

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
17 juillet 2019***Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019**L'avis de la commission de la Transparence adopté le 5 juin
a fait l'objet d'observations écrites examinées le 17 juillet 2019.***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	V10XX03 (produits radiopharmaceutiques divers à usage thérapeutique)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu et de la place dans la stratégie thérapeutique à la demande de la Commission
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée ¹	« Xofigo, en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour Luteinising Hormone-Releasing Hormone), est indiqué chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

¹ Il s'agit d'un nouveau libellé d'AMM plus restrictif que celui de l'AMM initiale octroyée en 2013 suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque de XOFIGO a été demandée par la Commission Européenne, selon l'article 20 du règlement CE n°726/2004

SMR	Important, dans l'indication modifiée telle que définie dans l'AMM, à savoir <u>«en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour Luteinising Hormone-Releasing Hormone), chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles. »</u> <u>La Commission rappelle que XOFIGO n'a pas l'AMM en association avec l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide, au vu de la restriction de l'indication en monothérapie ou en association à un analogue de la LH-RH.</u>
ASMR	Compte tenu : - des données initiales qui avaient démontré la supériorité de XOFIGO par rapport à un placebo avec une quantité d'effet modérée en termes de survie globale (critère de jugement principal +2,8 mois) chez des patients de 1ère ou 2ème ligne de traitement du CPmRC, ce qui ne correspond plus aux situations cliniques couvertes par le nouveau libellé d'indication, - du profil de tolérance de ce médicament et des nouveaux risques identifiés de fracture et d'augmentation de la formation de métastases viscérales et ganglionnaires, - de l'absence d'alternative à ce stade de la maladie, et du besoin médical important, la Commission estime que XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH, chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC, c'est-à-dire en 3ème ligne et plus, ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles (traitement de recours). La Commission souligne l'engagement du laboratoire dans le cadre de l'AMM de réaliser une étude de phase IV randomisée afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité de XOFIGO, en particulier sur le risque de fractures et le risque de formation de métastases viscérales et ganglionnaires dans l'indication autorisée.
ISP	XOFIGO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	XOFIGO en monothérapie ou en association à un analogue de la LH-RH est un traitement du CPmRC, chez les patients avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH), <u>c'est-à-dire en 3ème ligne et plus, ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC</u> (traitement de recours). La Commission rappelle que XOFIGO n'a pas l'AMM en association avec l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide, au vu de la restriction de l'indication en monothérapie ou en association à un analogue de la LH-RH. La Commission souligne que, selon le RCP de XOFIGO, l'état osseux des patients doit être soigneusement évalué avant d'initier le traitement par XOFIGO, de même que leur risque initial de fractures, puis ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 mois. Des mesures préventives telles que l'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab doivent être envisagées avant l'initiation ou la reprise du traitement par XOFIGO selon le RCP.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	13 novembre 2013 (procédure centralisée) dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues. Rectificatif d'AMM du 28/09/2018 : suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque de XOFIGO par le PRAC et le CHMP, l'indication est restreinte comme suit : en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour Luteinising Hormone-Releasing Hormone), est indiqué chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles. » (objet du présent avis) Engagements dans le cadre de l'AMM (relatifs au rectificatif d'AMM du 28/09/2018): Le titulaire de l'AMM doit mener les études suivantes : - une étude multicentrique de phase IV, en double aveugle, randomisée, afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité du dichlorure de radium 223, en particulier sur le risque de fractures et le risque de formation de métastases viscérales et ganglionnaires dans l'indication autorisée (rapport final attendu avant le 2ème trimestre 2024). - une étude non interventionnelle de sécurité post-autorisation (PASS) exploitant les données de la base suédoise sur le cancer de la prostate (Prostate Cancer Data Base Sweden, PCBaSe) et des autres registres scandinaves pertinents du cancer ou d'autres sources de données adaptées, pour mieux caractériser la sécurité du dichlorure de radium 223 dans l'indication autorisée (rapport final attendu avant le 1er trimestre 2020). - une étude de biodistribution de phase IV pour mieux caractériser la corrélation entre l'étendue de la maladie, la dose et la distribution du dichlorure de radium 223 dans les métastases osseuses par rapport à d'autres pathologies osseuses (par ex., ostéoporose) et par rapport à la structure osseuse normale (rapport final attendu avant le 3ème trimestre 2020).										
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	<table border="0"> <tr> <td>V</td><td>Divers</td></tr> <tr> <td>V10</td><td>Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique</td></tr> <tr> <td>V10X</td><td>Autres radiopharmaceutiques à visée thérapeutique</td></tr> <tr> <td>V10XX</td><td>Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique</td></tr> <tr> <td>V10XX03</td><td>dichlorure de radium (Ra-223)</td></tr> </table>	V	Divers	V10	Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique	V10X	Autres radiopharmaceutiques à visée thérapeutique	V10XX	Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique	V10XX03	dichlorure de radium (Ra-223)
V	Divers										
V10	Radiopharmaceutiques à visée thérapeutique										
V10X	Autres radiopharmaceutiques à visée thérapeutique										
V10XX	Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique										
V10XX03	dichlorure de radium (Ra-223)										

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, sur la base des résultats de l'étude de phase III ALSYMPCA ayant évalué l'efficacité et la tolérance de XOFIGO versus placebo dans cette population.

Dans son avis d'inscription du 2 avril 2014, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) 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 22 juin 2016, à l'occasion d'une demande du laboratoire de réévaluation de l'ASMR et de la place dans la stratégie thérapeutique, la Commission de la transparence a considéré que les nouvelles données déposées (analyse avec suivi à 3 ans de l'étude pivot ALSYMPCA et analyses en sous-groupes de l'étude pivot selon que les patients aient été antérieurement traités ou non par docétaxel et des données issues de deux programmes d'accès précoce) n'étaient pas de nature à modifier sa précédente appréciation de l'ASMR ni la place dans la stratégie thérapeutique.

En novembre 2017 et suite à l'observation d'un risque accru de fractures et de décès chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques naïfs de chimiothérapie traités par XOFIGO en association à l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA) et à la prednisone/prednisolone (population non superposable à celle de l'indication de l'AMM octroyée en novembre 2013) dans une étude clinique en cours (étude ERA-223), une réévaluation du rapport bénéfice/risque de XOFIGO a été demandée par la Commission Européenne, selon l'article 20 du règlement CE n°726/2004.

Le 26 juillet 2018, sur la base des données disponibles d'efficacité et de sécurité évaluées par le PRAC, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de XOFIGO restait favorable uniquement en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH chez les patients en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles. Le CHMP a également conclu que XOFIGO devait être contre-indiqué en association à l'acétate d'abiratéron et à la prednisone/prednisolone².

