

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 avril 2014

XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable

1 flacon en verre de 6 ml (CIP : 34009 585 762 7 0)

Laboratoire BAYER SANTE

DCI	dichlorure de radium (Ra-223)
Code ATC (2013)	V10XX03 (Produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« 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. »

SMR	Le service médical rendu par XOFIGO est important dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.
ASMR	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	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'abiratéron chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	13 novembre 2013 (procédure centralisée) ATU nominative préalable	
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	2013 V V10 V10X V10XX V10XX03	Divers Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique Autres radiopharmaceutiques à visée thérapeutique Produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique dichlorure de radium (Ra-223)

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités XOFIGO 1000 kBq/ml, solution injectable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

XOFIGO est un médicament radiopharmaceutique, contenant une substance radioactive, le dichlorure de radium-223. Sa fraction active se comporte comme le calcium et cible sélectivement l'os et plus spécifiquement les régions touchées par des métastases osseuses en formant des complexes avec l'hydroxyapatite minérale osseuse.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« 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 (≥ 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 métastatique¹.

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 cas².

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

¹ 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.

² EPAR XOFIGO, p8

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'abiratéron a 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 ⁸⁹Sr) AMM du 24 mars 1993
- QUADRAMET 1,3 GBq/ml, solution injectable (diphosphonate marqué au samarium ¹⁵³Sm)

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

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	AMM	Date de l'avis
METASTRON (chlorure de strontium ⁸⁹ Sr) Laboratoire GE Healthcare SA	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 diphosphonate marqué au technétium-99m. »	24/03/1993	NA**
QUADRAMET 1,3 GBq/ml, solution injectable Laboratoire CIS BIO INTERNATIONAL	Oui	« Le 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

L'acétate d'abiratéron (ZYTIGA), en association avec la prednisone ou la prednisolone, dispose 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.

06.2 Autres technologies de santé

Il n'existe pas d'alternative thérapeutique non médicamenteuse.

Conclusion

METASTRON et QUADRAMET peuvent être considéré comme comparateurs isotopes cliniquement pertinents de XOFIGO uniquement pour l'effet antalgique sur les métastases osseuses. L'effet sur la survie n'a pas été étudié.

ZYTIGA peut être considéré comme comparateur pertinent à ce stade de la prise en charge.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	OUI (15/05/2013)	« Xofigo is an alpha particle-emitting radioactive therapeutic agent indicated for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease. »
Europe	En cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les résultats d'une étude pivot, l'étude ALSYMPCA (étude 15245/BC1-06), décrite ci-dessous.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude ALSYMPCA^{3, 4}

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance de XOFIGO (dichlorure de radium) versus placebo, associés à un traitement standard optimal laissé au choix de l'investigateur (pouvant comprendre radiothérapie osseuse externe, bisphosphonates, corticoïdes, oestrogènes, 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 di-chlorure de Radium 223 à la dose de 50kBq/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.

³ Parker C, Nilsson S, Helle SI et col. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. New Engl J Med 2013;369(3):213-23.

⁴ Le premier patient a été inclus le 12 juin 2008 et le dernier le 1er février 2011.

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause.

Les patients encore en vie à la date d'analyse ou perdus de vue étaient censurés à la date des dernières informations disponibles.

Les principaux critères de jugement secondaires ont été :

