

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Les analyses des données préliminaires brutes d'un essai clinique évaluant Xofigo (dichlorure de radium-223) administré dans une population de patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques atteints d'un cancer de la prostate (ERA-223 [1]) ont conclu à une fréquence accrue des fractures et décès apparus sous traitement dans le bras de traitement (dichlorure de radium-223 plus acétate d'abiratérone et prednisone/prednisolone) par comparaison avec le bras de contrôle (placebo plus acétate d'abiratérone et prednisone/prednisolone).

Compte tenu de l'importance des résultats de l'essai clinique ERA-223, il a été jugé indispensable de soumettre ceux-ci à un examen approfondi en tenant compte de toutes les données disponibles concernant le dichlorure de radium-223 afin d'évaluer leur impact potentiel sur le rapport bénéfice/risque de Xofigo dans l'indication autorisée du traitement d'adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastase viscérale connue.

Le 30 novembre 2017, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé à l'Agence d'émettre une recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Xofigo (dichlorure de radium-223).

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le produit Xofigo (dichlorure de radium-223), autorisé selon la procédure centralisée, est indiqué dans le traitement d'adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastase viscérale connue.

Le PRAC a examiné les analyses de données intermédiaires extraites d'une étude de phase III multicentrique randomisée contrôlée par placebo (15396/ERA-223) qui a été menée auprès de patients naïfs à la chimiothérapie asymptomatiques ou paucisymptomatiques atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses (CPRC). Le PRAC a également examiné les données issues de l'essai clinique de phase III pivot ALSYMPCA (15245/BC1-06) qui ont été présentées à l'appui de l'autorisation de mise sur le marché de Xofigo, ainsi que les données extraites d'autres études terminées et en cours dont la disponibilité est postérieure à l'autorisation de mise sur le marché.

L'efficacité clinique du radium-223 dans l'indication autorisée a été établie au cours de la demande d'autorisation initiale de mise sur le marché en se fondant sur l'évaluation de données extraites d'une étude pivot (ALSYMPCA) dans laquelle une amélioration de la survie globale et un retard d'apparition d'événements squelettiques symptomatiques ont été observés. Au moment de l'autorisation de mise sur le marché, sur la base des données de cet essai clinique pivot, les effets indésirables liés au radium-223 ont été jugés gérables et moins intenses que ceux associés à l'utilisation de médicaments cytostatiques également utilisés sur la population cible.

Le PRAC a fait remarquer que l'étude ERA-223 comprenait des adultes naïfs à la chimiothérapie atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, sans métastase viscérale connue et dont 46 % présentaient des métastases osseuses légèrement symptomatiques. Ces caractéristiques concordent donc avec l'indication autorisée. Les données disponibles ne permettent pas de démontrer que les effets indésirables de l'étude ERA-223 sont dus à un mécanisme spécifique à l'utilisation concomitante du traitement avec de l'acétate d'abiratérone et de la prednisone/prednisolone. Conformément aux résultats de la réunion du comité scientifique consultatif (CSC) en oncologie, le PRAC a donc considéré que ces résultats étaient pertinents pour l'indication autorisée.

¹ Étude 15396 (ERA-223); NCT02043678; une étude de phase III randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo évaluant le dichlorure de radium-223 en combinaison à l'acétate d'abiratérone et à la prednisone/prednisolone dans le traitement de patients naïfs à la chimiothérapie asymptomatiques ou paucisymptomatiques atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses (CPRC)

En tenant compte de toutes les données disponibles provenant d'études cliniques, non cliniques et de la littérature, le PRAC a conclu que l'utilisation du radium-223 était associée à une fréquence accrue des fractures pendant et après le traitement, dans l'indication autorisée. Le CSC partage également cette position. L'ampleur de ce risque n'est toutefois pas entièrement élucidée étant donné que dans toutes les études disponibles, comme l'a également noté le CSC, des limites importantes en matière de collecte de données sur les fractures ont été identifiées, notamment le manque de suivi systématique du risque de fracture et le manque de surveillance rigoureuse de la santé du squelette. Il n'en reste pas moins que dans l'étude ERA-223, toutes les fractures devaient être signalées pendant une période plus longue que dans l'essai ALSYMPCA et que des examens de tomographie par densitométrie (TDM) osseuse étaient effectués au cours de la phase de traitement.