Ce nouveau libellé d'AMM, comparativement au libellé initial évalué par la CT, implique donc :

- une restriction aux seules situations de recours (3ème ligne et plus ou patients inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles) (AMM initiale dès la 1ère ligne)
- une restriction à l'utilisation en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH, avec une contre-indication de XOFIGO en association avec ZYTIGA + prednisone/prednisolone (AMM initiale sans précision concernant les traitements pouvant être associés à XOFIGO)

Suite au rectificatif d'AMM en date du 28/09/2018 modifiant notamment le libellé de l'indication, le laboratoire sollicite la réévaluation de la place de XOFIGO dans la stratégie thérapeutique et la population cible.

Au vu des éléments disponibles, la Commission a souhaité réévaluer également le SMR et l'ASMR de XOFIGO.

² EPAR disponible en ligne sur le site internet de l'EMA: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xofigo-h-20-1459-c-002653-0028-epar-assessment-report-article-20_en.pdf

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« XOFIGO, en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour Luteinising Hormone-Releasing Hormone), est indiqué chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, **en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles.** »

04 POSOLOGIE

« Xofigo doit être administré uniquement par du personnel habilité à manipuler des 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 55 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. »

« 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 MEDICAL

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 étendues³.

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 cas⁴.

³ Kirby M, Hirst C and Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *IJCP* 2011; 65: 1180-92

⁴ EPAR XOFIGO. 2013. Disponible en ligne : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xofigo-epar-public-assessment-report_en.pdf

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.

Le choix du traitement de première ligne chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC) tient compte de l'état général du patient, du fait qu'il soit symptomatique ou non, des comorbidités, de la localisation et de l'étendue des métastases, en particulier de la présence ou non d'une atteinte viscérale et des traitements reçus antérieurement lorsque la tumeur était hormono-sensible^{5,6,7}. Ainsi :

- chez les patients ayant des métastases viscérales, le traitement fait appel à une chimiothérapie par docétaxel 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 (cf. avis de la commission du 22/06/2016 pour XOFIGO).
- chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle EVA de 0 à 10) et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (notamment absence de métastases viscérales), l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA) et l'enzalutamide (XTANDI) ont démontré un bénéfice en termes de survie globale et constituent des traitements de première intention (ASMR IV en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un CPmRC, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée; cf. avis de la commission du 04/03/2015 pour XTANDI et du 12/06/2013 pour ZYTIGA).

En deuxième ligne, deux situations sont à distinguer selon le traitement reçu en première ligne:

- en cas de progression pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel, ZYTIGA et XTANDI ont démontré un bénéfice en termes de survie globale (SMR important, ASMR III dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel; cf. avis de la commission du 20/11/2013 pour XTANDI et du 29/02/2012 pour ZYTIGA). Le cabazitaxel (JEVTANA) a également démontré un bénéfice en termes de survie globale et constitue une alternative à XTANDI et ZYTIGA dans cette situation (SMR important, ASMR III dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel).
- en cas de progression après une hormonothérapie de seconde génération (enzalutamide ou acétate d'abiratéron), les recommandations de l'AFU⁷ en 2018 préconisent de privilégier une chimiothérapie, en prenant en compte l'état général et l'âge du patient.

Au-delà de la 2^{ème} ligne, notamment chez des patients ayant reçu au moins une hormonothérapie (enzalutamide ou acétate d'abiratéron) et une chimiothérapie à base de docétaxel, les options thérapeutiques citées dans les recommandations sont soit le cabazitaxel soit de nouveau l'enzalutamide ou l'acétate d'abiratéron^{5,6,7}. Cependant des données robustes pour établir l'utilisation séquentielle de l'enzalutamide et de l'acétate d'abiratéron, avant ou après traitement par docétaxel, ne sont pas disponibles. On ne dispose pas non plus de donnée robuste évaluant

⁵ Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al. EAU - EANM -STRO - ESUR – SIOG. Guidelines on prostate cancer. March 2019. Disponible en ligne: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

⁶ Parker C, Gillessen S, Heidenreich A et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2015; 26: 69-77

⁷ Rozet F, Hennequin C, Beauval JB et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2018 ; 28 : 79-130

l'apport de l'acétate d'abiratéronne, de l'enzalutamide ou du cabazitaxel chez des patients en échec à la séquence abiratéronne puis docétaxel ou enzalutamide puis docétaxel.

Enfin deux médicaments radio-isotopes (chlorure de strontium 89Sr et bisphosphonate marqué au samarium 153Sm) sont 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 (cf. avis de la commission du 2/04/2014 pour XOFIGO).

XOFIGO (dichlorure de radium) a démontré un bénéfice en termes de survie globale par rapport à un placebo chez les patients ayant un CPmRC, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, prétraités ou non par docétaxel (SMR important, ASMR IV par rapport au placebo ; cf. avis du 02/04/2014 et du 22/06/2016). Les données disponibles au moment de l'évaluation par la commission ne permettaient pas de situer 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.

Chez les patients ayant un CPmRC et ayant déjà reçu au moins deux lignes de traitement systémique ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles, le besoin médical est non couvert.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents du dichlorure de radium dans l'indication telle que modifiée par l'EMA en date du 28/09/2018, sont les traitements pouvant être utilisés chez :

- Les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH) (3ème ligne et plus)
- Les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles.

Le libellé de l'AMM ne précise pas la nature des lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC que le patient doit avoir reçues avant de recevoir XOFIGO.

Historiquement, après échec d'une castration hormonale, le traitement du cancer de la prostate métastatique faisait appel à une chimiothérapie systémique. Le docétaxel, ayant été associé à une amélioration de la survie globale⁸, constituait le traitement de choix en première ligne. Plusieurs traitements ont donc obtenu une indication chez les patients ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel :

- l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide, indiqués chez les patients dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel ;
- le cabazitaxel, indiqué chez les patients précédemment traités par un traitement à base de docétaxel, est une alternative à l'acétate d'abiratéron et l'enzalutamide.

Chez les patients ayant reçu en première ligne une hormonothérapie de seconde génération (enzalutamide ou acétate d'abiratéron), les recommandations de l'AFU⁷ en 2018 préconisent de privilégier une chimiothérapie, en prenant en compte l'état général et l'âge du patient.

Au-delà de la 2^{ème} ligne, notamment chez des patients ayant reçu au moins une hormonothérapie (enzalutamide ou acétate d'abiratéron) et une chimiothérapie à base de docétaxel, les options thérapeutiques citées dans les recommandations sont soit le cabazitaxel soit, de nouveau, l'enzalutamide ou l'acétate d'abiratéron^{5,6,7}. Néanmoins des données robustes pour établir les conditions d'une utilisation séquentielle des 2 hormonothérapies enzalutamide et acétate d'abiratéron, avant ou après traitement par docétaxel, ne sont pas disponibles à ce jour. On ne dispose pas non plus de donnée robuste évaluant l'apport de l'acétate d'abiratéron, de l'enzalutamide ou du cabazitaxel chez des patients en échec à la

⁸ Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004; 351:1502-1512.

séquence abiratérone puis docétaxel ou enzalutamide puis docétaxel. **L'enzalutamide, l'acétate d'abiratérone et le cabazitaxel ne sont donc pas retenus par la commission comme des comparateurs cliniquement pertinents.**

Enfin deux médicaments radio-isotopes (chlorure de strontium 89Sr et bisphosphonate marqué au samarium 153Sm) 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.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Médicaments radiopharmaceutiques						
METASTRON (chlorure de strontium 89Sr) <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. »	AMM du 24/03/1993	NA**	NA**	Oui
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. »	AMM du 05/02/1998	NA**	NA**	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

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

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Néant.