- Délai de progression des phosphatases alcalines totales (PA) définie :
 - o Chez les patients ne présentant pas de diminution des phosphatases alcalines totales par rapport à leur valeur initiale : une augmentation $\geq 25\%$ mesurée au moins 12 semaines après,
 - o Chez les patients présentant une diminution initiale des phosphatases alcalines totales par rapport à leur valeur initiale : une augmentation $\geq 25\%$ par rapport au nadir, confirmée par une seconde mesure au moins 3 semaines plus tard,
- Réponse des phosphatases alcalines totales (PA) : réduction d'au moins 30% des phosphatases alcalines totales par rapport à leur valeur initiale, confirmée par un second dosage au moins 4 semaines plus tard,
- Délai de survenue du premier événement osseux symptomatique : les événements osseux étaient définis par le recours à une radiothérapie pour soulager des symptômes osseux, la survenue d'une nouvelle fracture symptomatique pathologique (vertébrale ou non vertébrale), la survenue d'une compression médullaire ou le recours à une chirurgie orthopédique pour une tumeur,
- Normalisation des phosphatases alcalines totales : retour des phosphatases alcalines totales dans les limites des valeurs normales 12 semaines après le début du traitement (2 dosages consécutifs à au moins 2 semaines d'écart) chez les patients dont la valeur initiale était supérieure à la limite supérieure de la normale,
- Le délai de progression du PSA :
 - o Chez les patients ne présentant pas de diminution du PSA par rapport à sa valeur initiale : une augmentation $\geq 25\%$ et de ≥ 2 ng/ml en valeur absolue mesurée au moins 12 semaines après,
 - o Chez les patients présentant une diminution initiale du PSA par rapport à sa valeur initiale : une augmentation $\geq 25\%$ et de ≥ 2 ng/ml en valeur absolue par rapport au nadir, confirmée par une seconde mesure au moins 3 semaines plus tard.
- La qualité de vie : questionnaires EQ-5D et FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*), auto-questionnaire rempli par le patient qui regroupe des items concernant le bien-être physique, familial, social, émotionnel et fonctionnel des patients (échelle FACT-G) et des items spécifiques du cancer de la prostate (perte de poids, appétit, douleur, confort physique, fonction urinaire et intestinale). Son score varie de 0 à 156.
- la tolérance.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Hommes de 18 ans ou plus,
- Adénocarcinome de la prostate confirmé cytologiquement ou histologiquement,
- Résistance à la castration, définie par :
 - o dosage de testostérone ≤ 50 ng/dl,
 - o prostatectomie bilatérale ou castration chimique,
 - o progression du PSA définie par deux augmentations successives du PSA par rapport à une valeur antérieure, chaque dosage étant séparé d'au moins une semaine,
- PSA ≥ 5 ng/ml,
- Au moins deux sites métastatiques osseux à la scintigraphie osseuse datant de moins de 12 semaines,
- Absence de chimiothérapie planifiée dans les 6 mois,
- Traitement régulier par antalgiques pour les douleurs osseuses ou radiothérapie externe pour des douleurs osseuses au cours des 12 semaines précédentes,

- Score de performance ECOG $\leq 2^5$,
- Espérance de vie ≥ 6 mois,
- Valeurs biologiques dans les limites indiquées ci-après :
 - o Neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
 - o Plaquettes $\geq 100\,000/\mu l$,
 - o Hémoglobine $\geq 10,0$ g/dl,
 - o Bilirubine $\leq 1,5 \times$ LSN (limite supérieure de la normale),
 - o ALAT et ASAT $\leq 2,5 \times$ LSN,
 - o Créatinine $\leq 1,5 \times$ LSN,
 - o Albumine > 25 g/l.

Critères de non-inclusion

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Éligibilité à un traitement par docétaxel (patients éligibles au traitement, acceptant le traitement et disponibilité du docétaxel),
- Traitement par chimiothérapie au cours 4 dernières semaines ou prévu pendant la période de traitement, ou événements indésirables persistants liés à une chimiothérapie administrée plus de 4 semaines auparavant, en dehors d'une neuropathie,
- Antécédent de radiothérapie hémicorporelle,
- Traitement des métastases osseuses par radio-isotope au cours des 24 dernières semaines,
- Traitement antérieur par radium 223,
- Transfusion ou administration d'érythropoïétine au cours des 4 dernières semaines,
- Antécédent de cancer au cours des 5 dernières années,
- Antécédent de métastase viscérale ou métastase viscérale confirmée par scanner ou radiographie thoracique au cours des 8 dernières semaines,
- Lymphadénopathies malignes > 3 cm,
- Risque de compression médullaire ou compression médullaire observée à l'examen clinique ou à l'imagerie par résonnance magnétique (IRM),
- Une pathologie grave telle qu'infection non contrôlée, insuffisance cardiaque (NYHA III ou IV), maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, dysplasie médullaire.

