscului de fracturi (de exemplu, osteoporoză, mai puțin de 6 metastaze osoase, medicație care crește riscul de fracturi, indice de masă corporală mic). Monitorizarea trebuie continuată timp de cel puțin 24 de luni.
- La pacienții cu risc inițial crescut de fracturi trebuie evaluat cu atenție beneficiul tratamentului în raport cu riscurile.
- S-a constatat că utilizarea concomitentă a bifosfonaților sau a denosumabului reduce incidența fracturilor la pacienții tratați cu Xofigo. Prin urmare, trebuie avute în vedere astfel de măsuri preventive înainte de începerea tratamentului cu Xofigo sau la reluarea acestuia.

Recomandările de mai sus se bazează pe evaluarea datelor provenite dintr-un studiu de fază III randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (ERA-223), care a demonstrat că există un risc crescut de incidență a fracturilor (28,6 % față de 11,4 %), o posibilă scădere a supraviețuirii globale mediane [30,7 luni față de 33,3 luni, RR 1,195, interval de încredere (IÎ) 95 % de 0,950-1,505, p=0,13] și un risc crescut de progresie radiologică la nivel non-osos (RR 1,376 [IÎ 95 % de 0,972-1,948], p=0,07) în rândul pacienților cărora li se administrează Xofigo în asociere cu acetat de abirateronă plus prednison/prednisolon (n=401), comparativ cu pacienții cărora li se administrează placebo în asociere cu acetat de abirateronă plus prednison/prednisolon (n=405). Creșterea riscului de fracturi a fost identificată în special la pacienții cu antecedente medicale de osteoporoză și la pacienții cu mai puțin de 6 metastaze osoase.

Într-un alt studiu de fază III randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (ALSYMPCA), nu s-a putut demonstra că tratamentul cu Xofigo ar aduce un beneficiu semnificativ din punct de vedere statistic pentru supraviețuirea globală la subgrupurile de pacienți care au mai puțin de 6 metastaze (RR 0,901 pentru radiu-223 față de placebo; IÎ 95 % [0,553-1,466], p=0,674) sau care au valoarea inițială a fosfatazei alcaline totale (ALP) <220 U/L (RR 0,823, IÎ 95 % de 0,633-1,068, p=0,142), ceea ce indică faptul că eficacitatea poate fi diminuată la pacienții cu un nivel redus de activitate osteoblastică determinată de metastazele osoase.

Informații suplimentare despre medicament

În prezent, Xofigo se utilizează în tratamentul bărbaților adulți cu cancer de prostată (o glandă a sistemului reproducător masculin). Utilizarea sa este autorizată atunci când castrarea medicală sau chirurgicală (oprirea producției de hormoni masculini în organism prin administrarea de medicamente sau prin intervenție chirurgicală) nu dă rezultate, iar cancerul s-a extins la nivelul oaselor și provoacă simptome, de exemplu durere, dar nu se știe dacă s-a extins și la alte organe interne.

Xofigo a fost autorizat în Uniunea Europeană în noiembrie 2013. Informații suplimentare referitoare la Xofigo sunt disponibile pe site-ul EMA: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports)

Informații suplimentare despre procedură

Reevaluarea Xofigo a fost inițiată la 1 decembrie 2017, la solicitarea Comisiei Europene, în temeiul [articolului 20 din Regulamentul \(CE\) nr. 726/2004](#).

Reevaluarea a fost efectuată inițial de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul responsabil pentru evaluarea aspectelor legate de siguranța medicamentelor de uz uman. În martie 2018, PRAC a recomandat ca utilizarea Xofigo în asociere cu Zytiga și cu prednison/prednisolon să fie contraindicată, ca măsură provizorie pe perioada reevaluării.

Recomandările finale ale PRAC au fost adoptate la 12 iulie 2018 și au fost apoi transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), responsabil pentru aspectele legate de medicamentele de uz uman, care a adoptat avizul agenției. Avizul CHMP a fost înaintat Comisiei Europene, care a emis o decizie definitivă obligatorie din punct de vedere juridic, aplicabilă în toate statele membre ale UE, la 28 septembrie 2018.