



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28 septembre 2018  
EMA/680161/2018

## L'EMA restreint l'utilisation du médicament Xofigo indiqué dans le traitement du cancer de la prostate

Médicament ne pouvant être utilisé qu'après deux traitements antérieurs ou lorsqu'aucun autre traitement n'est possible

Le 26 juillet 2018, l'Agence européenne des médicaments a terminé son examen relatif au médicament anticancéreux Xofigo (dichlorure de radium-223), et a recommandé de restreindre son utilisation aux patients ayant suivi deux traitements antérieurs contre le cancer de la prostate métastatique (cancer de la prostate qui s'est propagé à l'os), ou lorsqu'aucun autre traitement n'est possible.

Xofigo ne doit pas être utilisé en association avec le médicament Zytiga (acétate d'abiratéronne) ou encore avec la prednisone ou la prednisolone (corticoïdes). Xofigo ne doit pas être utilisé avec d'autres traitements anticancéreux systémiques, à l'exception de ceux visant à maintenir de faibles concentrations d'hormones masculines (hormonothérapie). Le médicament ne doit pas non plus être utilisé chez les patients asymptomatiques, conformément à l'indication actuelle; en outre, l'utilisation de Xofigo est déconseillée chez les patients ayant un faible nombre de métastases osseuses appelées métastases osseuses ostéoblastiques.

L'examen du Xofigo a été effectué par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA après que des données issues d'une étude clinique ont indiqué un risque accru de mortalité et de fractures chez les patients recevant Xofigo en association avec Zytiga et la prednisone/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo (un traitement fictif) en association avec Zytiga et la prednisone/prednisolone. L'étude comprenait des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, alors que Xofigo n'est autorisé que chez les patients présentant des symptômes. En outre, l'association utilisée dans le cadre de cette étude est désormais contre-indiquée. Dans cette étude, les patients ayant reçu l'association avec Xofigo sont décédés en moyenne 2,6 mois plus tôt que ceux ayant reçu l'association avec le placebo. De plus, 29 % des patients ayant reçu l'association avec Xofigo présentaient des fractures, contre 11 % de ceux ayant reçu l'association avec le placebo.

On estime que Xofigo, qui est absorbé par l'os, s'accumule au niveau des sites où l'os est déjà endommagé, par exemple à cause de l'ostéoporose ou de micro-fractures, ce qui augmente le risque de fractures. Cependant, les raisons d'un éventuel décès précoce observé au cours de cette étude n'ont pas encore été totalement élucidées. La société qui commercialise Xofigo devra mener des études afin de mieux caractériser ces événements et de clarifier les mécanismes qui les sous-tendent.



Les recommandations du PRAC ont été approuvées par le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA. La Commission européenne a émis une décision finale juridiquement contraignante valide dans toute l'UE le 28 septembre 2018.

### **Informations à l'intention des patients**

- Xofigo, le médicament contre le cancer de la prostate, peut augmenter le risque de fractures. Par ailleurs, l'utilisation de Xofigo en association avec le médicament anticancéreux Zytiga et la prednisone/prednisolone (corticoïdes) contre le cancer de la prostate serait susceptible d'augmenter le risque de décès.
- Votre docteur ne recourra pas à l'association de Xofigo et des deux autres médicaments dans le traitement du cancer de la prostate. En outre, Xofigo, utilisé seul ou avec des médicaments appelés «analogues de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LHRH)», sera réservé aux patients ayant suivi au moins deux traitements antérieurs contre le cancer de la prostate qui s'est propagé à l'os, ou à ceux ne pouvant pas recevoir d'autres traitements.
- L'utilisation de Xofigo n'est autorisée que lorsque la propagation du cancer provoque des symptômes; en fonction de la manière dont le cancer s'est propagé à l'os, votre médecin décidera si Xofigo constitue le traitement adéquat pour vous.
- Avant, pendant et après le traitement par Xofigo, votre médecin effectuera des tests pour vérifier l'état de santé de vos os. En fonction des résultats de ces tests, le traitement par Xofigo peut être interrompu ou arrêté et il se peut que vous receviez un traitement de substitution.
- Avant de débiter le traitement par Xofigo et pendant ce dernier, votre médecin peut également vous donner un médicament pour protéger vos os des fractures.
- Si vous présentez une douleur osseuse nouvelle ou inhabituelle ou un gonflement avant, pendant ou après le traitement par Xofigo, vous devriez consulter votre médecin.
- Si vous avez des questions ou des inquiétudes concernant votre traitement, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Informations à l'intention des professionnels de la santé**