► Conclusion

METASTRON et QUADRAMET peuvent être considérés comme comparateurs isotopiques cliniquement pertinents de XOFIGO uniquement pour l'effet antalgique sur les métastases osseuses (leur effet sur la survie globale n'a pas été étudié).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Il est à souligner que l'indication de XOFIGO n'a pas été modifiée ni aux Etats-Unis, ni au Canada, ni au Japon suite aux résultats de l'étude ERA-223. Des précautions d'emploi ont été ajoutées en association à l'acétate d'abiratéron.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	OUI	Indication de l'AMM*
Italie	OUI	Indication de l'AMM*
Espagne	OUI	Indication de l'AMM*
Royaume-Uni	OUI <i>Recommandations du NICE chez les patients préalablement traités par docétaxel, inéligibles au docétaxel ou pour lesquels le docétaxel est contre-indiqué.</i>	Indication de l'AMM*
Suède	OUI	Indication de l'AMM*
Norvège	OUI	Indication de l'AMM*
Danemark	OUI	Indication de l'AMM*
Finlande	OUI	Indication de l'AMM*
Suisse	OUI	<i>Remboursement limité aux patients non éligibles à la chimiothérapie ou progressant après le traitement par docétaxel*.</i>
Luxembourg	OUI	Indication de l'AMM*
Pays-Bas	OUI	Indication de l'AMM*
Belgique	OUI	Indication de l'AMM*
Autriche	OUI	Indication de l'AMM*

* la date initiale de prise en charge est antérieure à la modification de l'indication en Europe.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	2 avril 2014 (inscription aux collectivités)
Indication	« 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 (libellé)	Important
ASMR (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. »
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.
Etudes demandées	Néant

Date de l'avis (motif de la demande)	22 juin 2016 (réévaluation)
Indication	« 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 (libellé)	Sans objet
ASMR (libellé)	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.
Place dans la stratégie thérapeutique	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'abiratéron 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.
Etudes demandées	Néant

09 ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Les précédentes évaluations de la commission ont reposé sur les données de l'étude pivot ALSYMPCA⁹ avec le dichlorure de radium 223 (XOFIGO) chez les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale connue (indication initiale de l'AMM en 2013).

Les nouvelles données disponibles pour cette réévaluation sont:

- une étude de phase III¹⁰ (ERA-223) ayant comparé le dichlorure de radium 223 (XOFIGO) à un placebo, en association à l'acétate d'abiratéron et à la prednisone/prednisolone chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieurement (utilisation ne correspondant pas à l'indication de l'AMM). Les résultats de cette étude ont conduit l'EMA à contre-indiquer l'utilisation du dichlorure de radium-223 en association à l'acétate d'abiratéron et à restreindre l'utilisation de XOFIGO, ils sont décrits en paragraphe 09.1 ;
- des résultats préliminaires d'une étude internationale non-interventionnelle, post-commercialisation en cours (étude REASSURE) (cf. paragraphe 09.4),
- de données d'utilisation issues d'une revue de la littérature (cf. paragraphe 09.4).

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la commission (cf. avis du 02/04/2014 et du 22/06/2016) : étude ALSYMPCA chez les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale connue

L'évaluation de l'intérêt thérapeutique de XOFIGO par la commission s'est fondée sur une étude de phase III randomisée en double aveugle (étude ALSYMPCA) 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, l'éligibilité à un traitement par docétaxel et un traitement par chimiothérapie au cours 4 dernières semaines ou prévu pendant la période de traitement, constituaient des critères 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 %

⁹ Parker C, Nilsson S, Helle SI et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 2013; 369(3):213-23.

¹⁰ Smith M, Parker C, Saad F et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; pii: S1470-2045(18)30860-X

présentaient des douleurs de niveau 2 ; 3 selon la classification de l'OMS. Les patients avaient reçu un traitement antérieur par docétaxel pour 58% d'entre eux.

Lors d'une analyse intermédiaire, la médiane de survie globale (critère de jugement 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.

Lors d'une 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 Nouvelles données : étude ERA-223 en association à l'acétate d'abiratéron chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques naïfs de chimiothérapie pour leur CPmRC

L'étude ERA-223¹⁰ est une étude de phase III randomisée, en double-aveugle, qui a évalué l'efficacité et la sécurité de XOFIGO par rapport à un placebo, en association à l'acétate d'abiratéron et à la prednisone/prednisolone, chez des patients ayant un CPmRC, asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures $\leq$ 3 sur une échelle EVA de 0 à 10) et n'ayant jamais reçu de chimiothérapie.

Un total de 806 patients a été randomisé selon un schéma 1:1 pour recevoir jusqu'à 6 administrations du traitement de l'étude (dichlorure de Radium 223 ou placebo) soit une injection toutes les 4 semaines, à la dose de 55 kBq/kg. Les patients recevaient également de l'acétate d'abiratéron à la posologie de 1 000 mg/jour, en association à la prednisone ou à la prednisolone à la posologie de 5 mg deux fois par jour, pendant et après le traitement par dichlorure de Radium 223 ou placebo, jusqu'à survenue d'un événement osseux symptomatique (défini par une radiothérapie ou chirurgie osseuse du fait du cancer de la prostate, une fracture pathologique symptomatique ou une compression médullaire). La présence de métastases viscérales ou cérébrales constituait un critère de non inclusion de l'étude.

L'aveugle a été levé de façon anticipée en novembre 2017 sur avis du comité indépendant de surveillance de l'étude suite à une analyse ad hoc sur la population de sécurité non prévue au protocole montrant un excès de fractures et de décès ou événement osseux dans le groupe XOFIGO. Au 15 février 2018 (date de l'analyse principale), après un suivi médian de 21,2 mois, tous les patients avaient terminé leur traitement par XOFIGO ou placebo et 386 événements osseux ou de décès avaient été rapportés. La médiane de survie sans événement osseux symptomatique (critère de jugement principal) a été de 22,3 mois (IC95% [20,4 – 24,8]) dans le groupe XOFIGO et 26,0 mois (IC95% [21,8 – 28,3]) dans le groupe placebo (HR = 1,122 (IC95% [0,917 – 1,374], p=0,2636). Un total de 296 patients était décédé au moment de l'analyse et la médiane de survie globale (critère de jugement secondaire) a été de 30,7 mois (IC95% [25,8 – non

estimable]) dans le groupe XOFIGO et de 33,3 mois (IC95% [30,2 – 41,1]) dans le groupe placebo (HR = 1,195 (IC95% [0,950 – 1,505], p=0,1280). Une analyse finale de la survie globale est prévue après la survenue de 500 décès.