Les analyses de sous-groupes dans l'étude ERA-223 laissent à penser que l'utilisation de bisphosphonates et de dénosumab («agents antiostéoclastiques») a réduit le risque d'événements de «survie sans événement squelettique symptomatique», et de fractures pathologiques symptomatiques en particulier. Cette diminution des risques était davantage prononcée dans le groupe suivant le traitement au radium-223. L'utilisation de ces médicaments a également réduit le risque de toutes les fractures dans les deux bras de traitement, mais n'a pas éliminé le risque accru dans le bras de traitement au radium-223 par comparaison avec le bras placebo. Les résultats des modèles de Cox stratifiés et des modèles de régression logistique pour les fractures dans les études ALSYMPCA et ERA-223 sont relativement cohérents, ce qui indique que l'utilisation d'agents antiostéoclastiques est étroitement liée à une diminution du risque de fracture et au délai avant la première fracture dans le bras de traitement au radium-223 et dans le bras placebo de l'étude ERA-223, mais pas dans le bras placebo de l'essai ALSYMPCA. Cela indique que l'utilisation de ces médicaments peut réduire au minimum le risque de fractures associées au radium-223, y compris en tant que traitement systémique anticancéreux en monothérapie.

Dans les données d'imagerie disponibles, le type de fracture le plus courant était les fractures ostéoporotiques et presque tous les patients touchés par ces fractures souffraient d'ostéoporose à l'inclusion. Il est assez préoccupant de constater que la majorité des fractures se sont produites à l'extérieur des métastases, ce qui indique un effet hors cible important du radium-223 dans l'étude ERA-223. Les données d'une étude de biodistribution ont montré que, dans la plupart des cas, les points où le radium-223 s'accumulait correspondaient à des dépôts tumoraux; cependant, ils peuvent aussi correspondre à des maladies non malignes telles que des maladies osseuses dégénératives. Xofigo aurait tendance à s'accumuler aux endroits où le taux de renouvellement osseux est élevé, comme les sites de maladie osseuse dégénérative (ostéoporose) ou de (micro-)fracture récente, ce qui augmente le risque de fractures. Des analyses multivariées de l'étude ERA-223 ont révélé que les antécédents médicaux d'ostéoporose et le nombre inférieur de métastases à l'inclusion (< 6 vs ≥ 6) étaient intimement liés à un risque accru de fracture dans le bras de traitement au radium-223, mais pas dans le bras placebo. De plus, l'étude ERA-223 a montré que les patients présentant moins de 6 métastases osseuses à l'inclusion ont été victimes de plus de fractures et ont eu un délai avant la première fracture plus court par rapport à ceux qui présentaient 6 métastases osseuses ou plus; cet écart pourrait en partie s'expliquer par un déséquilibre à l'inclusion dans la durée du traitement antérieur par privation androgénique. Dans l'étude ALSYMPCA, les patients présentant moins de 6 métastases osseuses ont subi environ deux fois plus de fractures que le groupe placebo. Dans les analyses multivariées, le risque de fracture avait tendance à augmenter chez les patients ayant moins de 6 métastases osseuses par comparaison avec les patients ayant 6 métastases osseuses ou plus dans le bras de traitement au radium-223. En conclusion, les antécédents médicaux d'ostéoporose et l'étendue moindre de la maladie à l'inclusion semblent être des facteurs clés contribuant à l'apparition de fractures et au délai avant la première fracture dans le bras de traitement au radium-223, les antécédents d'ostéoporose et le fait d'avoir moins de 6 métastases osseuses étant associés à un risque accru de fractures dans les analyses réalisées a posteriori.

