

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
22 juin 2016***Date d'examen par la Commission : 2 mars 2016**L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 16 mars 2016  
a fait l'objet d'une audition le 22 juin 2016.***dichlorure de radium (Ra-223)****XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable****1 flacon en verre de 6 ml (CIP : 34009 585 762 7 0)**

Laboratoire BAYER SANTE

Code ATC	<b>V10XX03 (Produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique)</b>
Motif de l'examen	<b>Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu et la place dans la stratégie thérapeutique à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale</b>
Liste concernée	<b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indications concernées	<b>« Xofigo est indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. »</b>

SMR	Sans objet
ASMR	Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la précédente appréciation de la Commission, à savoir que XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <u>ASMR IV</u> ) par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>XOFIGO représente une option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale ou lymphatique (lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm). En l'absence de données, sa place dans la séquence chronologique vis-à-vis de l'acétate d'abiratérone ou de l'enzalutamide chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.</p> <p>Il est à noter qu'aucune donnée n'est disponible sur les associations XOFIGO et autres thérapeutiques spécifiques (cytotoxiques ou hormonales), de même, les patients inclus dans l'étude ALSYMPCA ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie dans les quatre semaines précédant l'inclusion ou recevoir une chimiothérapie dans les 6 mois suivant l'inclusion.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	13 novembre 2013 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
Classification ATC	2015 V Divers V10 Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique V10X Autres radiopharmaceutiques à visée thérapeutique V10XX Produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique V10XX03 dichlorure de radium (Ra-223)

## 02 CONTEXTE

En novembre 2013, XOFIGO (dichlorure de radium) a obtenu une AMM centralisée pour le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

Dans son avis d'inscription du 2 avril 2014, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu de XOFIGO était important et qu'il apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

Le laboratoire sollicite aujourd'hui une réévaluation de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

**« Xofigo est indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. »**

## 04 POSOLOGIE

« Xofigo doit être administré uniquement par du personnel habilité à manipuler des produits radiopharmaceutiques dans des services cliniques agréés (voir rubrique 6.6 du RCP), et après une évaluation du patient par un médecin expérimenté.

### Posologie :

La posologie de Xofigo correspond à une activité de 50 kBq par kg de masse corporelle. Les injections sont répétées à intervalle de 4 semaines jusqu'à un maximum de 6 injections.

La sécurité d'emploi et l'efficacité du Xofigo n'ont pas été étudiées au-delà de 6 injections. Pour plus de précisions sur le calcul du volume à administrer, voir rubrique 12 du RCP.

#### Patients âgés

L'étude de phase III n'a révélé aucune différence globale sur la sécurité ou l'efficacité entre les patients âgés ( $\geq 65$  ans) et les patients plus jeunes ( $< 65$  ans).

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients âgés.

#### Patients atteints d'insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Xofigo n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Dans la mesure où le radium 223 n'est ni métabolisé par le foie ni éliminé par voie biliaire, l'insuffisance hépatique ne devrait pas altérer la pharmacocinétique du dichlorure de radium 223.

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### Patients atteints d'insuffisance rénale

Au cours de l'étude clinique de phase III, aucune différence pertinente n'a été observée en termes de sécurité ou d'efficacité entre les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] : 50 à 80 mL/min) et ceux présentant une fonction rénale normale. Les données disponibles concernant les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (ClCr : 30 à 50 mL/min) sont limitées. Aucune donnée n'est disponible concernant les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr  $< 30$  mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale.

Cependant, dans la mesure où l'excrétion urinaire est minime et où l'élimination se fait principalement par voie fécale, l'insuffisance rénale ne devrait pas altérer la pharmacocinétique du dichlorure de radium 223.

Aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

#### Mode d'administration

Xofigo doit être administré par injection intraveineuse lente (sur une durée allant généralement jusqu'à 1 minute).

La voie d'accès intraveineuse ou le cathéter doit être purgé et rincé à l'aide d'une solution isotonique injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) avant et après l'injection de Xofigo. »

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE

---

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) correspond au stade avancé de la maladie métastatique. Il est défini par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. Elle survient en général dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique.

