



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Août 2018

▼ Dichlorure de radium-223 (Xofigo) : nouvelles restrictions d'utilisation dues à un risque accru de fractures et à un possible risque d'augmentation de la mortalité

Information destinée aux spécialistes exerçant en services de médecine nucléaire, radiothérapeutes, urologues, oncologues, radiopharmaciens et pharmaciens des centres de médecine nucléaire.

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), le laboratoire Bayer AG souhaite vous informer des éléments suivants :

Résumé

- L'utilisation de Xofigo est associée à un risque accru de fractures. Un possible risque d'augmentation de la mortalité a également été observé lors d'une étude clinique portant sur le dichlorure de radium-223 (Xofigo) en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique.
- Le radium-223 doit uniquement être utilisé en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour *Luteinising Hormone-Releasing Hormone*) dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que des analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles.
- Le radium-223 est contre-indiqué en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone.
- Le radium-223 n'est pas recommandé chez les patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques, chez les patients présentant des métastases osseuses uniquement asymptomatiques et en association avec d'autres traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH. Chez les patients avec métastases osseuses peu symptomatiques, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué comme l'emportant sur les risques.
- L'état osseux et le risque initial de fractures doivent être évalués avant l'initiation du traitement et surveillés étroitement pendant au moins 24 mois. L'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab doit être envisagée.

Informations complémentaires

Les données issues d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (ERA-223), ont montré une augmentation de l'incidence des fractures (28,6 % contre 11,4 %), une baisse de la durée médiane de survie globale (30,7 mois contre 33,3 mois, HR 1,195, intervalle de confiance (IC) à 95 % 0,950 - 1,505, $p = 0,13$) et un risque accru de progression radiologique non osseuse (HR 1,376 [IC à 95 % 0,972 - 1,948], $p = 0,07$) chez les patients recevant du radium-223 en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone ($n = 401$) par rapport aux patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone ($n = 405$). Un risque accru de fractures a été observé, particulièrement chez les patients

ayant des antécédents d'ostéoporose et chez ceux ayant moins de 6 métastases osseuses. Aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale n'a pu être démontré dans les sous-groupes de patients ayant moins de 6 métastases (HR pour le radium-223 contre placebo 0,901 ; IC à 95 % [0,553 - 1,466], $p = 0,674$) ou un taux initial de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 UI/L (HR 0,823 ; IC à 95 % 0,633 - 1,068, $p = 0,142$), dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (ALSYMPCA). L'utilisation du radium-223 n'est pas recommandée chez les patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques.

Compte tenu du risque de fractures récemment identifié, des doutes sur une tendance à l'augmentation de la mortalité, et des inquiétudes sur une inégalité en matière de progression non osseuse, l'indication du radium-223 est restreinte comme indiqué ci-dessus.

Chez les patients peu symptomatiques, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement établi comme l'emportant sur les risques, compte tenu du fait qu'une forte activité ostéoblastique est probablement nécessaire pour obtenir un bénéfice thérapeutique.

Le radium-223 s'accumule probablement dans les foyers à fort remodelage osseux, tels que les foyers de maladie osseuse dégénérative (ostéoporose) ou de (micro-)fractures récentes, augmentant ainsi le risque de fractures. D'autres facteurs, notamment l'utilisation concomitante de corticoïdes, peuvent également augmenter le risque de fractures. Par conséquent, les patients présentant ces facteurs de risque peuvent avoir un risque plus élevé de fractures.

Avant, pendant et après le traitement par le radium-223, l'état osseux des patients doit être étroitement surveillé (par ex., scintigraphie, mesure de la densité minérale osseuse), de même que leur risque de fractures (par ex., ostéoporose, moins de 6 métastases osseuses, médicaments augmentant le risque de fractures, faible indice de masse corporelle). L'utilisation concomitante de bisphosphonates ou du dénosumab a diminué l'incidence des fractures chez les patients traités par le radium-223. Par conséquent, de telles mesures préventives doivent être envisagées avant l'initiation ou la reprise du traitement par le radium-223. Chez les patients présentant un risque initial élevé de fractures, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué par rapport aux risques.

Compte tenu du risque accru de fractures et de l'augmentation possible de la mortalité observés lorsque le radium-223 est administré en association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone, cette trithérapie reste contre-indiquée. Par ailleurs, il n'est pas recommandé d'initier le traitement par le radium-223 dans les 5 premiers jours suivant la dernière dose d'abiratérone et de prednisone/prednisolone. Tout traitement anticancéreux systémique ultérieur ne doit pas être débuté pendant une période d'au moins 30 jours après la dernière administration de Xofigo.

D'autres études seront menées afin de mieux définir l'efficacité et la sécurité du radium-223 et, plus particulièrement, les mécanismes responsables du risque accru de fractures et de la possible augmentation de mortalité dans l'étude ERA-223.

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur signalement-sante.gouv.fr.



Pour plus d'information sur les médicaments, consultez :
<http://ansm.sante.fr> ou <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Information médicale

Pour plus d'informations, vous pouvez contacter le numéro vert suivant qui figure également dans l'Information Produit du médicament (Résumé des caractéristiques du produit et notice) ainsi que sur le site <http://www.ema.europa.eu/ema/> :

Bayer HealthCare France - Information médicale et Pharmacovigilance - N° vert: +33-(0)800 87 54 54.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.



Gauthier CARON
Pharmacien Responsable



Moncef BOUKERROU
Directeur des Affaires Médicales