Sur la base des observations susmentionnées, le PRAC a estimé qu'avant de commencer le traitement au radium-223, l'état osseux devait être évalué en recourant, par exemple, à la scintigraphie et à la mesure

de la densité minérale osseuse, de même que le risque de fractures des patients à l'inclusion, sur la base des facteurs de risque connus et de ceux identifiés dans cette procédure (p. ex. ostéoporose, moins de 6 métastases osseuses, médicaments augmentant le risque de fractures et faible indice de masse corporelle). D'autres facteurs, tels que l'utilisation concomitante de stéroïdes, peuvent également accroître le risque de fracture. Compte tenu du risque prolongé de fractures observé, ces deux aspects doivent être suivis de près pendant au moins 24 mois après le début du traitement. En outre, des mesures préventives telles que la prise de bisphosphonates ou de dénosumab devraient être envisagées avant de commencer ou de reprendre le traitement par Xofigo. Par ailleurs, le rapport bénéfice/risque du traitement doit être soigneusement évalué pour les patients présentant un risque élevé de fracture au départ.

Le PRAC a noté que dans l'étude ERA-223, la proportion de patients qui sont décédés avec une progression non osseuse (p. ex. progression dans les ganglions lymphatiques ou le foie) était nettement plus élevée dans le bras de traitement au radium-223 que dans le groupe placebo (14,5 % [57/392] vs 7,4 % [29/394]). Dans l'ensemble de la population, on a également observé un risque accru de progression radiologique non osseuse dans le groupe traité au radium-223 par rapport au groupe placebo (HR 1,376; IC à 95 % [0,972, 1,948], $p = 0,07$), ce qui soulève des inquiétudes quant au fait que le radium-223 favorise les métastases viscérales et ganglionnaires. Une tendance similaire a été observée dans l'étude ALSYMPCA, où la proportion de décès dus à des métastases non squelettiques liées au cancer de la prostate chez les patients décédés d'un cancer de la prostate était plus élevée dans le bras de traitement au radium-223 que dans le bras recevant un placebo (38,1 % vs 27,3 %). Le PRAC a pris note des préoccupations soulevées au moment de l'autorisation initiale de mise sur le marché, à savoir que la fréquence des décès non associés au cancer de la prostate dans le groupe traité au radium-223 était inférieure à celle du groupe placebo, ce qui pourrait indiquer un déséquilibre de l'état de santé favorisant le groupe radium-223. D'autres préoccupations, telles que l'absence de preuve d'un effet antitumoral direct et l'impact potentiel de l'administration concomitante de bisphosphonates, ont été soulevées. Toutefois, contrairement à certains experts du CSC, le PRAC a estimé que les résultats de l'étude ERA-223 n'avaient pas d'incidence sur la validité générale de l'amélioration de la survie globale observée dans l'essai clinique ALSYMPCA chez le groupe traité au radium-223 par rapport au groupe placebo et a constaté que l'avantage en matière de survie globale persistait après un ajustement pour tenir compte des principaux facteurs de confusion. En outre, bien qu'aucun effet antitumoral direct n'ait été démontré, comme cela a également été noté au moment de l'autorisation, d'autres critères d'évaluation étayaient l'avantage d'un traitement au radium-223. Moins de patients du groupe de traitement au radium-223 ont subi des événements squelettiques (SRE) et le délai avant le premier événement squelettique était prolongé de manière cliniquement significative, avec une différence de six mois. Tous les aspects du critère d'évaluation composite SRE se référaient à des aspects cliniquement pertinents, et un effet bénéfique cohérent a été constaté pour trois des quatre paramètres du critère composite en faveur du radium-223, la radiothérapie externe étant la composante dominante.