Le CPRC est une maladie très hétérogène ; les médianes de survie des patients sont très différentes. Cependant, au stade métastatique, la médiane de survie ne dépasse pas 18 mois et elle est de 9 à 12 mois en cas de métastases étendues.

Environ 50% des patients atteints d'un cancer de la prostate avec métastases osseuses décèdent dans les 30 mois, et 80% dans les 5 ans. Les premiers stades du cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) avec métastases osseuses sont associés à des douleurs importantes (35% des patients) et à une hausse des taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) dans 90% des cas. Les métastases osseuses entraînent de nombreuses complications. Selon leur localisation et l'atteinte médullaire, elles peuvent être responsables d'une morbidité importante, notamment douleurs osseuses, fractures, compression médullaire ou complications hématologiques liées à l'envahissement médullaire. Dès qu'elles deviennent symptomatiques, les métastases osseuses altèrent très nettement la qualité de vie des patients. Les douleurs sont souvent intenses et nécessitent de recourir à des antalgiques opiacés ou une radiothérapie externe.

Récemment l'acétate d'abiratérone et l'enzalutamide ont eu l'AMM dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures  $< 3$  sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec

d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

#### A/ Spécialités radiopharmaceutiques

Deux médicaments radio-isotopes disposent d'une indication dans les métastases osseuses du cancer de la prostate limitée au versant antalgique :

- METASTRON (chlorure de strontium <sup>89</sup>Sr) AMM du 24 mars 1993
- QUADRAMET 1,3 GBq/ml, solution injectable (bisphosphonate marqué au samarium <sup>153</sup>Sm)

A noter que l'effet de ces traitements n'a pas été évalué sur la survie globale.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	AMM	Date de l'avis
METASTRON (chlorure de strontium <sup>89</sup> Sr)  <i>GE Healthcare SA</i>	Oui	« Metastron est utilisé comme adjuvant ou comme alternative à la radiothérapie externe dans le traitement palliatif des douleurs liées aux métastases osseuses secondaires au cancer de la prostate chez les patients en échec de l'hormonothérapie. Avant l'injection de Metastron, on doit confirmer la présence de métastases osseuses fixant le bisphosphonate marqué au technétium-99m. »	24/03/1993	NA**
QUADRAMET 1,3 GBq/ml, solution injectable  <i>CIS Bio International</i>	Oui	« Quadramet est indiqué dans le traitement antalgique des métastases osseuses ostéoblastiques douloureuses multiples qui fixent les bisphosphonates marqués au technétium (99mTc) à la scintigraphie osseuse. »	05/02/1998	NA**

\*CPT : Classe pharmaco-thérapeutique

\*\*Non applicable : AMM avant le décret du 27 octobre 1999 régissant les règles d'accès au remboursement

#### B/ Autres spécialités

Deux spécialités disposent également d'une indication dans le même contexte c'est-à-dire des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique limité à l'os et peu symptomatique (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Il s'agit de :

- l'acétate d'abiratéronne [ZYTIGA] (laboratoire JANSSEN CILAG), en association avec la prednisone ou la prednisolone (AMM en décembre 2012), pour lequel la Commission a conclu comme suit (avis du 12 juin 2013 et du 17 juin 2015) :
  - SMR important ;
  - ASMR IV ;
  - ZYTIGA, administré en association à la prednisone ou prednisolone, reste un traitement de 1ère intention dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, chez les adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée, au même titre qu'XTANDI.
- l'enzalutamide [XTANDI] (laboratoire ASTELLAS PHARMA), pour lequel la Commission a conclu comme suit (avis du 4 mars 2015) :

- SMR important ;
- ASMR IV ;
- XTANDI (enzalutamide) se situe aujourd'hui comme une alternative à ZYTIGA (acétate d'abiratéronne) donné en association à la prednisone ou prednisolone, dans le traitement de première intention du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, chez les adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures  $\leq 3$  sur une échelle de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

