



## Lettre aux professionnels de santé

Mars 2016

### **Xofigo® 1100 kBq/mL, solution injectable : Modification de l'étalon de référence (primaire) NIST – Information sur la mise en œuvre**

*Information destinée aux médecins exerçant en services de médecine nucléaire, radiophysiciens, urologues, oncologues, radiopharmaciens et pharmaciens des centres de médecine nucléaire.*

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), le laboratoire Bayer Pharma AG souhaite vous informer de la modification à venir de la valeur numérique de l'activité radioactive et de la posologie de Xofigo®. Cette modification entrera en vigueur dès lors que les lots libérés sur la base de la source étalon NIST 2015 seront disponibles, soit à partir du 16 avril 2016.

#### Résumé

- En 2015, l'Institut National des Normes et de la Technologie (NIST) a réévalué l'étalon de référence (primaire) pour le radium-223<sup>1</sup>, la source étalon mise à jour est désignée par la référence « NIST-2015 ».
- En conséquence, la valeur numérique de l'activité radioactive (en Bq/mL) contenue dans les flacons de Xofigo® et donc la posologie en Bq/kg de masse corporelle doivent être augmentées d'environ 10% :
  - la valeur numérique de l'activité volumique passera de 1 000 kBq/mL à 1 100 kBq/mL à la date de référence et
  - la posologie affichée passera de 50 kBq/kg de masse corporelle à 55 kBq/kg de masse corporelle.
- Cette modification ne reflète pas un réel changement de l'activité volumique du médicament ou de la quantité d'activité administrée au patient ; elle n'aura donc pas d'impact sur la sécurité et l'efficacité de Xofigo® (dichlorure de radium Ra-223).
- À compter du 16 avril 2016, les flacons de Xofigo® qui seront mis à disposition auront été fabriqués, contrôlés et libérés sur la base de la source étalon NIST-2015 mise à jour.
- Xofigo® libéré sur la base de l'étalon de référence NIST mis à jour sera identifiable grâce à une vignette orange « NIST 2015 » apposée sur chaque pot en plomb.
- L'Information Produit de Xofigo® a été mise à jour afin de refléter ces modifications numériques de l'activité radioactive.
- Dès réception par votre établissement du premier flacon fabriqué selon la source étalon NIST-2015, les activimètres nouvellement étalonnés devront être utilisés.

#### Informations complémentaires

Xofigo® est indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastase viscérale connue.

La fraction active de Xofigo® est le radium-223, un radionucléide émetteur de particules alpha. L'activité du radium-223 peut être mesurée grâce à un activimètre correctement étalonné avec une source étalon NIST de radium-223.

L'étalon de référence (primaire), sur lequel les sources étalons NIST sont basées, a été réévalué en 2015. Les résultats indiquent qu'il existe une différence d'environ 10 % entre les valeurs d'activité obtenues en utilisant le nouveau standard (NIST-2015) et celles correspondant à l'ancienne norme publiée en 2010. L'utilisation de la source

---

<sup>1</sup> B.E. Zimmerman, D.E. Bergeron, J.T. Cessna, R. Fitzgerald, Revision of the NIST Standard for <sup>223</sup>Ra: New Measurements and Review of 2008 data. Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology, Vol. 120, pages 37-57 (2015).

étalon NIST-2015 mise à jour se traduit par une modification numérique de l'activité radioactive présentée sur l'étiquetage et l'Information Produit de Xofigo®:

- la valeur numérique de l'activité volumique passera de 1 000 kBq/mL à 1 100 kBq/mL à la date de référence,
- la posologie affichée passera de 50 kBq/kg de masse corporelle à 55 kBq/kg de masse corporelle.

Cependant, cette modification ne reflète pas un réel changement de l'activité volumique du médicament ou de la quantité d'activité administrée au patient. Une modification de la valeur numérique de l'activité du Xofigo® a été approuvée par les Autorités de santé et l'Information Produit a été mise à jour.

En mars 2015, le laboratoire Bayer vous avait informé, dans un précédent courrier, des modifications et des conséquences à venir :

- Un nouvel étalonnage, prenant en compte le nouvel étalon de référence du radium-223, a dû être effectué sur les activimètres utilisés pour la vérification des activités de Xofigo®. Les flacons « source étalon NIST-2015 » ont été fournis aux centres par le laboratoire Bayer afin de préparer ce nouvel étalonnage.
- Il a été demandé aux personnes autorisées, impliquées dans la gestion ou l'administration de Xofigo® dans les établissements de santé, de ne pas utiliser ce nouvel étalonnage avant la mise en œuvre officielle des changements, c'est-à-dire avant d'avoir reçu les flacons de Xofigo® portant l'autocollant orange avec la mention « NIST 2015 ».

### Prochaines Actions

Par la présente, le laboratoire Bayer souhaite vous informer, qu'à partir du 16 avril 2016, vous recevrez Xofigo® fabriqué, contrôlé et libéré sur la base de la source étalon NIST-2015 mise à jour.

L'étiquetage des flacons, des pots en plomb et des boîtes expédiées, ainsi que l'Information Produit mise à jour, insérée dans chaque boîte de Xofigo®, présenteront les valeurs d'activité modifiées.

Pendant les six premiers mois suivant la mise en œuvre de la source étalon NIST 2015 (avril – septembre 2016), Xofigo® libéré sur la base de l'étalon de référence mis à jour sera identifié par une vignette **orange avec la mention « NIST 2015 »**, apposée sur chaque pot en plomb, facilitant ainsi son identification.

**Dès réception du premier flacon fabriqué sur la base de la source étalon NIST-2015, les personnes autorisées de votre établissement de santé, impliquées dans la gestion ou l'administration de Xofigo® devront :**

- i) cesser d'utiliser l'étalonnage basé sur l'ancienne norme NIST publiée en 2010;
- ii) utiliser uniquement les activimètres nouvellement étalonnés, sur la base de la source étalon NIST-2015.

Nous vous remercions de vous assurer que le passage de l'ancien au nouvel étalonnage soit documenté de manière appropriée pour l'ensemble des activimètres en service. Un seul étalonnage à la fois doit être effectif sur l'activimètre, et ce afin d'éviter toute confusion et erreur de mesure.

### Déclaration des effets indésirables

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

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont ils dépendent géographiquement. Pour plus d'information, consulter la rubrique "Déclarer un effet indésirable" sur le site internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

### Information médicale

Pour plus d'information, 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



Azzedine BOUDJADJA  
Directeur des Affaires Médicales