Une analyse en sous-groupes du critère de jugement principal était prévue en population ITT uniquement, pour confirmer le choix des critères, en fonction des critères de stratification (PA < 220 UI/l versus ≥ 220 UI/l), un traitement concomitant par bisphosphonate (oui/non) et un traitement antérieur par docétaxel (oui/non)) et des covariables à l'inclusion suivantes :

- Score de performance ECOG (0 et 1 versus 2),
- Extension de la maladie (nombre foyers hyperfixants),
- Absence / présence de douleurs,
- Traitement (oui/non) par opiacés.
- Origine ethnique

⁵ Le score Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG) est utilisé pour évaluer la progression de la maladie et ses conséquences sur la vie quotidienne du patient. Le score de ce test va de 0 à 5 : 0= patients asymptomatiques; 1= patients symptomatiques, ambulants sans limitation; 2= patients symptomatiques avec alitement $< 50\%$ de la journée; 3= patients symptomatiques avec alitement $> 50\%$ de la journée; 4= alitement; 5= décès

Résultats :

Les 809 patients randomisés (541 dans le groupe XOFIGO et 268 patients dans le groupe placebo) avaient un âge médian de 71 ans. La majorité (87%) des patients présentaient un indice de performance ECOG de 0 ou 1. Près de la moitié des patients (46%) ne présentaient aucune douleur (2%) ou des douleurs de niveau 1 (43,4%) 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 entre les deux groupes a été observé entre le groupe placebo et le groupe XOFIGO sur :

- l'étendue des métastases : 48,1 % des patients avec 6 à 20 foyers hyperfixants versus 43,5% ;
- la médiane du PSA : 195,15 versus 159,05 µg/L.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients de l'étude (population ITT)

		Xofigo N = 541	Placebo N = 268
Age (ans), n		541	268
Moyenne (DS)		70,2 (8,08)	70,7 (7,81)
Médiane		71,0	70,5
Min – Max		49 – 90	44 – 94
Répartition [n (%)]	<65 ans	139 (25,7)	65 (24,3)
	65 – 75 ans	252 (46,6)	125 (46,6)
	> 75 ans	150 (27,7)	78 (29,1)
Origine ethnique [n (%)]			
Blanche (caucasiens)		507 (93,7)	252 (94,0)
Blanche (hispaniques)		0	1 (0,4)
Noire (afro-américains)		10 (1,8)	3 (1,1)
Asiatique		19 (3,5)	12 (4,5)
Autre		5 (0,9)	0
Poids (kg)			
n		537	266
Moyenne (DS)		82,9 (14,8)	82,5 (14,9)
Médiane		82,0	81,9
Min – Max		40 – 139	47 – 130
PA totale [n (%)]			
<220 U/L		305 (56,4)	147 (54,9)
≥220 U/L		236 (43,6)	121 (45,1)
Traitement par bis-phosphonates [n (%)]			
Oui		220 (40,7)	111 (41,4)
Non		321 (59,3)	157 (58,6)
Traitement antérieur par docétaxel [n (%)]			
Oui		314 (58,0)	156 (58,2)
Non		227 (42,0)	112 (41,8)
Score ECOG PS			
[n (%)]			
0		137 (25,4)	62 (23,2)
1		330 (61,2)	167 (62,5)
2		71 (13,2)	37 (13,9)
3		1 (0,2)	1 (0,4)
Manquant, n		2	1
Echelle analgésique de l'OMS [n (%)]			
0		12 (2,2)	2 (0,7)
1		235 (43,4)	124 (46,3)
2		132 (24,4)	72 (26,9)
3		162 (29,9)	70 (26,1)
Radiothérapie externe* [n (%)]			
Oui		91 (16,8)	42 (15,7)
Non		450 (83,2)	226 (84,3)
Traitement par opiacé [n (%)]		54 (10,0)	21 (7,8)
PSA (µg/L)			
n		490	250
Moyenne (DS)		437,14 (832,77)	524,43 (1215,05)
Médiane		159,05	195,15
Min – Max		3,8-6026,0	1,5-14500,0
Albumine (g/L)			
n		539	268
Moyenne (DS)		39,4 (4,62)	39,5 (4,72)
Médiane		40,0	40,0
Min – Max		24 – 53	23 – 50
Hémoglobine (g/dL)			
n		541	268
Moyenne (DS)		12,09 (1,460)	12,06 (1,493)
Médiane		12,20	12,10
Min – Max		8,5 – 15,7	8,5 – 16,4
LDH (U/L)			
n		535	267
Moyenne (DS)		394,0 (277,20)	445,2 (420,80)
Médiane		317,0	328,0
Min – Max		76 – 2171	132 – 3856
PA totales (U/L)			
n		541	268
Moyenne (DS)		369,3 (460,32)	382,2 (477,48)
Médiane		213,0	224,0
Min – Max		32 – 4661	29 – 3225

*: au cours des 12 semaines précédant la pré-inclusion, LDH : lactate déshydrogénase

Tableau 2 : Caractéristiques du cancer de la prostate et les traitements antérieurs (population ITT)