## 06.2 Autres technologies de santé

Néant

### ► Conclusion

**METASTRON et QUADRAMET peuvent être considérés comme comparateurs isotopiques cliniquement pertinents de XOFIGO uniquement pour l'effet antalgique sur les métastases osseuses. L'effet sur la survie n'a pas été étudié. ZYTIGA et XTANDI peuvent être considérés comme des comparateurs pertinents à ce stade de la prise en charge.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Novembre 2013 (IQWIG)	Indication de l'AMM
Italie	Juin 2015 (AIFA)	Indication de l'AMM
Espagne	Mars 2015 (IPT)	Indication de l'AMM
Royaume-Uni	Evaluation NICE en cours (positive draft guidance)*	Indication de l'AMM
Suède	Novembre 2013	Indication de l'AMM
Norvège	Mars 2014	Indication de l'AMM
Danemark	Mai 2014	Indication de l'AMM
Finlande	Janvier 2014	Indication de l'AMM
Suisse	Octobre 2014	Indication de l'AMM
Luxembourg	Mars 2014	Indication de l'AMM
Pays-Bas	Novembre 2013	Indication de l'AMM
Belgique	Septembre 2014	Indication de l'AMM
Autriche	Janvier 2014	Indication de l'AMM
USA	Mai 2013	Indication de l'AMM
Canada	Décembre 2014	Indication de l'AMM (Ontario, Québec, Colombie britannique)
Australie	En cours	

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	2 avril 2014 (inscription aux collectivités)
<b>Indication</b>	« Xofigo est indiqué chez l'adulte dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. »
<b>SMR</b> (libellé)	Important
<b>ASMR</b> (libellé)	« XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. »
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	XOFIGO représente une nouvelle option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale ou lymphatique (lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm). En l'absence de données, sa place dans la séquence chronologique vis-à-vis de l'acétate d'abiratérone chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.
<b>Etudes demandées</b>	Néant

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande de réévaluation est fondée sur les données suivantes :

- une analyse avec suivi à 3 ans de l'étude pivot ALSYMPCA déjà analysée par la commission.
- les résultats d'une analyse en sous-groupes de l'étude pivot selon que les patients avaient été antérieurement traités ou non par docétaxel ;
- les données issues de deux programmes d'accès précoce (early access programs) aux Etats-Unis (184 patients traités) et hors Etats-Unis (Europe, Canada, Israël..., 696 patients traités).

### 09.1 Efficacité

#### 9.1.1 Rappel des données cliniques évaluées dans l'avis de la CT du 2 avril 2014

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de XOFIGO est issue d'une étude (ALSYMPCA) de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance du dichlorure de radium versus placebo, tous deux associés à un traitement standard optimal laissé au choix de l'investigateur (pouvant comprendre radiothérapie osseuse externe, bisphosphonates, corticoïdes, estrogènes, antiandrogènes, estramustine ou kétoconazole) chez des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques. La présence de métastase viscérale ou d'une lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm constituait un critère de non inclusion de l'étude.

Les patients étaient randomisés selon un schéma 2 :1 pour être traités par dichlorure de Radium 223 à la dose de 50 kBq/kg ou placebo, en bolus IV, en association, si nécessaire, au traitement standard optimal.

Les patients devaient recevoir 6 administrations du traitement de l'étude (chlorure de Radium 223 ou placebo) soit une injection toutes les 4 semaines, à la dose de 50 kBq/kg.

Les 809 patients randomisés (541 dans le groupe XOFIGO et 268 patients dans le groupe placebo) avaient un âge médian de 71 ans.

Près de la moitié des patients (46%) ne présentaient aucune douleur ou des douleurs de niveau 1 selon la classification de l'OMS (asymptomatique ou légèrement symptomatique) et 54 % présentaient des douleurs de niveau 2 ; 3 selon la classification de l'OMS. Un léger déséquilibre a été constaté entre les deux groupes sur :

- l'étendue des métastases, plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe XOFIGO (6-20 foyers hyperfixants : 48,1 versus 43,5%)
- le PSA médian : 195,15 vs 159,05 µg/L dans le groupe XOFIGO

Lors d'une analyse intermédiaire, la médiane de survie globale (critère principal) a été plus longue dans le groupe XOFIGO (14,0 mois) que dans le groupe placebo (11,2 mois), soit une différence absolue de 2,8 mois et un hazard ratio de 0,695 IC95% : [0,552 ; 0,875]. Cette valeur est vraisemblablement surestimée du fait d'un arrêt prématuré de l'étude.

