



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 de setembro de 2018
EMA/680161/2018

A EMA restringe a utilização do medicamento Xofigo indicado para o tratamento do cancro da próstata

O medicamento deve ser utilizado apenas após dois tratamentos anteriores ou quando não podem ser administrados outros tratamentos

Em 26 de julho de 2018, a Agência Europeia de Medicamentos concluiu a sua revisão do medicamento contra o cancro Xofigo (dicloreto de rádio-223) e recomendou que a sua utilização fosse restringida a doentes que receberam dois tratamentos anteriores para o cancro da próstata metastático (cancro da próstata que se disseminou para os ossos) ou que não podem receber outros tratamentos.

Xofigo está igualmente contraindicado em associação com os medicamentos Zytiga (acetato de abiraterona) e com o corticosteroide prednisona ou prednisolona. Xofigo não deve ser utilizado em associação com outras terapêuticas anticancerígenas sistémicas, exceto em tratamentos para manter os níveis reduzidos de hormonas masculinas (terapia hormonal). O medicamento também não deve ser utilizado em doentes que não apresentam sintomas, em conformidade com a indicação atual; além disso, a utilização de Xofigo não é recomendada em doentes com um baixo número de metástases ósseas denominadas metástases ósseas osteoblásticas.

A revisão de Xofigo foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA após os dados de um ensaio clínico sugerirem um risco aumentado de morte, bem como um maior número de fraturas, nos doentes tratados com Xofigo em associação com Zytiga e prednisona/prednisolona relativamente aos doentes que receberam um placebo (um tratamento simulado) em associação com Zytiga e prednisona/prednisolona. O estudo incluiu doentes sem sintomas ou apenas com sintomas ligeiros, embora Xofigo esteja apenas autorizado para utilização em doentes com sintomas. Além disso, a associação utilizada neste estudo é agora contraindicada. No estudo, os doentes que receberam a associação com Xofigo morreram, em média, 2,6 meses mais cedo do que os doentes que receberam a associação com o placebo. Além disso, 29% dos doentes que receberam a associação com Xofigo apresentaram fraturas, em comparação com 11% dos doentes que receberam a associação com o placebo.

Pensa-se que Xofigo, que é absorvido pelo osso, se acumule em locais onde o osso já está danificado, por osteoporose ou microfraturas, aumentando o risco de fratura. Contudo, as razões para uma possível morte precoce observada neste estudo não estão totalmente esclarecidas. A empresa que comercializa Xofigo deverá realizar estudos para caracterizar melhor estes acontecimentos e esclarecer os mecanismos que lhes estão subjacentes.



As recomendações do PRAC foram aprovadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA. Em 28 de setembro de 2018, a Comissão Europeia emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa, válida para toda a União Europeia (UE).

Informações para os doentes

- O medicamento Xofigo para o cancro da próstata pode aumentar o risco de fraturas. Além disso, a associação de Xofigo com o medicamento contra o cancro Zytiga e um medicamento corticosteroide (prednisona ou prednisolona) para o cancro da próstata podem resultar num possível aumento do risco de morte.
- O seu médico não utilizará Xofigo em associação com os outros dois medicamentos para o cancro da próstata. Além disso, a utilização de Xofigo como medicamento único (em monoterapia) ou em associação com medicamentos denominados análogos da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH) será reservada para doentes que tenham recebido, pelo menos, dois tratamentos anteriores para o cancro da próstata que se disseminou para os ossos, ou que não podem receber outros tratamentos.
- Xofigo está autorizado para utilização apenas quando a disseminação do cancro causa sintomas; dependendo da forma como o cancro se disseminou para os ossos, o seu médico decidirá se Xofigo é o tratamento indicado para si.
- O seu médico realizará testes para verificar o estado de saúde dos seus ossos antes, durante e após o tratamento com Xofigo. Dependendo dos resultados destes testes, o tratamento com Xofigo pode ser interrompido ou suspenso, podendo ser-lhe dado um tratamento alternativo.
- Antes e durante o tratamento com Xofigo, o seu médico poderá igualmente dar-lhe um medicamento para proteger os seus ossos das fraturas.
- Se sentir qualquer dor óssea ou inchaço novo ou inabitual, durante ou após o seu tratamento com Xofigo, deve consultar o seu médico.
- Caso tenha alguma questão ou dúvida sobre o tratamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Informações para os profissionais de saúde

- A utilização de Xofigo está associada a um risco aumentado de fraturas. Foi igualmente observado um possível aumento do risco de morte num ensaio clínico que avaliou Xofigo em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona em doentes com cancro da próstata resistente à castração assintomáticos ou pouco sintomáticos.
- Xofigo só deve ser utilizado em monoterapia ou em associação com um análogo da LHRH para o tratamento de doentes adultos com carcinoma da próstata metastático resistente à castração (mCRPC), com metástases ósseas sintomáticas e sem metástases viscerais conhecidas, com doença em progressão após, pelo menos, dois ciclos prévios de terapêutica sistémica para mCRPC (que não os análogos da LHRH), ou sem indicação para qualquer tratamento de mCRPC sistémico disponível.
- Xofigo é contraindicado em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona. Além disso, Xofigo não deve ser iniciado nos primeiros 5 dias após a administração da última dose de abiraterona e prednisona/prednisolona. O tratamento anticancerígeno sistémico subsequente não deve ser iniciado durante, pelo menos, 30 dias após a última administração de Xofigo.