	Analyse intermédiaire			Analyse actualisée avant cross over		
	Xofigo n = 541	Placebo n = 268	Total n = 809	Xofigo n = 614	Placebo n = 307	Total n = 921
Ancienneté du diagnostic du cancer de la prostate (mois), n	481	235	716	543	271	814
Moyenne	69,54	61,78	66,99	69,36	63,84	67,52
DS	(46,65)	(47,38)	(47,00)	(46,431)	(48,793)	(47,272)
Médiane	59,03	51,13	56,67	58,83	52,00	56,82
Extrêmes	7,6 - 312,5	1,2 - 347,2	1,2 - 347,2	7,6 - 312,5	1,2 - 347,2	1,2 - 347,2
Ancienneté du diagnostic de métastase (mois), n	467	224	691	526	258	784
Moyenne	30,25	30,23	30,24	30,51	30,05	30,36
DS	(26,96)	(27,22)	(27,03)	(27,234)	(27,052)	(27,158)
Médiane	24,57	23,27	24,17	24,80	22,03	23,93
Extrêmes	0,0 - 254,2	0,2 - 183,2	0,0 - 254,2	0,0 - 254,2	0,2 - 183,2	0,0 - 254,2
Score de Gleason combiné au moment du diagnostic, n	472	235	707	542	270	812
Moyenne	7,5	7,8	7,6	7,5	7,7	7,6
DS	1,29	1,21	1,27	1,25	1,30	1,27
Médiane	7,0	8,0	8,0	7,0	8,0	8,0
Extrêmes	3-10	2-10	2-10	3-10	2-10	2-10
Etendue des métastases, n (%)						
1 (< 6 foyers hyperfixants)	88 (16,3)	33 (12,3)	121 (15,0)	100 (16,4)	38 (12,4)	138 (15,0)
2 (6-20 foyers hyperfixants)	235 (43,5)	129 (48,1)	364 (45,0)	262 (42,9)	147 (48,0)	409 (44,6)
3 (> 20 foyers hyperfixants)	169 (31,3)	80 (29,9)	249 (30,8)	195 (31,9)	91 (29,7)	286 (31,2)
4 (aspect de superscan)	48 (8,9)	26 (9,7)	74 (9,2)	54 (8,8)	30 (9,8)	84 (9,2)
Manquant	1	0	1	3	1	4
≥ 2 foyers hyperfixants	541 (100,0)	267 (99,6)	808 (99,9)	610 (100,0)	305 (99,7)	915 (99,9)
Traitements antérieurs, n (%)	534 (98,7)	264 (98,5)	798 (98,6)	605 (98,5)	303 (98,7)	908 (98,6)
Prostatectomie radicale	103 (19,0)	26 (9,7)	129 (15,9)	119 (19,4)	31 (10,1)	150 (16,3)
Radiothérapie externe – prostate	191 (35,3)	75 (28,0)	266 (32,9)	215 (35,0)	89 (29,0)	304 (33,0)
Brachythérapie	14 (2,6)	8 (3,0)	22 (2,7)	15 (2,4)	9 (2,9)	24 (2,6)
Ochiectomie bilatérale	82 (15,2)	44 (16,4)	126 (15,6)	94 (15,3)	49 (16,0)	143 (15,5)
Analogues de la LHRH	184 (34,0)	81 (30,2)	265 (32,8)	213 (34,7)	97 (31,6)	310 (33,7)
Antiandrogènes	469 (86,7)	229 (85,4)	698 (86,3)	532 (86,6)	264 (86,0)	796 (86,4)
Chimiothérapie	319 (59,0)	157 (58,6)	476 (58,8)	357 (58,1)	175 (57,0)	532 (57,8)
Bisphosphonates	98 (18,1)	47 (17,5)	145 (17,9)	121 (19,7)	56 (18,2)	177 (19,2)
Radiothérapie systémique	21 (3,9)	8 (3,0)	29 (3,6)	24 (3,9)	8 (2,6)	32 (3,5)
Radiothérapie externe – os	274 (50,6)	129 (48,1)	403 (49,8)	306 (49,8)	149 (48,5)	455 (49,4)
Autre	140 (25,9)	70 (26,1)	210 (26,0)	162 (26,4)	84 (27,4)	246 (26,7)

LHRH: Luteinizing-hormone-releasing hormone

Résultat sur le critère principal :**Tableau 3 : Résultats de survie globale (critère principal)**

	XOFIGO	Placebo
Analyse intermédiaire	n = 541	n = 268
Nombre (%) de décès	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Durée médiane de survie globale en mois	14,0 [12,1 – 15,8]	11,2 [9,0 – 13,2]
IC à 95 %		
Hazard ratio ^b IC à 95 %	0,695 [0,552 – 0,875]	
Valeur de p^a (test bilatéral)	0,00185	

A la date de l'analyse intermédiaire prévue au protocole correspondant à l'analyse principale de l'étude, 191 (35,3%) patients du groupe XOFIGO et 123 (45,9%) du groupe placebo étaient décédés.