Un pourcentage plus élevé de décès non liés au cancer de la prostate a été observé dans le groupe placebo (8,6% dans le groupe placebo versus 4,8% dans le groupe XOFIGO).

Le délai médian de survenue du premier événement osseux a été plus long chez les patients traités par XOFIGO, 13,5 mois versus 8,4 mois soit une différence absolue de 5,1 mois (hazard ratio 0,610, IC95% : [0,461 ; 0,807], p=0,00046).

Le délai médian de progression du PSA a été de 3,6 mois dans le groupe XOFIGO versus 3,4 mois dans le groupe placebo soit une différence de 0,2 mois.

Le délai médian de progression des phosphatases alcalines totales n'était pas encore atteint dans le groupe XOFIGO et a été de 3,7 mois dans le groupe placebo (hazard ratio 0,162, IC95% : 0,120 ; 0,220, p<0,00001).

La qualité de vie évaluée à l'aide du questionnaire EQ 5D (questionnaire générique) et du questionnaire FACT P (questionnaire spécifique au cancer de la prostate) a montré une dégradation dans les deux groupes.

Les événements indésirables observés plus fréquemment dans le groupe XOFIGO que dans le groupe placebo ont été des diarrhées (25,2 versus 15,0%), des thrombopénies (11,5 versus 5,6%) et des neutropénies (5,0 versus 1,0%).

Les événements indésirables de grade 3/4 les plus fréquents ont été des douleurs osseuses (XOFIGO : 20,8%, placebo : 25,6%) et des anémies (XOFIGO : 12,8%, placebo : 13,0%).

Il est à noter que le choix du placebo comme comparateur dans cette étude semble discutable du fait de l'existence à la date de sa réalisation de deux radio-isotopes (chlorure de strontium 89Sr et bisphosphonate marqué au samarium 153Sm) indiqués dans le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate, certes limités à l'effet antalgique car l'impact sur la survie globale de ces deux médicaments n'a pas été étudié. Par ailleurs, la stratégie thérapeutique a évolué ces dernières années avec l'intégration depuis 2012 notamment de l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA) dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique peu symptomatique (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

## 9.1.2 Nouvelles données déposées par le laboratoire

### 9.1.2.1 Données de suivi à 3 ans de l'étude pivot

Lors de l'analyse à 3 ans, 26 patients du groupe placebo étaient déjà passés dans le groupe XOFIGO, parmi lesquels 24 ont reçu au moins une dose de ce traitement. Compte tenu de ce cross-over, les résultats de cette analyse doivent être interprétés avec prudence ; ils ont suggéré un délai médian de survenue du premier événement osseux de 16,4 mois dans le groupe XOFIGO et de 8,1 mois dans le groupe placebo.



### 9.1.2.2 Données d'analyse en sous-groupes de l'étude pivot

Une analyse en sous-groupes de la survie globale de l'étude pivot réalisée avec un recul de 9 mois supplémentaires a été réalisée après sélection : patients avec antécédents de traitement par docétaxel ou pas. Cette analyse post-hoc a suggéré les résultats suivants pour la survie globale sous traitement par XOFIGO par rapport au placebo :

- un hazard ratio de 0,70 (IC95% [0,56 ; 0,88]) pour le sous-groupe traitement antérieur par docétaxel
- un hazard ratio de 0,69 (IC95% [0,52 ; 0,92]) pour le sous-groupe sans traitement antérieur par docétaxel.

On notera cependant que lors de l'analyse principale aucune différence n'a été observée entre XOFIGO et le placebo sur la survie globale dans le sous-groupe post-docétaxel, HR=0,755 [0,565-1,009].