L'analyse de la progression de la maladie chez les patients décédés suggère un surcroît de décès associés à une progression radiologique non osseuse, qui ont concerné 14% des patients du groupe XOFIGO versus 7% des patients du groupe placebo (avec une localisation principalement hépatique, ganglionnaire et pulmonaire), dont le mécanisme reste non élucidé à ce jour (cf. EPAR² pour des informations plus détaillées).

9.1.3 Autres résultats

Le rapport bénéfice/risque de XOFIGO chez les patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques a également été discuté dans l'EPAR². En effet, des analyses en sous-groupe de la survie globale (prévues au protocole) dans l'étude ALSYMPCA, suggèrent que l'efficacité de XOFIGO pourrait être réduite chez les patients avec faible activité ostéoblastique métastatique : « Aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale n'a pu être démontré dans les sous-groupes de patients ayant moins de 6 métastases (HR radium-223 contre placebo 0,901 ; IC à 95 % [0,553 - 1,466], p = 0,674) ou avec un taux initial de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L (HR 0,823 ; IC à 95 % [0,633 - 1,068], p = 0,142) dans l'étude de phase III ALSYMPCA ».

09.2 Qualité de vie

Aucune nouvelle donnée concernant la qualité de vie des patients n'est disponible.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues des études cliniques

9.3.1.1 Rappel des données issues de l'étude ALSYMPCA

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%).

L'incidence des fractures osseuses pathologiques dans le groupe XOFIGO a été de 8,5% versus 8% dans le groupe placebo. L'incidence des fractures osseuses non-pathologiques dans le groupe XOFIGO a été de 2,7% versus 1,7% dans le groupe placebo.

9.3.1.2 Nouvelles données issues de l'étude ERA-223

La population de tolérance dans l'étude ERA-223 est constituée de 786 patients (392 dans le groupe XOFIGO et 394 dans le groupe placebo). Dans l'étude ERA-223, 88% des patients ont reçu les 6 doses de XOFIGO prévues au protocole.

Seules les données ayant été discutées par le PRAC et le CHMP lors pour la modification de l'indication sont présentées ci-après.

Une augmentation de l'incidence des fractures a été observée dans le groupe XOFIGO par rapport au groupe placebo, en association à l'acétate d'abiratéron : 28,6% (112/392) versus 11,4% (45/394). Les fractures étaient de nature ostéoporotique chez 46,3% des patients dans le groupe

XOFIGO versus 14,8% dans le groupe placebo. Dans près de 80% des cas il n'y avait pas de métastases au site de la fracture. Le délai médian d'apparition de ces fractures a été de 7 mois dans le groupe XOFIGO versus 10 mois dans le groupe placebo et dans 67% des cas sont intervenues après la période de traitement par XOFIGO. Des analyses multivariées ont suggéré qu'un faible nombre de métastases osseuses (<6) était associé à une augmentation du risque de fracture dans le groupe XOFIGO, mais pas dans le groupe placebo.

A noter que la période de collecte des fractures osseuses non pathologiques a été plus longue dans l'étude ERA-223 par rapport à l'étude ALSYMPCA (en effet ces fractures étaient collectées uniquement pendant le traitement et la durée médiane de traitement a été plus longue dans l'étude ERA-223, 11,4 mois versus 4,7 mois, en raison de la poursuite de l'acétate d'abiratéronne post-XOFIGO dans l'étude ERA-223). De plus la proportion de patients ayant un faible nombre de métastases osseuses (<6) étaient plus importante dans l'étude ERA-223 par rapport à l'étude ALSYMPCA. Ces différentes considérations pourraient expliquer que le risque de fracture n'ait pas été identifié lors de l'étude ALSYMPCA selon l'EPAR.

9.3.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le PSUR n°9 couvrant la période du 15 mai 2017 au 14 mai 2018. Sur la période étudiée, deux nouveaux signaux de sécurité ont été identifiés et sont maintenant clos (« anémie » et « fractures et décès »). Le signal « anémie » n'a pas été confirmé. Le signal « fractures et décès », issu de l'étude ERA-223 en association à l'acétate d'abiratéronne, a été confirmé.

9.3.3 Données issues du RCP

Depuis le dernier examen par la commission, le RCP de XOFIGO a été mis à jour en date du 19/03/2018 pour inclure de nouvelles données de sécurité résultant de l'étude ERA-223 (cf. annexe pour les détails) :

- Rubrique 4.3 Contre-indications : ajout de la contre-indication de XOFIGO en association à l'acétate d'abiratéronne et à la prednisone/prednisolone ;
- Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

Ajout d'un paragraphe concernant de l'association de XOFIGO avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisone/prednisolone (contre-indiquée) ou avec des traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH (non recommandé) et d'un paragraphe concernant le délai à respecter en cas d'instauration d'un traitement par XOFIGO après un traitement par l'acétate d'abiratéronne et inversement.

Ajout d'un paragraphe précisant la place de XOFIGO chez les patients présentant des métastases osseuses asymptomatiques (non recommandé) ou peu symptomatiques (bénéfice thérapeutique à évaluer soigneusement).

Ajout d'un paragraphe concernant la place de XOFIGO chez les patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques (non recommandé).

Ajout d'un paragraphe concernant les fractures osseuses :

« Xofigo augmente le risque de fractures osseuses. Lors d'une étude clinique, l'ajout de Xofigo à l'acétate d'abiratéronne et à la prednisone/prednisolone a approximativement triplé l'incidence des fractures dans le groupe Xofigo (voir rubriques 4.8 et 5.1). Un risque accru de fractures a été observé tout particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'ostéoporose et chez ceux ayant moins de 6 métastases osseuses. Xofigo s'accumule probablement dans les foyers à fort remodelage osseux tels que les foyers de maladie osseuse dégénérative (ostéoporose) ou de

(micro-)fractures récentes, augmentant ainsi le risque de fractures. D'autres facteurs, notamment l'utilisation concomitante de stéroïdes, pourraient augmenter davantage le risque de fractures. Avant d'initier le traitement par le radium 223, l'état osseux des patients doit être soigneusement évalué (par ex., par scintigraphie, mesure de la densité minérale osseuse), de même que leur risque initial de fractures (par ex., ostéoporose, moins de 6 métastases osseuses, médicaments augmentant le risque de fractures, faible indice de masse corporelle), puis ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 mois. Des mesures préventives telles que l'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab doivent être envisagées avant l'initiation ou la reprise du traitement par Xofigo (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant un risque initial de fractures élevé, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué afin de compenser les risques ».

- Rubrique 4.8 Effets indésirables :

Ajouts des effets indésirables « fractures » (très fréquent) et « ostéoporose » (peu fréquent).

- Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Paragraphe des résultats de l'étude ALSYMPCA : ajout des résultats dans le sous-groupe des patients ayant moins de 6 métastases ou avec un taux initial de phosphatases alcalines < 220 U/l pour conclure à une efficacité pouvant être réduite chez les patients avec faible activité ostéoblastique métastatique.