La médiane de survie globale 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].

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).

Résultats d'analyse de la survie globale dans les différents sous-groupes prévus.

Variable	Subgroup	N		HR	95% CI
Overall Survival		809		0.695	0.552–0.875
Total ALP #	< 220 U/L	452		0.691	0.497–0.962
	>= 220 U/L	357		0.689	0.504–0.941
Current Use of Bisphosphonates #	Yes	331		0.582	0.397–0.854
	No	478		0.752	0.567–0.999
Prior Use of Docetaxel #	Yes	470		0.755	0.565–1.009
	No	339		0.611	0.423–0.883
Baseline ECOG Status	0 or 1	696		0.691	0.535–0.892
	2 or Higher	110		0.731	0.398–1.343

Une analyse descriptive actualisée avant le cross over avec un recul de 9 mois supplémentaires et un effectif de 921 patients a suggéré une médiane de survie globale de 14,9 mois dans le groupe XOFIGO et de 11,3 mois dans le groupe placebo (HR de 0,695 IC95% : [0,581 – 0,832]).

Résultats sur les critères secondaires

Tableau 4 : Critères d'évaluation secondaires de l'efficacité (analyse intermédiaire)

		Taux d'incidence [nb. (%) de patients]		Analyse du délai de survenue de l'événement [médiane en mois]		Hazard Ratio (IC à 95 %) < 1 en faveur de Xofigo	p
		Xofigo n = 541	Placebo n = 268	Xofigo n = 541	Placebo n = 268		
Événement symptomatique osseux (ESO)	Critère ESO composite ^a	132 (24,4 %)	82 (30,6 %)	13,5 (12,2–19,6)	8,4 (7,2–NE) ^b	0,610 (0,461 – 0,807)	0,00046
	Radiothérapie externe pour soulager la douleur	122 (22,6 %)	72 (26,9 %)	17,0 (12,9–NE)	10,8 (7,9–NE)	0,649 (0,483 – 0,871)	0,00375
	Compression médullaire	17 (3,1 %)	16 (6,0 %)	NE	NE	0,443 (0,223 – 0,877)	0,01647
	Intervention chirurgicale	9 (1,7 %)	5 (1,9 %)	NE	NE	0,801 (0,267 – 2,398)	0,69041
	Fractures osseuses	20 (3,7 %)	18 (6,7 %)	NE	NE	0,450 (0,236 – 0,856)	0,01255
Progression du taux des PA totales ^c		79 (14,6 %)	116 (43,3 %)	NE	3,7 (3,5 – 4,1)	0,162 (0,120 – 0,220)	< 0,00001
Progression du taux de PSA ^d		288 (53,2 %)	141 (52,6 %)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)	0,671 (0,546 – 0,826)	0,00015

PA = phosphatases alcalines ; IC = intervalle de confiance ; NE = non évaluable ; PSA = antigène prostatique spécifique ; ESO = événement symptomatique osseux

- a Défini par la survenue de l'un des événements suivants : radiothérapie externe pour soulager la douleur, ou fracture pathologique, ou compression médullaire, ou intervention chirurgicale orthopédique liée à la tumeur.
- b Non évaluable en raison du nombre insuffisant d'événements au-delà de la médiane.
- c Définie par une augmentation ≥ 25 % par rapport au niveau initial/nadir.
- d Définie par une augmentation ≥ 25 % et une augmentation de la valeur absolue de ≥ 2 ng/mL par rapport au niveau initial/nadir.

- délai de progression des phosphatases alcalines totales

Le délai médian de progression des PA totales n'était pas encore atteint dans le groupe XOFIGO et a été de 3,7 mois IC95% : [3,5 ; 4,1] dans le groupe placebo (hazard ratio 0,162, IC95% : [0,120 ; 0,220], $p < 0,00001$).