Au total, les résultats de cette analyse actualisée sont de nature exploratoire et d'autres données sont nécessaires pour situer XOFIGO vis-à-vis du traitement antérieur par docétaxel.

### 9.1.2.3 Données issues de deux programmes d'accès précoce

Un recueil de données de deux études intitulées 15995 et 16216 dans le cadre des programmes d'accès précoce au produit avant l'octroi de l'AMM de XOFIGO a été réalisé. On note cependant que :

- aucun calcul de la taille de l'échantillon n'a été effectué pour ces études.
- les critères d'évaluation n'étaient pas hiérarchisés
- un traitement concomitant par acétate d'abiratéronne a concerné près de 20% des patients et par enzalutamide 13,6% des patients ce qui ne permet pas de statuer sur l'effet propre de XOFIGO que ce soit en termes de tolérance ou d'efficacité.

Au total, ces données ne permettent pas de tirer de conclusion sur l'effet du traitement dans cette situation.

## 09.2 Tolérance/Effets indésirables

Quatre rapports semestriels de sécurité, PBRR (Periodic Benefit Risk Evaluation Report) ont été rédigés, couvrant les périodes du 15 mai 2013 au 14 mai 2015.

Il est estimé que 9 674 patients ont été exposés à XOFIGO dans le monde depuis sa commercialisation. Environ 2 713 patients ont été traités par XOFIGO dans le cadre des essais cliniques ou d'études non interventionnelles.

- Présentations des cas rapportés

A la date du 14 mai 2015, un total de 2 480 événements indésirables graves est survenu dans le cadre des essais cliniques, dont 1 803 chez des patients traités par dichlorure de radium 223.

Au cours de la période couverte par les quatre rapports périodiques d'évaluation du bénéfice-risque (PBRR), 591 effets indésirables graves et 392 effets indésirables non graves ont été rapportés en dehors des essais cliniques et 92 effets indésirables graves dans le cadre d'études post commercialisation non interventionnelles ou de recueil sollicité des données de tolérance.

Les risques décrits ci-dessous et identifiés dans le plan de gestion des risques ont été revus au cours de la période couverte par les rapports de sécurité.

Le risque potentiel de toxicité médullaire tardive, n'a pas été confirmé du fait de la présence de cofacteurs étiologiques ou de données insuffisantes dans les 41 cas rapportés (7 cas au cours de la première période, 11 sur la deuxième période, 16 sur la troisième période et 7 sur la dernière période).

Aucun cas de myélodysplasie, de leucémie aigüe myéloïde (LAM) ou de sarcome osseux n'a été rapporté. Les cas de tumeurs néoplasiques secondaires (hors sarcome et LAM) notifiés (respectivement 3, 4, 8 et 7 au cours des 4 périodes successives) ont été considérés comme non liés au traitement du fait d'un délai de survenue trop court.

Dans tous les cas rapportés d'ostéonécrose de la mâchoire (1 dans le PBRER 2, 3 dans le PBRER 3 et 4 dans le dernier PBRER) la présence de comorbidité ou de traitement par bisphosphonates ne suggéraient pas de relation de causalité avec XOFIGO.

La recherche sur la période couverte, dans la base de données de pharmacovigilance, des cas de thrombopénie, leucopénie, neutropénie et pancytopénie, a permis de confirmer le profil de tolérance connu de la spécialité concernant la toxicité médullaire avec une fréquence supérieure des thrombopénies.

A la demande des autorités Européennes, les risques suivants ont été analysés :

Le risque de douleurs osseuses, en incluant dans l'analyse les poussées tumorales et les compressions médullaires après les injections de XOFIGO, ont fait l'objet d'une revue avec évaluation de la fréquence et analyse des délais d'apparition. Le délai de survenue observé dans les cas rapportés, n'était pas en faveur d'une augmentation de volume tumoral radio-induit suivie de douleurs osseuses transitoires ou d'une augmentation du risque de compression médullaire.