- Xofigo não é recomendado em doentes com um baixo nível de metástases ósseas osteoblásticas e em doentes que tenham apenas metástases ósseas assintomáticas. Também não é recomendado em associação com terapêuticas anticancerígenas sistémicas que não os análogos da LHRH.
- Em doentes pouco sintomáticos, o benefício do tratamento deve ser cuidadosamente avaliado relativamente aos seus riscos, considerando-se que uma alta atividade osteoblástica será provavelmente necessária para obter um benefício terapêutico (ver abaixo para mais informações).
- Antes e durante o tratamento com Xofigo, deve realizar-se uma avaliação do estado ósseo dos doentes (por ex., por cintigrafia, medição da densidade mineral óssea) e do risco de fraturas (por ex., osteoporose, menos de 6 metástases ósseas, medicação que aumente o risco de fraturas, baixo índice de massa corporal). A monitorização deve continuar durante, pelo menos, 24 meses.
- Em doentes com um risco basal elevado de fraturas, o benefício terapêutico deve ser cuidadosamente considerado relativamente aos riscos.
- A utilização concomitante de bifosfonatos ou de denosumab demonstrou reduzir a incidência de fraturas em doentes tratados com Xofigo. Por conseguinte, essas medidas preventivas devem ser consideradas antes de iniciar ou retomar o tratamento com Xofigo.

As recomendações acima baseiam-se na avaliação dos dados de um ensaio de fase III, com distribuição aleatória, com dupla ocultação, controlado por placebo (ERA-223), que demonstrou que havia um aumento da incidência de fraturas (28,6% vs. 11,4%), uma possível redução da sobrevivência global mediana (30,7 meses vs. 33,3 meses, HR 1,195, intervalo de confiança (IC) 95% 0,950 - 1,505, $p=0,13$) e um aumento do risco de progressão radiológica não óssea (HR 1,376 [IC 95% 0,972, 1,948], $p=0,07$) entre os doentes que receberam Xofigo em associação com acetato de abiraterona mais prednisona/prednisolona ($n=401$), em comparação com os doentes que receberam um placebo em associação com acetato de abiraterona e prednisona/prednisolona ($n=405$). Verificou-se um aumento do risco de fraturas principalmente nos doentes com antecedentes de osteoporose e em doentes com menos de 6 metástases ósseas.

Noutro ensaio de fase III, com distribuição aleatória, em dupla ocultação, controlado por placebo (ALSYMPCA), não foi possível demonstrar um benefício estatisticamente significativo do tratamento com Xofigo na sobrevivência global nos subgrupos de doentes com menos de 6 metástases (HR rádio-223/placebo 0,901; IC 95% [0,553 - 1,466], $p=0,674$) ou fosfatase alcalina (ALP) total basal <220 U/l (HR 0,823, IC 95% 0,633-1,068, $p=0,142$), o que indica que a eficácia pode ser diminuída em doentes com um baixo nível de atividade osteoblástica das suas metástases ósseas.

Informações adicionais acerca do medicamento

Xofigo é atualmente utilizado no tratamento de homens adultos com cancro da próstata (uma glândula do sistema reprodutor masculino). Está autorizado para utilização quando a castração médica ou cirúrgica (utilização de medicamentos ou de cirurgia para suspender a produção de hormonas masculinas no organismo) não funciona e quando o cancro já se disseminou para os ossos e está a causar sintomas (por exemplo, dor), e sem disseminação conhecida para outros órgãos internos.

Xofigo foi autorizado na União Europeia em novembro de 2013. Estão disponíveis mais informações sobre Xofigo no sítio da Internet da EMA: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão de Xofigo foi iniciada em 1 de dezembro de 2017, na sequência de um pedido da Comissão Europeia, [artigo 20.º do Regulamento \(CE\) n.º 726/2004](#).

A revisão foi realizada primeiramente pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o comité responsável pela avaliação das questões de segurança dos medicamentos para uso humano. Em março de 2018, o PRAC recomendou a contraindicação da utilização de Xofigo em associação com Zytiga e prednisona/prednisolona como medida provisória enquanto a revisão estava a decorrer.

As recomendações finais do PRAC foram adotadas em 12 de julho de 2018 e enviadas ao Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer final da Agência. O parecer do CHMP foi transmitido à Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros da UE, em 28 de setembro de 2018.