- réponse des phosphatases alcalines (PA) totales

Une diminution confirmée d'au moins 30% des PA totales à la 12ème semaine a été notée chez 43,3% des patients du groupe XOFIGO versus 2,5% chez ceux du groupe placebo, $p < 0,001$.

- délai de survenue du premier événement osseux symptomatique

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 recours à une radiothérapie externe à visée antalgique a été noté chez 22,6% des patients du groupe XOFIGO versus 26,9% des patients du groupe placebo.

Le délai médian pour le recours à la radiothérapie antalgique a été de 17 mois dans le groupe XOFIGO versus 10,8 mois dans le groupe placebo (hazard ratio 0,670, IC95% : [0,525 ; 0,854]; $p = 0,001$).

Le délai médian n'a été atteint dans aucun des deux groupes pour les critères compression médullaire, intervention chirurgicale et fractures osseuses.

- normalisation des phosphatases alcalines totales

Le pourcentage de patients ayant présenté une normalisation des PA totales à la 12ème semaine a été de 32,9% dans le groupe XOFIGO versus 0,9% dans le groupe placebo, $p < 0,001$.

- délai de progression du PSA

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.

- qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de questionnaires spécifiques : le questionnaire EQ 5D (questionnaire générique) et le questionnaire FACT P (questionnaire spécifique au cancer de la prostate). Une dégradation de la qualité de vie a été observée dans les deux groupes. Par comparaison avec le placebo, cette dégradation, telle que mesurée par le score d'utilité EQ 5D (0,040 versus -0,109 ; $p = 0,001$), et le score de l'échelle visuelle analogique EQ 5D (2,661 versus -5,860 ; $p = 0,018$) et le score total FACT P (3,880 versus -7,651 ; $p = 0,006$) a été plus lente dans le groupe traité par XOFIGO pendant la période sous traitement. Néanmoins, la différence observée n'a pas atteint le seuil considéré comme cliniquement pertinent.

L'évaluation de la douleur n'a pas été réalisée dans cette étude.

08.2 Tolérance

L'analyse de la tolérance présentée ci-après porte sur les données de tolérance issues de l'analyse actualisée avant cross-over (600 dans le groupe XOFIGO, 301 dans le groupe placebo).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont été de 16,5% dans le groupe XOFIGO versus 20,6% dans le groupe placebo.

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 grades 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%).

Les événements indésirables graves les plus fréquents ont été : progression tumorale (XOFIGO 11,0%, placebo : 12,0%), douleur osseuse (respectivement 10,0% et 16,3%), anémie (respectivement 8,2% et 8,6%) et compression médullaire (respectivement 3,5% et 5,3%).

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance du dichlorure de radium (XOFIGO) versus placebo, tous deux associés à un traitement standard optimal laissé au choix de l'investigateur (pouvant comprendre radiothérapie osseuse externe, bisphosphonates, corticoïdes, oestrogènes, 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 di-chlorure de Radium 223 à la dose de 50kBq/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].

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 radioisotopes (chlorure de strontium 89Sr et diphosphonate 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 le 18 décembre 2012 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.

08.4 Programme d'études

Un plan de gestion des risques (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 l'utilisation de du produit 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 l'enfant lors d'un usage hors AMM, données de sécurité clinique chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire digestive ainsi que dans les groupes ethniques non à peau blanche

Il est à noter qu'en sus d'un suivi de pharmacovigilance de routine et de la présentation des conclusions de la surveillance continue dans les *periodic safety update reports* (PSURs), les résultats d'études cliniques en cours (Tableau 24) et du suivi à long terme dans les conditions réelles d'utilisation (étude 16913) permettront une caractérisation supplémentaire de l'incidence et de la gravité des risques potentiels suivants : toxicité médullaire tardive, syndrome myélodysplasique, leucémie aigüe myéloïde (LAM), sarcome osseux, tumeurs néoplasiques secondaires.

De plus, une étude sur l'utilisation de XOFIGO permettant de suivre l'usage hors AMM sera réalisée en exploitant les données de registres suédois.

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 5 : Activités de pharmacovigilance additionnelles pour répondre aux questions spécifiques de tolérance décrites dans le PGR ou mesurer l'efficacité des mesures de minimisations des risques

Description des mesures de suivi	Calendrier
BC1-06 (étude ALSYMPCA) : Résultats à plus long terme	Rapport d'étude : 2015
Etudes 15995 et 16216 : Early access programme (respectivement aux Etats-Unis, Europe, Israël, Canada, Mexique et Russie)	Rapports d'étude fin 2015
16913 : étude observationnelle de la tolérance (<i>post autorisation safety study</i>)	Début : T1 2014 1 ^{er} 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

09 PLACE DANS LA STRATEGIE 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. 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 métastatique⁶.