Le risque de déshydratation a également été revu dans le deuxième rapport : des 45 cas identifiés, 5 étaient observés chez des patients traités par placebo ou n'ayant pas encore reçu d'injection de radium-223, dans les autres cas, l'existence de cofacteurs pouvait expliquer cette déshydratation (diurétiques, difficultés d'alimentation). Dans deux cas la déshydratation était associée à une insuffisance rénale liée à une autre cause. La faible gravité des effets gastro-intestinaux connus du dichlorure de radium-223, rend peu probable une association avec un risque de déshydratation cliniquement significatif compliqué d'une insuffisance rénale.

Une revue des cas d'hémorragies cérébrales a été réalisée dans les PBRER 3 et 4 à la demande du PRAC. Dans le PBRER 3, la fréquence pour les notifications spontanées et les cas sollicités était estimée à respectivement 0,16% et 0,21% ; dans l'étude ALSYMPCA, leur fréquence était de 1,3% dans le groupe XOFIGO et de 1% dans le groupe placebo, et de 0,5% dans les autres études. Les nouvelles données colligées pendant le PBRER 4 confirment les conclusions de l'étude ALSYMPCA.

Bien que les thrombopénies (risque attendu) puissent contribuer à la survenue d'hémorragies cérébrales, il existait chez ces patients des étiologies alternatives ne permettant pas de confirmer ce signal qui continuera d'être suivi.

### **09.3 Données d'utilisation/de prescription**

En France, pendant la période ATU et pendant la période transitoire post ATU, 70 patients ont été traités par XOFIGO. De janvier 2015 au 1er juillet 2015, 39 patients ont été traités dans 10 centres différents.

### **09.4 Résumé & discussion**

Dans le cadre de sa demande de réévaluation de l'ASMR, le laboratoire a fourni une nouvelle analyse post-hoc en sous-groupe de l'étude pivot déjà évaluée par la Commission après sélection des patients selon leur antécédent de traitement par docétaxel ou non et avec un recul supplémentaire de 9 mois par rapport à l'analyse principale. Du fait notamment du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion ne peut être retenue. La Commission rappelle que lors de l'analyse principale, le résultat du sous-groupe prétraité par docétaxel n'avait pas montré de différence entre XOFIGO et le placebo sur la survie globale.

Le laboratoire a également proposé des résultats issus d'un recueil de données de deux études non comparatives intitulées 15995 et 16216 dans le cadre des programmes d'accès précoce au produit avant l'octroi de l'AMM de XOFIGO. Du fait notamment de l'administration concomitante d'un traitement à effet antitumoral par acétate d'abiratéron qui a concerné près de 20% des patients et par enzalutamide noté chez 13,6% des patients, il n'est pas possible de statuer sur l'effet propre de XOFIGO que ce soit en termes de tolérance ou d'efficacité dans ces deux études.

Au total, ces nouvelles données ne permettent pas de tirer de nouvelles conclusions sur l'apport thérapeutique de XOFIGO dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. La seule étude prospective (étude pivot ALSYMPCA) disponible pour évaluer l'effet du traitement par XOFIGO demeure celle présentée dans le précédent avis de la Commission de la transparence du 2 avril 2014.

Dans l'étude pivot, les événements indésirables observés plus fréquemment notés dans le groupe XOFIGO que dans le groupe placebo ont été une diarrhée (25,2 versus 15,0%), une thrombopénie (11,5 versus 5,6%) et une neutropénie (5,0 versus 1,0%).

Les événements indésirables de grades 3/4 les plus fréquents ont été des douleurs osseuses (XOFIGO : 20,8%, placebo : 25,6%) et une anémie (XOFIGO : 12,8%, placebo : 13,0%).

## 09.5 Programme d'études

Le plan de gestion des risque (PGR) a été préparé dans le cadre de l'enregistrement européen de XOFIGO afin d'assurer une surveillance des risques identifiés ou potentiels, liés à son utilisation dans les conditions réelles d'utilisation. Il permettra aussi de fournir des informations manquantes sur la sécurité de la spécialité.

