

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA
CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

06 Agosto 2018

**▼Xofigo (radio-223 dicloruro): nuove restrizioni
d'uso dovute a un aumento del rischio di frattura e
di mortalità**

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

l'Agenzia Italiana del Farmaco in accordo con l'Agenzia Europea per i Medicinali e Bayer AG, desidera informarla di quanto segue:

Riassunto

- L'uso di Xofigo è associato ad un aumentato rischio di fratture. In uno studio clinico che ha valutato il radio-223 dicloruro (Xofigo) in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone è stato anche osservato un possibile aumento del rischio di decesso nei pazienti con carcinoma prostatico resistente alla castrazione, asintomatico o lievemente sintomatico
- Il radio-223 deve essere utilizzato esclusivamente in monoterapia o in associazione con un analogo dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (luteinising hormone-releasing hormone, LHRH) per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) e con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per il mCRPC (diverse dagli analoghi dell'LHRH) o non eleggibili ai trattamenti sistemici disponibili per il mCRPC.
- Il radio-223 è controindicato in associazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone.
- Il radio-223 non è raccomandato nei pazienti con basso livello di metastasi ossee osteoblastiche, in pazienti con solo metastasi ossee asintomatiche e in associazione con altre terapie antitumorali sistemiche diverse dagli analoghi del LHRH. Nei pazienti con metastasi ossee lievemente sintomatiche occorre valutare con attenzione che il beneficio del trattamento sia superiore ai rischi.
- Lo stato di salute dell'osso e il rischio basale di fratture devono essere valutati prima dell'inizio del trattamento e devono essere strettamente monitorati per

almeno 24 mesi. Deve essere preso in considerazione l'uso di bifosfonati o denosumab.

Considerazioni sul problema di sicurezza

I dati di uno studio randomizzato di fase III (ERA-223), in doppio cieco, controllato verso placebo, hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di fratture (28,6% contro 11,4%), una riduzione della sopravvivenza mediana globale (30,7 mesi contro 33,3 mesi, *hazard ratio* [HR] 1,195, intervallo di confidenza [IC] 95% 0,950 - 1,505, $p = 0,13$) e un aumento del rischio di progressione radiologica non ossea (HR 1,376 [IC 95% 0,972, 1,948], $p = 0,07$) tra i pazienti che ricevevano radio-223 in associazione con abiraterone acetato più prednisone/prednisolone ($n = 401$) rispetto a coloro che ricevevano placebo in associazione con abiraterone acetato più prednisone/prednisolone ($n = 405$). È stato osservato un aumento del rischio di fratture, soprattutto nei pazienti con anamnesi di osteoporosi e in quelli con meno di 6 metastasi ossee. In uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo (ALSYMPCA) non è stato possibile dimostrare un beneficio statisticamente significativo del trattamento in termini di sopravvivenza globale nei sottogruppi di pazienti con meno di 6 metastasi (HR per il radio-223 rispetto al placebo 0,901; IC 95% [0,553 - 1,466], $p = 0,674$) o con un valore basale della fosfatasi alcalina (ALP) totale < 220 U/L (HR 0,823; IC 95% [0,633 - 1,068], $p = 0,142$); l'uso del radio-223 non è raccomandato nei pazienti con un basso livello di metastasi ossee osteoblastiche.

Alla luce del rischio di fratture recentemente individuato, delle incertezze riguardanti la tendenza ad un aumento della mortalità e alla eventualità di progressione non ossea, l'indicazione del radio-223 viene limitata come indicato in precedenza.

Nei pazienti lievemente sintomatici, occorre valutare con attenzione che il beneficio del trattamento superi i rischi, considerando che, verosimilmente, è necessaria un'elevata attività osteoblastica perché il trattamento sia associato a un beneficio.

Si ritiene che il radio-223 si accumuli nelle sedi ad elevato *turnover* osseo, come ad esempio le sedi di malattia ossea degenerativa (osteoporosi) o di recente (micro)frattura, aumentando il rischio di fratture. Altri fattori, quali ad esempio l'uso concomitante di steroidi, potrebbero ulteriormente aumentare il rischio di fratture. Pertanto, i pazienti con questi fattori di rischio potrebbero essere a maggior rischio di sviluppare fratture.

Prima, durante e dopo il trattamento con radio-223, devono essere monitorati attentamente lo stato di salute dell'osso (ad es. tramite scintigrafia, misurazione della densità ossea) e il rischio di fratture dei pazienti (ad es. osteoporosi, un numero di metastasi ossee inferiore a 6, medicinali che aumentano il rischio di fratture, indice di massa corporea basso). È stato osservato che l'uso concomitante di bifosfonati o denosumab riduce l'incidenza di fratture nei pazienti trattati con radio-223. Pertanto, tali misure preventive devono essere prese in considerazione

prima di iniziare o riprendere il trattamento con radio-223. Nei pazienti con un elevato rischio basale di frattura, si consiglia di valutare con attenzione il beneficio del trattamento rispetto ai rischi.

A causa dell'aumento del rischio di fratture e del possibile aumento della mortalità osservati con l'associazione di radio-223 con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone, questa tripla associazione resta controindicata. Inoltre, l'inizio del trattamento con radio-223 non è raccomandato nei primi 5 giorni successivi all'ultima dose di abiraterone e prednisone/prednisolone. Un successivo trattamento antitumorale sistemico non deve essere iniziato per almeno 30 giorni dopo l'ultima somministrazione di Xofigo.

Saranno condotti ulteriori studi per caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza del radio-223 e, in particolare, i meccanismi responsabili dell'aumento del rischio di fratture e del possibile aumento del rischio di mortalità riportati nello studio ERA-223.

Richiamo alla segnalazione

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. Vedere paragrafo 4.8 del RCP per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Punto di contatto aziendale

I contatti per ulteriori informazioni sono forniti nelle informazioni del prodotto del medicinale Xofigo (RCP e Foglio illustrativo) riportati al sito:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002653/human_med_001692.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le Segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da Farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.