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'abiratéron (ZYTIGA) 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 radioisotopes (chlorure de strontium ⁸⁹Sr et diphosphonate marqué au samarium ¹⁵³Sm) 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 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'abiratéron 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.

⁶ 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les complications osseuses chez les patients ayant un cancer de la prostate avec métastases osseuses peuvent lourdement affecter la qualité de vie des patients. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic vital, notamment par des compressions médullaires.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique des métastases osseuses du cancer de la prostate à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

▀ Intérêt de santé publique :

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 56 841 nouveaux cas par an. En France, le poids sur la santé publique du cancer de la prostate est important (environ 380 000 DALYs Zone Euro A, 2004). Malgré le plus faible nombre de patients évoluant ou diagnostiqués au stade métastatique, ce poids dans la sous-population de patients atteints d'un cancer de la prostate avec métastases symptomatiques, résistant à la castration et susceptibles de recevoir XOFIGO est modéré en raison de l'importante mortalité associée.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des résultats disponibles de l'étude de phase III de XOFIGO versus placebo, en association dans les deux groupes au traitement standard optimal, montrant notamment un gain absolu de 2,8 mois de survie globale et un gain en termes de délai de survenue du premier événement osseux symptomatique, il est attendu de XOFIGO un impact en termes de réduction de la morbi-mortalité par rapport au placebo. L'impact attendu sur la préservation de la qualité de vie reste difficilement appréciable, l'amélioration des délais observée de dégradation du score FACT-P et du score d'utilité EQ-5D n'étant pas considérée comme cliniquement pertinente et en l'absence d'évaluation de la douleur.

En l'absence de données comparatives versus les traitements actuellement utilisés disposant d'une indication dans les métastases osseuses, à savoir d'une part, les deux isotopes existants (à visée antalgique uniquement), et, d'autre part, ZYTIGA (à visée anti-tumorale essentiellement), l'impact attendu de XOFIGO en termes de réduction de la morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport à ces traitements utilisés actuellement ne peut être quantifié. La transposabilité des résultats versus placebo présentés dans l'étude pivot à la pratique clinique n'est pas assurée.

Enfin, il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, la spécialité XOFIGO n'est pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié et l'impact attendu de XOFIGO sur la santé publique ne peut être quantifié.

- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XOFIGO est important dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport au placebo dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

010.3 Population cible

La population cible de XOFIGO est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale.

L'estimation de la population cible de XOFIGO peut ainsi être effectuée selon les étapes suivantes. La population de patients atteints d'un cancer de la prostate au stade métastatique correspond à deux sous-groupes :

- patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique ;
- patients initialement diagnostiqués au stade localisé ou localement avancé et ayant évolué ultérieurement vers un stade métastatique.

Patients diagnostiqués au stade métastatique :

En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée, en 2010, à 71 577 nouveaux cas par an.

Selon une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 84% pour les stades localisés ;
- 3% pour les stades localement avancés ;
- 10% pour les stades métastatiques.

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 7 160 patients.

Patients au stade localisé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Chez ces patients, le pourcentage de progression vers un stade métastatique à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate (stade clinique T1 de la classification TNM), et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2)⁷. D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27%) et T2 (58%), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique peut être estimé à 12 030 patients.

Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40% à cinq ans⁸. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 860 patients.

Au total, le nombre de patients au stade métastatique est estimé à 20 050 patients par an (7 160 + 12 030 + 860).

Patients métastatiques résistants la castration :

Les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate sont traités à 96% par hormonothérapie soit 19 250 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration, soit 9 240 patients métastatiques résistants à la castration.

⁷ Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire. 2008 ; 32 : 46-50.

⁸ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie 2010;14: 493-9.

Parmi les patients résistants à la castration, 60% des patients sont symptomatiques et sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie⁹.

Environ 40% présenteraient des métastases uniquement osseuses symptomatiques et relèveraient d'un traitement par XOFIGO, soit environ 3 700 patients par an.

La population cible de XOFIGO est estimée à environ 3 700 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues » et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication et la posologie de l'AMM.

⁹ Avis de la CT sur JEV TANA 2012