Par conséquent, bien qu'il y ait des limites à l'extrapolation de la tendance à l'augmentation de la mortalité de l'étude ERA-223 à l'essai clinique ALSYMPCA, ainsi que des difficultés à concilier les résultats négatifs observés dans l'étude ERA-223 avec les résultats positifs de l'essai ALSYMPCA, et compte tenu du fait que les patients de l'étude ERA-223 étaient atteints d'un CPRC métastatique moins avancé, les données disponibles soulèvent des inquiétudes quant à l'utilisation du radium-223 dans les premières phases de traitement des patients symptomatiques.

Dans le cas de l'essai clinique ALSYMPCA, soit les patients avaient déjà subi un traitement au docétaxel, soit ils n'étaient pas en état de prendre du docétaxel ou ne voulaient pas en prendre, ou bien ils n'avaient pas accès au docétaxel pour d'autres raisons. Par conséquent, la population de patients naïfs à la chimiothérapie incluse dans l'essai clinique ALSYMPCA n'était pas bien définie et l'étendue et les caractéristiques des différentes sous-populations sont inconnues. L'étude ERA-223 a été menée exclusivement sur des patients naïfs à la chimiothérapie, ce qui est d'autant plus inquiétant pour le traitement au radium-223 des patients naïfs à la chimiothérapie atteints d'un cancer de la prostate

métastatique. Depuis l'autorisation du radium-223, l'abiratérone et l'enzalutamide ont été autorisés pour les patients atteints d'un cancer de la prostate naïfs à la chimiothérapie et ayant subi un traitement au docétaxel, sur la base de données solides montrant un avantage en termes de survie globale. En effet, la chimiothérapie et, dans une certaine mesure, l'abiratérone et l'enzalutamide sont capables de cibler les métastases ganglionnaires et viscérales. Le mode d'action du radium-223 est limité à l'environnement osseux et une importante proportion d'hommes atteints de CPRC souffrent d'une atteinte des tissus mous (ganglionnaire et/ou viscérale) qui n'est pas toujours détectée avant le début du traitement. De plus, la phosphatase alcaline médiane (PAL, une mesure approximative de l'activité ostéoblastique) des patients de l'essai ALSYMPCA était de 211 U/L, ce qui est relativement élevé. Par exemple, la PAL médiane était nettement plus faible dans une étude de phase III portant sur l'avantage thérapeutique de l'enzalutamide chez les patients ayant suivi un traitement au docétaxel (115 U/L) ou de l'abiratérone chez les patients naïfs à la chimiothérapie (91 U/L). Par conséquent, une autre population de patients, y compris un groupe de patients ayant suivi un traitement au docétaxel, ne reproduit pas forcément le type de patients qui ont pris part à l'essai ALSYMPCA en termes d'avancement de la maladie.

Dans l'ensemble, le PRAC estime que Xofigo devrait uniquement être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (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 métastase viscérale connue, 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. Ce point de vue a été partagé dans une certaine mesure par certains experts du CSC qui considéraient le radium-223 comme une option de «dernier recours» utile lorsqu'aucun autre traitement disponible n'est préféré et ont recommandé de réaliser un essai contrôlé randomisé chez des patients dont la maladie continue de progresser après au moins deux cycles de traitement antérieurs pour une maladie métastatique. Le PRAC n'a toutefois pas soutenu la restriction du radium-223 au-delà du troisième cycle de traitement, compte tenu des problèmes de sécurité connus des cycles de chimiothérapie ultérieurs et des données limitées quant à la séquence du traitement dans cette population de patients. En outre, un certain nombre d'études publiées révèlent des résistances croisées de l'abiratérone et de l'enzalutamide ou du docétaxel après un traitement à l'abiratérone.