Ajout d'un paragraphe de présentation des principaux résultats de l'analyse intermédiaire de l'étude de phase III, ERA-223, ayant étudié XOFIGO en association à l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone : augmentation de l'incidence des fractures et réduction de la durée médiane de survie globale.

9.3.4 Plan de gestion des risques (version 2.4)

Depuis le dernier examen par la commission, les risques importants suivants ont été ajoutés :

- risque important identifié : fractures osseuses ;
- risque important potentiel : augmentation de la formation de métastases viscérales et ganglionnaires.

Risque important identifié	• Fractures osseuses • Toxicité médullaire avec un risque d'insuffisance de production des cellules sanguines
Risques potentiels importants	• Augmentation de la formation de métastases viscérales et ganglionnaires • Toxicité médullaire tardive • Syndrome myélodysplasique/ leucémie aigüe myéloïde (LAM) • Sarcome osseux • Tumeurs néoplasiques secondaires (hors syndrome myélodysplasique LAM et sarcome osseux) • Ostéonécrose de la mâchoire • Utilisation hors AMM chez les femmes et les enfants • Utilisation hors AMM à une posologie différente de celle prévue dans l'AMM avec des cycles supplémentaires et des doses supérieures
Informations manquantes	• Données de sécurité chez les patients avec une période insuffisante d'interruption de traitement • Données de sécurité du radium-223 avec d'autres traitements anti-cancéreux autre que le traitement d'entretien de la castration • Toxicité sur la reproduction chez l'homme dans le cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration • Toxicité sur la reproduction 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 • Données de sécurité clinique dans les groupes ethniques non à peau blanche • Données de sécurité clinique chez les patients traités par chimiothérapie • Données de sécurité clinique chez les patients recevant une supplémentation par calcium, phosphates ou vitamine D • Données de sécurité clinique chez les patients traités par radiothérapie externe visant l'os ou la prostate
--	--

09.4 Données d'utilisation/de prescription

9.4.1 Données d'utilisation en France

Selon le laboratoire, en France, en 2017, 43 patients auraient été traités par XOFIGO dans 8 centres différents. Entre janvier et septembre 2018, 21 patients auraient été traités par XOFIGO dans 7 centres différents.

9.4.2 Autres données issues d'études observationnelles

► Etude REASSURE

Une étude observationnelle prospective (étude REASSURE), multicentrique, internationale, est en cours, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité du dichlorure de radium 223 en situation réelle d'utilisation, en particulier l'incidence des tumeurs malignes secondaires (fin de l'étude prévue en décembre 2023). Il est prévu de suivre les patients jusqu'au décès, retrait du consentement, perte de vue ou la fin de l'étude (7 ans après la dernière administration), selon l'événement survenant le premier. A la date de clôture de la base pour l'analyse intermédiaire (22 septembre 2016), 1 117 patients avaient été inclus (25 patients en France), parmi lesquels 583 disposant d'un suivi d'au moins 6 mois (7 mois en médiane) ont été analysés (données non publiées). Un peu plus de la moitié des patients (329/583, 56,4%) ont reçu les 6 injections de XOFIGO.

La visite de suivi à 6 mois était documentée chez 25% des patients (142/583) et parmi les patients chez lesquels elle n'était pas documentée près de 45% continuaient d'être suivis et 25% étaient décédés. Les patients étaient âgés de 73 ans en médiane. La majorité des patients présentait uniquement des métastases osseuses (80,3%) et 19,7% des métastases autres qu'osseuses. La majorité des patients avait un score de performance ECOG de 0 (27,6%) ou 1 (49,7%). Ils avaient reçu un traitement systémique pour leur cancer de la prostate pour 85% d'entre eux, il s'agissait le plus souvent d'abiratéron (55,4%) et d'enzalutamide (44,6%) et également 42,2% avaient été traités par docétaxel et 11,6% par cabazitaxel. Un traitement concomitant par acétate d'abiratéron (30%) ou enzalutamide (37%) a été rapporté. Concernant le suivi des tumeurs malignes secondaires, un des objectifs principaux de l'étude, elles ont été rapportées chez 5 patients, mais toutes considérées non liées au traitement par les investigateurs. Aucune analyse d'efficacité n'est disponible pour cette analyse intermédiaire.

► Autres études

Par ailleurs, de façon générale, les données issues d'autres études observationnelles internationales publiées suggèrent également que XOFIGO est utilisé chez des patients plus lourdement pré-traités et en moins bon état général par rapport aux patients inclus dans l'étude pivot ALSYMPCA :

- Une étude de cohorte rétrospective monocentrique canadienne réalisée chez 91 patients traités par XOFIGO entre septembre 2013 et février 2016¹¹ a montré que ceux-ci avaient reçu 2 lignes de traitement antérieures en médiane avec notamment de l'acétate d'abiratéron (65% des patients) ou de l'enzalutamide (85% des patients) (traitements non disponibles au moment de l'étude ALSYMPCA) et étaient en moins bon état général que dans l'étude ALSYMPCA (30% de patients avec un ECOG 2 versus 13% dans l'étude ALSYMPCA).
- Une étude de cohorte rétrospective monocentrique anglaise réalisée chez 113 patients traités par XOFIGO entre mai 2014 et août 2016¹² a montré que XOFIGO était principalement utilisé en troisième ligne et plus et une étude de cohorte rétrospective réalisée en Italie¹³ dans 3 centres chez 83 patients traités par XOFIGO entre août 2013 et août 2016 a montré que ceux-ci avaient reçu 2 lignes de traitement antérieures en médiane (sans précision sur la nature des traitements antérieurs dans ces deux études).
- Une étude de cohorte rétrospective réalisée chez 158 patients traités par XOFIGO entre 2013 et 2016 en Italie¹⁴ a montré que 50% des patients ont reçu XOFIGO en troisième ligne et plus (sans précision sur la nature des traitements antérieurs).

Deux études non interventionnelles sont en cours en Allemagne et aux Etats-Unis mais les résultats n'ont pas été publiés à ce jour.

Les données issues de deux programmes d'accès précoces aux USA et hors USA^{15,16}, déjà examinés par la Commission dans son avis du 22 juin 2016, ont été publiées depuis.

09.5 Résumé & discussion

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, sur la base des résultats de l'étude de phase III ALSYMPCA ayant évalué l'efficacité et la tolérance de XOFIGO versus placebo dans cette population. Dans cette étude XOFIGO a été administré en première ligne ou en deuxième ligne de traitement (les patients avaient reçu un traitement antérieur par docétaxel pour 58% d'entre eux).

Lors d'une analyse intermédiaire, la médiane de survie globale (critère de jugement 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 avait 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 que chez ceux du groupe placebo, 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).