- L'utilisation de Xofigo est associée à un risque accru de fractures. Un risque accru potentiel de décès a également été observé dans le cadre d'une étude clinique examinant Xofigo en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone chez des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique.
- Xofigo devrait uniquement être utilisé en monothérapie ou en association avec un analogue de la LHRH pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastases viscérales connues, et dont la maladie progresse après au moins deux cycles de traitement systémique antérieurs pour le CPmRC (autres que les analogues de la LHRH), ou inéligibles pour tout traitement systémique du CPmRC disponible.
- Xofigo est contre-indiqué en association avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone. En outre, le traitement par Xofigo ne doit pas être instauré dans les cinq premiers jours suivant la dernière dose d'abiratérone et de prednisone/prednisolone. Un délai d'au moins 30 jours doit être respecté entre la dernière administration de Xofigo et tout autre traitement anticancéreux systémique.

- Xofigo n'est pas recommandé chez les patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques ni chez ceux présentant uniquement des métastases osseuses asymptomatiques. Il est également déconseillé en association avec des traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LHRH.
- Chez les patients légèrement symptomatiques, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué par rapport à ses risques, en considérant qu'une forte activité ostéoblastique est probablement nécessaire pour obtenir un bénéfice thérapeutique (pour plus d'informations, voir ci-dessous).
- Avant de débiter le traitement par Xofigo et pendant ce dernier, une évaluation de l'état osseux (par ex., par scintigraphie, mesure de la densité minérale osseuse) et du risque de fractures (par ex., ostéoporose, moins de six métastases osseuses, médicaments augmentant le risque de fractures et faible indice de masse corporelle) des patients doit être réalisée. La surveillance doit se poursuivre pendant au moins 24 mois.
- Chez les patients présentant un risque initial de fractures élevé, il convient d'examiner soigneusement le bénéfice thérapeutique par rapport aux risques.
- Il a été constaté que l'utilisation concomitante de bisphosphonates ou de dénosumab diminue l'incidence des fractures chez les patients traités par Xofigo. Par conséquent, de telles mesures préventives doivent être envisagées avant l'initiation ou la reprise du traitement par Xofigo

Les recommandations susmentionnées sont fondées sur l'évaluation des données issues d'une étude clinique de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (ERA-223), qui a conclu à une augmentation de l'incidence des fractures (28,6 % contre 11,4 %), une réduction possible de la survie globale médiane (30,7 mois contre 33,3 mois, rapport des risques instantanés (HR) de 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) parmi les patients recevant le Xofigo en association avec l'acétate d'abiratérone plus prednisone/prednisolone (n=401), en comparaison avec les patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratérone plus prednisone/prednisolone (n=405). Un risque accru de fractures a été observé tout particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'ostéoporose et chez ceux ayant moins de six métastases osseuses.

Dans une autre étude clinique de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (ALSYMPCA), aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale n'a pu être démontré dans les sous-groupes de patients ayant moins de six métastases (HR radium-223 contre placebo 0,901; IC à 95 % [0,553 - 1,466], p = 0,674) ou avec un taux initial de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L (HR 0,823; IC à 95 % [0,633 - 1,068], p = 0,142), ce qui indique que l'efficacité pourrait être réduite chez les patients présentant une faible activité ostéoblastique métastatique.

---

## Plus d'informations sur le médicament

Xofigo est actuellement utilisé pour traiter des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate (une glande du système de reproduction masculin). Son utilisation est autorisée lorsque la castration médicale ou chirurgicale (arrêt de la production d'hormones mâles dans le corps au moyen de médicaments ou d'une intervention chirurgicale) ne fonctionne pas et quand le cancer s'est étendu

aux os et provoque des symptômes tels que la douleur, mais qu'il n'y a pas d'extension connue à d'autres organes internes.

Xofigo a été autorisé dans l'Union européenne en novembre 2013. De plus amples informations sur Xofigo sont disponibles sur le site web de l'EMA: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports)

### **Informations complémentaires concernant la procédure**

Le réexamen de Xofigo a débuté le 1<sup>er</sup> décembre 2017 à la demande de la Commission européenne, au titre de [l'article 20 du règlement \(CE\) n° 726/2004](#).

L'examen a, tout d'abord, été effectué par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain. En mars 2018, le PRAC a recommandé de contre-indiquer l'utilisation combinée du médicament Xofigo avec Zytiga et la prednisone/prednisolone, à titre de mesure provisoire, pendant que l'examen était en cours.

Les recommandations finales du PRAC ont été adoptées le 12 juillet 2018 puis ont été transmises au comité des médicaments à usage humain (CHMP), responsable des questions concernant les médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence. L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision finale juridiquement contraignante, applicable dans tous les États membres de l'UE le 28 septembre 2018.