

**Annexe IV**  
**Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

Les analyses des données préliminaires brutes d'un essai clinique évaluant Xofigo administré en combinaison avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisone/prednisolone dans une population de patients asymptomatiques ou paucisymptomatiques atteints d'un cancer de la prostate (ERA 223) ont conclu à une fréquence accrue des fractures et décès attribuables au traitement dans le bras de traitement (dichlorure de radium-223 plus acétate d'abiratéronne et prednisone/prednisolone) par comparaison avec le bras de contrôle (placebo plus acétate d'abiratéronne 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 (y compris des éléments probants découlant de l'usage non autorisé qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur l'usage autorisé) 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, la CE a donc entamé, en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, une procédure résultant des données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des éléments susmentionnés sur le rapport bénéfice/risque de Xofigo et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché concernée.

La présente recommandation porte uniquement sur les mesures provisoires recommandées par le PRAC pour le dichlorure de radium-223 sur la base des données préliminaires disponibles actuellement. Ces mesures provisoires ne préjugent en rien du résultat de la procédure d'examen en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

### Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le produit Xofigo (dichlorure de radium Ra223, également appelé radium-223 ci-après), autorisé selon la procédure centralisée, est indiqué pour 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 préliminaires extraites d'une étude de phase III multicentrique randomisée contrôlée par placebo (15396/ERA-223) qui a été menée auprès de patients chimionéoplasmes asymptomatiques ou paucisymptomatiques atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses (CRPC). Le PRAC a également examiné les données issues de l'étude clinique pivot ALSYMPCA 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 dichlorure de radium-223 dans l'indication autorisée a été établie au cours de la première demande d'autorisation de mise sur le marché en se fondant sur l'évaluation de données extraites d'une étude de phase III pivot (15245/BC1-06, ALSYMPCA) dans laquelle une amélioration de la survie totale et un retard d'apparition d'événements squelettiques symptomatiques ont été observés.

Sur la base des données disponibles, l'étude 15396 montre que chez les patients chimionéoplasiques asymptomatiques ou paucisymptomatiques, le radium-223 combiné à l'administration concomitante d'acétate d'abiratéronne et de prednisolone/prednisone réduit la survie totale et augmente le risque de fractures par comparaison avec le traitement combiné placebo plus acétate d'abiratéronne plus prednisolone/prednisone. Le PRAC a conclu qu'il était improbable que les risques observés soient le résultat de biais.

Bien que l'on ne connaisse pas l'étendue exacte de l'utilisation de la combinaison du radium-223 avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisolone/prednisone dans la pratique clinique, les données intermédiaires extraites d'une étude observationnelle (REASSURE) semblent indiquer que 5 % de patients aient été traités par cette combinaison. Compte tenu de la gravité de ces résultats, du fait qu'ils sont observés dans une population de patients dont les caractéristiques pathologiques sont antérieures à l'administration, mais chevauchent partiellement le stade décrit dans l'indication autorisée, et du fait que le mécanisme sous-jacent des événements observés reste largement inexplicé à ce jour, le PRAC a considéré qu'il convient, à titre de mesure provisoire, de contre-indiquer l'utilisation du radium-223 en combinaison avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisone/prednisolone. Il y a lieu d'informer les professionnels de la santé de l'incidence accrue de fractures et de décès observée chez les patients traités par Xofigo combiné à l'acétate d'abiratéronne et à la prednisone/prednisolone par comparaison avec les patients traités par la combinaison placebo plus acétate d'abiratéronne plus prednisone/prednisolone dans l'étude ERA-223, et de l'incidence réduite de fractures observée dans les deux bras de traitement avec l'utilisation concomitante d'agents antiostéoclastiques bisphosphonates ou denosumab.

Si l'on ne peut exclure à ce stade que l'administration concomitante de radium 223 + abiratéronne + prednisolone/prednisone joue un rôle majeur dans l'accroissement des risques subséquents de fractures et de décès, l'on ne saurait exclure non plus que les risques observés pourraient s'appliquer à d'autres antagonistes efficaces des récepteurs d'androgènes. Les résultats intermédiaires de l'étude REASSURE font également état d'une importante utilisation concomitante avec l'enzalutamide dans la pratique clinique (22 %). Compte tenu des options thérapeutiques actuellement disponibles pour les patients symptomatiques atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses, le PRAC a conclu qu'il convient, à titre de mesure provisoire, d'inclure dans les informations sur le produit une mise en garde précisant que la sécurité et l'efficacité de Xofigo combiné à des antagonistes des récepteurs d'androgènes de deuxième génération tels que l'enzalutamide n'ont pas été établies.

Ces recommandations doivent être contenues dans les informations relatives au produit, et communiquées aux professionnels de la santé par le biais d'un courrier spécifique. Ces mesures feront l'objet d'un nouvel examen dans le cadre de la procédure en cours au titre de l'article 20.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant que:

- Le PRAC a initié la procédure visée à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance, en particulier en ce qui concerne la nécessité de mesures provisoires conformément à l'article 20, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004, pour Xofigo (dichlorure de radium Ra223) et en tenant compte des principes établis à l'article 116 de la directive 2001/83/CE.
- Le PRAC a revu les analyses de données préliminaires de l'étude ERA 223 suggérant un risque accru de fractures et de mortalité par comparaison avec le placebo lorsqu'un traitement au dichlorure de radium Ra223 est initié en même temps qu'un traitement à l'acétate d'abiratéronne et à la prednisone/prednisolone. Le PRAC a également tenu compte d'autres

données disponibles, notamment d'autres données résultant de l'essai clinique ALSYMPCA qui ont été soumises à l'appui de 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 dichlorure de radium Ra223 dans son indication autorisée.

- Le PRAC a relevé que l'utilisation du dichlorure de radium Ra223 dans l'étude ERA 223 a eu lieu à des stades antérieurs de la maladie, bien qu'en chevauchement partiel avec le stade couvert par l'indication autorisée. Le PRAC a également souligné que les données disponibles montrent que, dans la pratique clinique, le dichlorure de radium Ra223 est utilisé dans une certaine mesure en combinaison avec des antiandrogènes tels que l'abiratérone et l'enzalutamide.
- Après examen des analyses préliminaires disponibles, le mécanisme sous-jacent des risques accrus de fractures et de mortalité observés dans l'étude ERA 233 et partant, l'impact potentiel de ces constatations dans l'indication autorisée, restent incertains. Par conséquent et compte tenu de la gravité des événements observés, le PRAC a recommandé de modifier provisoirement les informations sur le produit afin de contre-indiquer l'utilisation du dichlorure de radium Ra223 en combinaison avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone et d'informer sur les résultats de l'étude ERA 223.
- En outre, en l'absence d'éléments prouvant définitivement que les résultats observés étaient spécifiques à la combinaison avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone, le PRAC a estimé que les professionnels de la santé et les patients doivent être avisés par une mise en garde que la sécurité et l'efficacité du dichlorure de radium Ra223 en combinaison avec des antagonistes des récepteurs d'androgènes de seconde génération, notamment l'enzalutamide, n'ont pas été établies.

Au vu des informations qui précèdent, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Xofigo (dichlorure de radium Ra223) reste favorable sous réserve des modifications provisoires convenues à apporter aux informations sur le produit. Par conséquent, le comité recommande de modifier les termes de l'autorisation de mise sur le marché de Xifigo (dichlorure de radium Ra223).

La présente recommandation est faite sans préjudice des conclusions finales de la procédure en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.