¹¹ Parimi S, Tsang E, Alexander A et al. A population-based study of the use of radium 223 in metastatic castration-resistant prostate cancer: factors associated with treatment completion. *Can Urol Assoc J* 2017; 11: 350-5

¹² Dadhania S, Alonzi R, Douglas S et al. Single-centre experience of use of radium 223 with clinical outcomes based on number of cycles and bone marrow toxicity. *Anticancer Res* 2018; 38: 5423-27

¹³ Boni G, Mazzarri S, Cianci C et al. ²²³Ra-chloride therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and skeletal metastases: real-world experience. *Tumori* 2018; 104:128-36

¹⁴ Maruzzo M, Basso U, Borsatti E et al. Results from a large, multicenter, retrospective analysis on radium 223 use in metastatic castration-resistant prostate cancer in the Triveneto Italian Region. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17:187-194

¹⁵ Saad F, Carles J, Gillesen S et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1306-16

¹⁶ Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C et al. Radium-223 safety, efficacy and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first US experience from an expanded access program. *Oncologist* 2018; 23: 193-202

Sur la base de ces résultats, dans son avis d'inscription du 2 avril 2014, la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu (SMR) 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.

Postérieurement à la réalisation de l'étude ALSYMPCA, de nouveaux traitements d'hormonothérapie ont modifié la stratégie de prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), l'enzalutamide (XTANDI) et l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA).

Au moment de la réévaluation de XOFIGO par la Commission en juin 2016 fondée principalement sur l'analyse de suivi à 3 ans de l'étude pivot ALSYMPCA, la place de XOFIGO dans la séquence chronologique vis-à-vis de l'acétate d'abiratéron ou de l'enzalutamide chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses restait à préciser. L'évaluation initiale (SMR important/ASMR IV versus placebo) avait été confirmée.

Suite à l'observation d'un risque accru de fractures, en particulier non pathologiques (ostéoporotiques notamment) et de décès chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques naïfs de chimiothérapie (population non superposable à celle de l'étude pivot ALSYMPCA et de l'AMM initiale) traités par XOFIGO en association à l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA) et à la prednisone/prednisolone dans une étude clinique en cours (étude ERA-223), une réévaluation du rapport bénéfice/risque de XOFIGO a été réalisée par le PRAC et le CHMP.

Les interrogations du PRAC et du CHMP ont en particulier porté sur :

- le rapport bénéfice/risque de XOFIGO qui pourrait être réduit chez des patients avec une faible activité ostéoblastique métastatique (patients ayant moins de 6 métastases ou avec un taux initial de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L), en raison d'un risque accru de fractures et d'une possible absence de bénéfice en termes de survie globale chez ces patients.
- le risque accru de fracture observé particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'ostéoporose et la nécessité avant d'initier le traitement par le radium-223 d'évaluer l'état osseux du patient.

Au total, sur la base des données disponibles d'efficacité et de sécurité évaluées par le PRAC, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de XOFIGO restait favorable uniquement en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH chez les patients en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles. Le CHMP a également conclu que XOFIGO devait être contre-indiqué en association à l'acétate d'abiratéron et à la prednisone/prednisolone et que l'association aux autres traitements systémiques (dont la chimiothérapie et l'enzalutamide) n'était pas recommandée.

Ce nouveau libellé d'AMM, comparativement au libellé initial évalué par la CT, implique donc :

- une restriction aux seules situations de recours (3ème ligne et plus ou patients inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles) (AMM initiale dès la 1ère ligne)
- une restriction à l'utilisation en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH, avec une contre-indication de XOFIGO en association avec ZYTIGA + prednisone/prednisolone (AMM initiale sans précision concernant les traitements pouvant être associés à XOFIGO)

Pour cette réévaluation, le laboratoire n'a déposé aucune nouvelle donnée robuste d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie avec XOFIGO dans la nouvelle indication telle que validée par l'AMM. Les données disponibles restent donc celle de l'étude ALSYMPCA. Le laboratoire doit générer des nouvelles données à la demande de l'EMA, dont une étude de phase IV randomisée comparative afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité de XOFIGO chez les patients en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC ou inéligibles à tous

les traitements systémiques du CPmRC disponibles. Cette étude n'a pas débuté à ce jour et le protocole est en cours d'examen par l'EMA, pour un rapport final attendu au 2^{ème} trimestre 2024.

Compte tenu :

- du bénéfice modéré démontré en termes de survie globale (+2,8 mois) avec XOFIGO dans une étude versus placebo chez des patients ayant un CPmRC avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues et ayant reçu ou non une première ligne de chimiothérapie par docétaxel (c'est à dire avec XOFIGO en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne de traitement), qui ne correspond plus aux situations cliniques couvertes par le libellé restreint de l'AMM de XOFIGO
- de l'introduction récente dans la stratégie de prise en charge du CPmRC des hormonothérapies enzalutamide et acétate d'abiratéron, pouvant être utilisées dès la première ligne de traitement chez certains patients ou après une chimiothérapie par docétaxel, et qui ont démontré un gain en survie globale dans ces populations
- des nouveaux risques importants identifiés et potentiels avec XOFIGO dans une nouvelle étude en association à l'acétate d'abiratéron : risque identifié de fracture et risque potentiel d'augmentation de la formation de métastases viscérales et ganglionnaires,
- de la contre-indication de XOFIGO en association à l'acétate d'abiratéron sur la base des résultats de cette même étude,
- du nouveau libellé d'indication précisant que XOFIGO est réservé aux patients ayant un CPmRC avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement (c'est-à-dire en 3^{ème} ligne et plus) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles,
- de l'absence de nouvelle donnée robuste d'efficacité, de tolérance et de qualité de vie avec XOFIGO dans ces deux situations, avec une demande de l'EMA de générer ces données dans une étude randomisée comparative d'efficacité et de sécurité,

l'impact de XOFIGO sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie en 3^{ème} ligne et plus ou chez les patients inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles, ainsi que la réponse au besoin médical partiellement couvert identifié, restent à préciser.

09.6 Programme d'études

Etudes en cours à l'initiative du laboratoire ou d'académiques :

Etude PEACE III à l'initiative de l'EORTC (en cours): étude de phase III, randomisée, évaluant XOFIGO en association à l'enzalutamide versus l'enzalutamide chez des patients ayant un CPmRC asymptomatique ou peu symptomatique.

Etude DoRa à l'initiative du Prostate Cancer Clinical Trials Consortium (PCCTC) (en cours): étude de phase III, randomisée, évaluant XOFIGO en association au docétaxel versus docétaxel chez des patients ayant un CPmRC naïfs de chimiothérapie par docétaxel.

Etude REASSURE (en cours) : étude observationnelle prospective, de phase IV, multicentrique, internationale, dont l'objectif est d'évaluer la sécurité du dichlorure de radium 223 en situation réelle d'utilisation, en particulier l'incidence des tumeurs malignes secondaires (fin de l'étude prévue en décembre 2023).

Par ailleurs une étude visant à documenter le profil de tolérance à long terme (7 ans) de XOFIGO chez des patients ayant été préalablement inclus dans un essai dont le promoteur était Bayer est en cours (rapport d'étude attendu pour 2024).