Bien qu'une majorité des patients de l'essai clinique ALSYMPCA avaient déjà reçu un traitement au docétaxel, les données concernant l'utilisation du radium-223 après d'autres cycles de traitement sont insuffisantes. De plus, les résultats des deux essais contrôlés randomisés achevés ne sont pas cohérents en termes de survie globale. Conformément à l'avis de certains experts du CSC, le PRAC a donc recommandé d'imposer comme condition à l'autorisation de mise sur le marché de Xofigo la réalisation d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle afin de mieux caractériser l'innocuité et l'efficacité du produit, en particulier le risque de fractures et le risque de formation de métastases viscérales et ganglionnaires dans le cadre de son indication restreinte. En outre, afin d'obtenir des données supplémentaires en temps utile, et en accord avec l'avis du CSC, le PRAC a également recommandé d'imposer la réalisation d'une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle en vue d'évaluer son innocuité de manière plus précise.

Dans la mesure où l'ensemble de données a évolué au cours de cette procédure, il convient de noter que le déséquilibre de mortalité statistiquement significatif observé dans l'analyse intermédiaire de l'étude ERA-223 au moment des mesures provisoires (HR 1,347; IC à 95 % [1,047, 1,732] p = 0,02) n'était plus statistiquement significatif dans l'analyse après le verrouillage de la base de données le 8 juin 2018 (HR 1,195; IC à 95 % [0,950, 1,505] p = 0,128). Cette tendance reste toutefois préoccupante. En outre, environ trois fois plus de patients ont subi des fractures dans le bras de traitement au radium-223 que dans le bras recevant un placebo. L'abiratérone ainsi que la prednisone/prednisolone sont connues pour augmenter le risque de fractures, et un effet synergique de la triple combinaison ne peut être exclu. Des données d'observation font également état d'une importante utilisation concomitante du radium-223 avec l'abiratérone dans la pratique clinique (16 % d'après les données intermédiaires de l'étude

observationnelle REASSURE). De manière générale, le PRAC a estimé que la contre-indication à l'utilisation du radium-223 en association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone introduite au moment des mesures provisoires devrait être maintenue.

Bien que l'abiratérone puisse avoir un effet potentiellement plus négatif sur la santé osseuse que les antagonistes des récepteurs d'androgènes d'un point de vue mécanique, compte tenu des effets pharmacologiques connus de cette classe de médicaments sur les os, combiner le radium-223 avec ces médicaments peut également augmenter le risque de fractures. Les résultats intermédiaires de l'étude REASSURE révèlent également une utilisation concomitante avec l'enzalutamide (22 %). De même, étant donné que la chimiothérapie est autorisée pour traiter le CPmRC en combinaison avec la prednisone/prednisolone, qui est aussi connue pour avoir des effets néfastes sur les os, l'on ne saurait exclure la possibilité d'un risque supplémentaire accru. De plus, bien qu'une petite proportion de patients aient reçu un anti-androgène de première génération dans la phase de traitement au radium-223 de l'essai clinique ALSYMPCA, il n'existe actuellement aucune donnée établissant l'innocuité et l'efficacité du radium-223 en combinaison avec des thérapies anticancéreuses autres que les analogues de la LHRH. Le PRAC a également pris note des préoccupations du CSC concernant la combinaison avec tout autre traitement efficace (y compris la chimiothérapie) et estime que l'association du radium-223 avec tout autre traitement anticancéreux devrait être évitée à moins que les avantages et les risques de la combinaison puissent être établis. Il a été reconnu que les analogues de la LHRH pouvaient aussi réduire la densité minérale osseuse et donc avoir un effet négatif sur les os; toutefois, il convient de noter que la LHRH fait partie du traitement de référence du cancer de la prostate métastatique. Il est donc jugé essentiel que les taux de testostérone soient maintenus à un niveau de castration médicale chez les patients atteints de CPmRC. En outre, 83,9 % des patients de l'essai clinique ALSYMPCA ont reçu des analogues de la LHRH pendant le traitement au radium-223. En conclusion, le PRAC a recommandé de ne pas combiner le radium-223 avec d'autres traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LHRH.