Ce PGR s'attachera à suivre les points suivants :

- Un risque important identifié : toxicité médullaire avec un risque d'insuffisance de production des cellules sanguines,
- Les risques potentiels importants : toxicité médullaire tardive, syndrome myélodysplasique/leucémie aigüe myéloïde (LAM), sarcome osseux, tumeurs néoplasiques secondaires (hors myélodysplasie, LAM et sarcome osseux), ostéonécrose de la mâchoire, utilisation hors AMM chez les femmes et les enfants et utilisation à une posologie différente de celle prévue dans l'AMM avec des cycles supplémentaires et des doses supérieures,
- Les informations manquantes suivantes : toxicité sur la reproduction chez l'homme dans le cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration mais aussi chez la femme en cas d'utilisation hors AMM, toxicité sur le développement de l'enfant lors d'un usage hors AMM, données de sécurité clinique chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire digestive, dans les groupes ethniques non à peau blanche, chez les patients traités par chimiothérapie, recevant une supplémentation par calcium, phosphates ou vitamine D et chez les patients traités par radiothérapie externe visant l'os ou la prostate.

Il n'a pas été prévu des mesures de minimisation des risques spécifiques en dehors de celles figurant dans le résumé des caractéristiques produit de XOFIGO.

**Tableau 1: les études actuellement attendues dans le cadre du PGR**

Description des mesures de suivi	Calendrier
16913 : étude observationnelle de la tolérance (post autorisation safety study)	Début : T1 2014 1 <sup>er</sup> rapport intermédiaire fin 2017 Rapport d'étude : fin 2024
Etude d'utilisation de XOFIGO selon les données de registres suédois	Début : juin 2014 Rapport d'étude : fin 2017

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) correspond au stade avancé de la maladie métastatique. Il est défini par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. La résistance à la castration survient en général dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique<sup>1</sup>.

Le CPRC est une maladie très hétérogène avec des patients présentant des médianes de survie très différentes, cependant, au stade métastatique, la médiane de survie ne dépasse pas 18 mois et elle est de 9 à 12 mois en cas de métastases étendues.

Les premiers stades du cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) avec métastases osseuses sont associés à des douleurs importantes (35% des patients) et à une hausse des taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) dans 90% des patients.

Chez les patients avec atteinte viscérale, une chimiothérapie par docétaxel est proposée en première intention. Pour les patients ne pouvant pas recevoir de docétaxel, principalement en raison de leur âge ou de leur état général ne permettant pas de tolérer les effets indésirables cytotoxiques (neutropénie notamment), l'association mitoxantrone et corticoïdes peut être proposée.

Chez les patients asymptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier l'instauration précoce d'une chimiothérapie qui doit être discutée individuellement et mise en balance avec une simple surveillance (abstention thérapeutique).

Chez les patients peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), l'acétate d'abiratéronne (ZYTIGA) ou XTANDI est un traitement de première intention après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Deux radio-isotopes (chlorure de strontium <sup>89</sup>Sr et bisphosphonate marqué au samarium <sup>153</sup>Sm) sont également indiqués dans le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate. Ils ciblent les localisations osseuses et leur indication est limitée à l'effet antalgique car l'impact sur la survie globale pour ces deux médicaments n'a pas été étudié.

XOFIGO représente une option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale ou lymphatique (lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm). En l'absence de données, sa place dans la séquence chronologique vis-à-vis de l'acétate d'abiratéronne ou de l'enzalutamide chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.

Il est à noter qu'aucune donnée n'est disponible sur les associations XOFIGO et autres thérapeutiques spécifiques (cytotoxiques ou hormonales), de même, les patients inclus dans l'étude ALSYMPCA ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie dans les quatre semaines précédant l'inclusion ou recevoir une chimiothérapie dans les 6 mois suivant l'inclusion.

<sup>1</sup> Salomon L, Azria D, Bastide C et col. Recommandations en onco-urologie 2010 : cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2010 ;20(suppl.4) :S217-S252.

## 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 011.1 Service Médical Rendu

Sans objet.

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données ne sont pas de nature à modifier la précédente appréciation de la Commission, à savoir que XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.