Engagements du laboratoire dans le cadre de l'AMM :

Conformément à l'annexe II de l'AMM de XOFIGO, le titulaire de l'AMM doit mener une étude multicentrique de phase IV, en double aveugle, randomisée, afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité du dichlorure de radium 223, en particulier sur le risque de fractures et le risque de formation de métastases viscérales et ganglionnaires dans l'indication autorisée. Le rapport final de l'étude doit être soumis avant le 2^{ème} trimestre 2024.

Le titulaire de l'AMM doit mener une étude non interventionnelle de sécurité post-autorisation (PASS) exploitant les données de la base suédoise sur le cancer de la prostate (Prostate Cancer Data Base Sweden, PCBaSe) et des autres registres scandinaves pertinents du cancer ou d'autres sources de données adaptées, pour mieux caractériser la sécurité du dichlorure de radium 223 dans l'indication autorisée. Le rapport final de l'étude doit être soumis avant le 1^{er} trimestre 2020.

Le titulaire de l'AMM doit mener une étude de biodistribution de phase IV pour mieux caractériser la corrélation entre l'étendue de la maladie, la dose et la distribution du dichlorure de radium 223 dans les métastases osseuses par rapport à d'autres pathologies osseuses (par ex., ostéoporose) et par rapport à la structure osseuse normale. Le rapport final de l'étude doit être soumis avant le 3^{ème} trimestre 2020.

010 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. 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.

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.

Le choix du traitement de première ligne chez les patients ayant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC) tient compte de l'état général du patient, du fait qu'il soit symptomatique ou non, des comorbidités, de la localisation et de l'étendue des métastases, en particulier de la présence ou non d'une atteinte viscérale et des traitements reçus antérieurement lorsque la tumeur était hormono-sensible^{17,18,19} :

- chez les patients ayant des métastases viscérales, le traitement fait appel à une chimiothérapie par docétaxel en première intention. Pour les patients ne pouvant pas recevoir de docétaxel, principalement en raison de leur âge ou de leur état général ne

¹⁷ Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E et al. EAU - EANM -STRO - ESUR – SIOG. Guidelines on prostate cancer. March 2019. Disponible en ligne: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>

¹⁸ Parker C, Gillessen S, Heidenreich A et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann of Oncol* 2015; 26: 69-77

¹⁹ Rozet F, Hennequin C, Beauval JB et al. Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018-2020 : cancer de la prostate. *Prog Urol* 2018 ; 28 : 79-130

permettant pas de tolérer les effets indésirables cytotoxiques (neutropénie notamment), l'association mitoxantrone et corticoïdes peut être proposée.

- chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle EVA de 0 à 10) et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (notamment absence de métastases viscérales), l'acétate d'abiratéronne (ZYTIGA) et l'enzalutamide (XTANDI) ont démontré un bénéfice en termes de survie globale et constituent des traitements de première intention (ASMR IV en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un CPmRC, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée; cf avis du 04/03/2015 pour XTANDI et du 12/06/2013 pour ZYTIGA).

En deuxième ligne, deux situations sont à distinguer selon le traitement reçu en première ligne:

- en cas de progression pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel, ZYTIGA et XTANDI ont démontré un bénéfice en termes de survie globale (SMR important, ASMR III dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel; cf avis du 20/11/2013 pour XTANDI et du 29/02/2012 pour ZYTIGA). Le cabazitaxel (JEVTANA) a également démontré un bénéfice en termes de survie globale et constitue une alternative à XTANDI et ZYTIGA dans cette situation (SMR important, ASMR III dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel).
- en cas de progression après une hormonothérapie de seconde génération (enzalutamide ou acétate d'abiratéronne), les recommandations de l'AFU6 en 2018 préconisent de privilégier une chimiothérapie, en prenant en compte l'état général et l'âge du patient.

Au-delà de la 2^{ème} ligne, notamment chez des patients ayant reçu au moins une hormonothérapie (enzalutamide ou acétate d'abiratéronne) et une chimiothérapie à base de docétaxel, les options thérapeutiques citées dans les recommandations sont soit le cabazitaxel soit l'enzalutamide ou l'acétate d'abiratéronne^{5,6,7}. Néanmoins des données robustes pour établir l'utilisation séquentielle de l'enzalutamide et de l'acétate d'abiratéronne, avant ou après traitement par docétaxel, ne sont pas disponibles. On ne dispose pas non plus de donnée robuste évaluant l'apport de l'acétate d'abiratéronne, de l'enzalutamide ou du cabazitaxel chez des patients en échec à la séquence abiratéronne puis docétaxel ou enzalutamide puis docétaxel.

Place de XOFIGO

XOFIGO en monothérapie ou en association à un analogue de la LH-RH est un traitement du CPmRC, chez les patients avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH), c'est-à-dire en 3^{ème} ligne et plus, ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC (traitement de recours).

La Commission rappelle que XOFIGO n'a pas l'AMM en association avec l'acétate d'abiratéronne et l'enzalutamide, au vu de la restriction de l'indication en monothérapie ou en association à un analogue de la LH-RH.

La Commission souligne, selon le RCP de XOFIGO, l'état osseux des patients doit être soigneusement évalué avant d'initier le traitement par XOFIGO, de même que leur risque initial de fractures, puis ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 mois. Des mesures préventives telles que l'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab doivent être envisagées avant l'initiation ou la reprise du traitement par XOFIGO selon le RCP.

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

011.1 Service Médical Rendu

- Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital, en particulier au stade métastatique résistant à la castration (CPmRC).
- Cette spécialité est un traitement spécifique du cancer de la prostate à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de XOFIGO en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH, chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC, c'est-à-dire en 3^{ème} ligne et plus, ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles (traitement de recours), reste à préciser.
- A ce stade de la maladie il n'y a pas d'alternative disponible. Les médicaments radio-isotopes (chlorure de strontium 89Sr et biphosphonate marqué au samarium 153Sm) ont une indication limitée à l'effet antalgique sur les métastases osseuses car leur impact sur la survie globale n'a pas été étudié.
- Place de XOFIGO dans la stratégie thérapeutique : cf. paragraphe 010.

► Intérêt de santé publique :

Compte tenu:

- De la gravité du cancer de la prostate, en particulier au stade métastatique résistant à la castration (CPmRC), qui engage le pronostic vital,
- L'incidence du cancer de la prostate estimée en 2013 à 48 427 nouveaux cas par an, avec un nombre de patients au stade métastatique estimé à 14 000 patients par an,
- Du besoin médical non couvert dans le traitement du CPmRC, en troisième ligne et plus ou chez les patients inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles,
- De l'absence de donnée robuste d'efficacité, de sécurité et de qualité de vie des patients avec XOFIGO en troisième ligne et plus ou chez les patients inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles, ne permettant pas de préciser la réponse apportée par XOFIGO au besoin médical non couvert identifié,
- De l'absence de donnée permettant d'évaluer l'impact de XOFIGO sur l'organisation des soins.