La plupart des fractures qui sont survenues chez les patients de l'étude ERA-223 se sont produites après la dose finale de radium-223. Par conséquent, il est probable que le risque de fractures causé par le radium-223 persiste au-delà de la dernière injection et augmente encore chez les patients qui reçoivent par la suite de l'abiratérone ou d'autres médicaments qui peuvent également provoquer de l'ostéoporose et des fractures. Aucune donnée clinique ne vient corroborer une recommandation quant à une période de sevrage entre la dernière injection de radium-223 et l'abiratérone, bien que, dans les essais cliniques, une période de sevrage de quatre semaines soit actuellement recommandée entre le radium-223 et le traitement subséquent. Le PRAC prend également note du point de vue du CSC, qui estime que des périodes de sevrage suffisantes, y compris des thérapies antérieures, devraient être établies en fonction des propriétés pharmacodynamiques et non uniquement des propriétés pharmacocinétiques. En l'absence de données cliniques, le PRAC recommande aux professionnels de la santé de prévoir un intervalle sans traitement basé sur les demi-vies d'élimination, soit au moins 5 jours de sevrage après l'abiratérone avant de commencer le traitement au radium-223 et au moins 30 jours après la dernière dose de radium-223 avant l'administration d'un traitement systémique ultérieur contre le cancer.

La définition des métastases osseuses légèrement symptomatiques a évolué depuis la réalisation de l'essai clinique ALSYMPCA. Toutefois, étant donné que la survie totale et le risque de fracture chez les patients asymptomatiques issus de l'étude ERA-223 restent préoccupants et qu'aucune donnée substantielle provenant de l'essai ALSYMPCA ou d'autres essais n'indiquent d'avantage à traiter ces patients avec du radium-223, Xofigo n'est pas autorisé dans cette sous-population et le rapport bénéfice/risque est considéré comme négatif. Il convient toutefois de noter qu'une partie des cliniciens peut juger approprié d'extrapoler les résultats de l'essai ALSYMPCA à certains patients asymptomatiques atteints de métastases osseuses (Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC), Saint-Gall, 2015). Par conséquent, le PRAC a recommandé d'inclure une mise en garde dans les informations relatives au produit afin de souligner que l'utilisation de Xofigo n'est pas indiquée dans cette population de patients.

En effet, comme mentionné ci-dessus, les patients présentant moins de 6 métastases osseuses présentaient un risque accru de fractures tant dans l'étude ERA-223 que dans l'essai clinique ALSYMPCA. Par ailleurs, l'essai ALSYMPCA n'a pas démontré de bénéfice de survie totale statistiquement significatif du traitement dans les sous-groupes de patients présentant moins de 6 métastases osseuses (HR du radium-223 par comparaison avec le placebo de 0,901; IC à 95 % [0,553 - 1,466]). En outre, comme indiqué au moment de la première autorisation de mise sur le marché, l'essai ALSYMPCA a démontré un meilleur effet du radium-223 chez les patients ayant une PAL totale \geq 220 U/L et donc chez les patients ayant une activité ostéoblastique élevée et, partant, à un stade probablement plus avancé de la maladie. En effet, il n'a pas non plus été possible de démontrer de bénéfice du traitement statistiquement significatif en matière de survie totale dans le sous-groupe de patients avec une PAL totale de référence $<$ 220 U/L (HR 0,823; IC à 95 % [0,633 - 1,068], $p=0,142$). Les données intermédiaires d'une étude d'observation ont montré que parmi les patients qui prenaient du radium-223 après au moins deux cycles de traitement, 12 % présentaient $<$ 6 métastases osseuses et que la PAL médiane de ce groupe était inférieure à celle de la population de l'essai clinique ALSYMPCA (167 U/L par comparaison avec 211 U/L). Par conséquent, l'indication restreinte n'exclut pas clairement le traitement des patients avec un faible taux de métastases osseuses ostéoblastiques. Compte tenu de cette possibilité, et au vu du risque de fracture nouvellement identifié, du mécanisme d'action du radium-223 et de l'efficacité moindre escomptée, le PRAC a décidé de ne pas recommander de traitement au radium-223 chez les patients présentant un faible taux de métastases osseuses ostéoblastiques.

Certains experts du CSC étaient d'avis que le radium-223 pourrait être une option utile en monothérapie uniquement chez des patients présentant des métastases osseuses hautement symptomatiques. Dans l'étude ALSYMPCA, le radium-223 a prolongé de façon significative la survie totale dans le groupe des non-consommateurs d'opioïdes (HR = 0,70; IC à 95 % [0,52-0,93]; $p = 0,013$). Il y avait toutefois des différences dans les caractéristiques de référence en faveur du radium-223. Étant donné que la classification de la gravité de la douleur a évolué depuis l'essai clinique ALSYMPCA, il existe des incertitudes quant à savoir si les données révisées de celui-ci définissent adéquatement les patients classés comme étant légèrement symptomatiques. Bien qu'il y ait un chevauchement avec l'étude ERA-223 dans la population de l'étude définie comme étant légèrement symptomatique, les différences dans la durée de la chimiothérapie antérieure et de la combinaison de traitement pendant l'étude compliquent l'extrapolation des résultats négatifs de l'étude ERA-223 à la population autorisée. Le PRAC a estimé que chez les adultes atteints de CPRC avec métastases osseuses légèrement symptomatiques, les bénéfices du traitement devraient être soigneusement évalués et l'emporter sur les risques, étant donné qu'une activité ostéoblastique élevée est probablement une des conditions pour obtenir les bénéfices du traitement.

Dans l'étude ERA-223, la survie totale médiane s'est vue réduite de 8,6 mois dans le groupe de patients qui ont reçu 5 ou 6 doses de radium-223, par comparaison avec ceux qui ont reçu 5 ou 6 doses de placebo. De plus, une augmentation statistiquement significative du risque de fractures a été observée dans le bras de traitement par comparaison au bras de contrôle dans le sous-groupe de patients ayant reçu \geq 5 doses. En revanche, aucune différence statistique n'a été atteinte dans le sous-groupe ayant reçu moins de doses; la taille de l'échantillon dans ce dernier groupe était cependant beaucoup plus petite. Le PRAC a estimé que, tout en ne permettant pas de remettre en question le rapport bénéfice/risque de la posologie actuellement établie, l'hypothèse selon laquelle le dosage est l'un des facteurs pouvant avoir contribué à une fréquence accrue des fractures et décès devrait faire l'objet d'une étude plus approfondie.

Au vu des informations qui précèdent, le comité a recommandé que la conduite d'une étude de biodistribution soit imposée comme condition à l'autorisation de mise sur le marché de Xofigo afin de mieux caractériser la corrélation entre l'avancement de la maladie, la dose et la distribution du radium-223 dans les métastases osseuses, les points où la santé osseuse est altérée (p. ex. ostéoporose), et la structure osseuse normale.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque demeurerait favorable, pour autant que Xofigo (dichlorure de radium Ra223) ne soit utilisé qu'en monothérapie ou en combinaison avec un analogue de la LHRH pour le traitement des patients adultes atteints de CPmRC avec métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastase viscérale connue, 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 et que des modifications soient apportées aux informations relatives au produit afin de minimiser le risque de fracture. En outre, l'efficacité et l'innocuité du radium-223 doivent être caractérisées par le biais d'un essai clinique randomisé contrôlé, d'une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle et d'une étude de biodistribution avant que le produit obtienne l'autorisation de mise sur le marché.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant que:

- Le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour Xofigo (dichlorure de radium Ra223).
- Le PRAC a revu les analyses de données préliminaires de l'étude ERA-223 révélant un risque accru de fractures et une tendance à un risque accru de mortalité par comparaison avec le placebo lorsqu'un traitement au radium-223 était combiné à un traitement à l'acétate d'abiratéronne et à la prednisone/prednisolone. Le PRAC a également tenu compte de toutes les autres données disponibles, notamment les données résultant de l'essai clinique ALSYMPCA qui appuyaient la première autorisation de mise sur le marché, concernant l'impact potentiel des résultats de l'étude ERA-223 sur le rapport bénéfice/risque du radium-223 dans son indication autorisée. Le PRAC a également pris en compte l'avis exprimé par le comité scientifique consultatif en oncologie.
- Le PRAC a relevé que l'utilisation du radium-223 dans l'étude ERA-223 avait été menée sur des patients naïfs à la chimiothérapie à des stades antérieurs de la maladie, bien qu'en chevauchement partiel avec le stade couvert par l'indication autorisée. En tenant compte de toutes les données disponibles, le PRAC a conclu que le radium-223 est associé à un risque accru de fracture pendant le traitement ainsi que plusieurs mois après la fin du traitement.
- Le PRAC a estimé que les résultats de l'étude ERA-223 ajoutent aux incertitudes quant à l'étendue des bénéfices constatés dans l'essai clinique ALSYMPCA au moment de la première autorisation de mise sur le marché, en particulier chez les patients présentant une charge de morbidité moindre et quant à la possibilité que le radium-223 favorise la progression des maladies non osseuses. Le PRAC a donc considéré que des mesures sont nécessaires pour minimiser ces risques, y compris la prévention de l'utilisation du produit dans des contextes similaires à celui de l'étude ERA-223.
- Par conséquent, le PRAC a recommandé que l'indication du radium-223 soit limitée à une utilisation en monothérapie ou en combinaison avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LHRH) pour le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC) avec métastases osseuses symptomatiques, mais sans métastase viscérale connue, 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. Le PRAC a également estimé que le radium-223 devrait être contre-indiqué en combinaison à l'acétate d'abiratéronne et à la prednisone/prednisolone.
- En outre, compte tenu du risque accru de fracture et de la possibilité d'une augmentation de la mortalité, le PRAC recommande de ne pas utiliser le radium-223 chez les patients présentant uniquement des métastases osseuses asymptomatiques ou en association avec d'autres

traitements systémiques actifs contre le cancer. Il est recommandé d'observer des intervalles sans traitement avant et après le traitement au radium-223.

- Compte tenu du risque accru de fracture, des incertitudes soulevées et de l'absence de preuves significatives démontrant que les avantages observés dans l'étude ALSYMPCA s'appliquent aux patients présentant un faible taux de métastases osseuses ostéoblastiques, le PRAC recommande de ne pas utiliser le radium-223 chez ces patients et, chez les patients présentant des métastases osseuses légèrement symptomatiques, de n'utiliser le radium-223 que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques.
- En outre, le PRAC a estimé que pour minimiser le risque de fracture, les professionnels de la santé devraient évaluer l'état osseux et le risque de fracture de base pour tous les patients avant de commencer le traitement au radium-223 et surveiller les patients pendant au moins 24 mois. L'utilisation de bisphosphonates ou denosumab doit également être envisagée. Chez les patients présentant un risque élevé de fracture, un traitement au radium-223 ne devrait être commencé que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques encourus.
- Enfin, le PRAC a recommandé d'imposer la conduite d'un essai clinique randomisé contrôlé, une étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle et une étude de biodistribution avant d'autoriser la mise sur le marché de Xofigo, et ce, en vue de mieux caractériser la sécurité et l'innocuité du radium-223, y compris les mécanismes responsables de l'augmentation du risque accru de fracture et du risque possible d'augmentation de la mortalité constaté dans l'étude ERA-223.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Xofigo (dichlorure de radium Ra223) demeure favorable sous réserve des conditions d'autorisation de mise sur le marché convenues, et compte tenu des modifications des informations sur le produit convenues.

Par conséquent, le comité recommande de modifier les termes des autorisations de mise sur le marché de Xofigo (dichlorure de radium Ra223).

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Conclusions générales

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque de Xofigo (dichlorure de radium Ra223) reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des conditions régissant les autorisations de mise sur le marché de Xofigo (dichlorure de radium Ra223).