XOFIGO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XOFIGO est important, dans l'indication modifiée telle que définie dans l'AMM, à savoir «en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour Luteinising Hormone-Releasing Hormone), chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles. »

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication modifiée telle que définie dans l'AMM et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données initiales qui avaient démontré la supériorité de XOFIGO par rapport à un placebo avec une quantité d'effet modérée en termes de survie globale (critère de jugement principal +2,8 mois) chez des patients de 1ère ou 2ème ligne de traitement du CPmRC, ce qui ne correspond plus aux situations cliniques couvertes par le nouveau libellé d'indication,
- du profil de tolérance de ce médicament et des nouveaux risques identifiés de fracture et d'augmentation de la formation de métastases viscérales et ganglionnaires,
- de l'absence d'alternative à ce stade de la maladie, et du besoin médical important,

la Commission estime que XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au placebo en monothérapie ou en association avec un analogue de la LH-RH, chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC, c'est-à-dire en 3ème ligne et plus, ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles (traitement de recours).

La Commission souligne l'engagement du laboratoire dans le cadre de l'AMM de réaliser une étude de phase IV randomisée afin de mieux caractériser l'efficacité et la sécurité de XOFIGO, en particulier sur le risque de fractures et le risque de formation de métastases viscérales et ganglionnaires dans l'indication autorisée.

011.3 Population cible

La population cible de XOFIGO est représentée par les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles.

L'estimation de la population cible de XOFIGO dans sa nouvelle indication modifiée 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.

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée en 2013 à 48 427 nouveaux cas par an²⁰, affichant une diminution du taux d'incidence entre 2005 et 2009 de -6% par an en moyenne.

Les données de prévalence ne sont pas disponibles.

²⁰ Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. Disponible en ligne : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>

Patients diagnostiqués au stade métastatique :

Selon une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS)²¹ sur un échantillon de 2 181 personnes ayant un cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 85% pour les stades localisés;
- 3% pour les stades localement avancés;
- 10% pour les stades métastatiques d'emblée.

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à environ 5 000 patients par an.

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)²². 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 8 200 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 ans²³. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 600 patients.

Au total, le nombre de patients au stade métastatique est estimé à 14 000 patients par an (5 000 + 8 200 + 600).

Patients métastatiques résistants à la castration :

Les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate sont traités à 96% par hormonothérapie soit 13 500 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration²⁴, soit **environ 6 500 patients métastatiques résistants à la castration**.

Les traitements disponibles à ce stade de la maladie sont l'hormonothérapie par enzalutamide ou acétate d'abiratéron et la chimiothérapie. Les patients qui vont progresser pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel peuvent recevoir l'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide, ainsi que le cabazitaxel. Chez les patients ayant reçu en première ligne une hormonothérapie, les recommandations de l'AFU⁷ en 2018 préconisent de privilégier une chimiothérapie, en prenant en compte l'état général et l'âge du patient.

Au total la population cible de XOFIGO serait au maximum de 6500 patients, cette population étant probablement surestimée en l'absence de donnée sur la proportion de patients :

- susceptibles de recevoir une troisième ligne de traitement, notamment au vu des évolutions récentes de la stratégie thérapeutique dans le CPmRC avec l'arrivée des hormonothérapies acétate d'abiratéron et enzalutamide pouvant être utilisés dès la première ligne chez certains patients;

²¹ OPEPS : Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate 2009. Disponible sur le site http://www.atoute.org/n/IMG/pdf/opeps_prostate_rapport_debre.pdf

²² Avancès C. Cancer de la prostate : la maladie localisée. *Médecine nucléaire* 2008 ; 32 : 46-50

²³ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. *Cancer/Radiothérapie* 2010 ; 14 : 493-9

²⁴ Avis de la Commission pour JEV TANA du 17/10/2012

- et n'ayant pas de métastases viscérales à ce stade de la maladie après 2 lignes antérieures de traitement.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet.

RCP du 22/01/2015	RCP du 28/09/2018
4.1 Indications thérapeutiques 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.	4.1 Indications thérapeutiques Xofigo, en monothérapie ou en association avec un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH pour <i>Luteinising Hormone-Releasing Hormone</i>), est indiqué chez les patients adultes dans le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (CPmRC), avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues, en progression après au moins deux lignes antérieures de traitement systémique du CPmRC (autres que les analogues de la LH-RH) ou inéligibles à tous les traitements systémiques du CPmRC disponibles (voir rubrique 4.4).
4.3 Contre-indications Il n'y a pas de contre-indications connues à l'utilisation du Xofigo.	4.3 Contre-indications Xofigo est contre-indiqué en association avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisone/prednisolone (voir rubrique 4.4).
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Association avec l'abiratéronne et la prednisone/prednisolone ou avec des traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH</u> L'analyse intermédiaire d'une étude clinique réalisée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et en progression avec métastases osseuses, a montré une augmentation du risque de fractures et une tendance à l'augmentation de la mortalité chez les patients recevant Xofigo en association avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisone/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisone/prednisolone (voir rubrique 5.1). Par conséquent, l'association de Xofigo avec l'acétate d'abiratéronne et la prednisone/prednisolone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). La sécurité et l'efficacité de Xofigo en association avec les traitements anticancéreux autres que les analogues de la LH-RH n'ont pas été établies. Un risque accru de mortalité et de fractures est possible.

	L'association du radium-223 avec des traitements anticancéreux systémiques autres que les analogues de la LH-RH n'est donc pas recommandée. Les informations concernant les délais de sécurité à respecter entre les administrations de Xofigo et d'acétate d'abiratérone en association avec prednisone/prednisolone sont limitées. Compte tenu des demi-vies d'élimination de Xofigo et d'abiratérone, il est recommandé de ne pas initier de traitement par Xofigo moins de 5 jours après la dernière administration d'acétate d'abiratérone en association avec prednisone/prednisolone. Inversement, un délai d'au moins 30 jours doit être respecté entre la dernière administration de Xofigo et un traitement par acétate d'abiratérone associé à prednisone/prednisolone ou tout autre traitement anticancéreux systémique. <u>Traitement des patients présentant des métastases osseuses asymptomatiques ou peu symptomatiques</u> Un risque accru de décès et de fractures a été observé lors d'une étude clinique dans laquelle Xofigo a été ajouté à l'acétate d'abiratérone et à la prednisone/prednisolone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique. Le bénéfice thérapeutique de Xofigo chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec seulement des métastases osseuses asymptomatiques, n'a pas été établi. L'utilisation de Xofigo n'est donc pas recommandée dans le traitement de ces patients. Chez les adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration avec métastases osseuses peu symptomatiques, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué afin de compenser les risques, en considérant qu'une forte activité ostéoblastique est probablement nécessaire pour obtenir un bénéfice thérapeutique (voir rubrique 5.1). <u>Patients ayant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques</u> Lors des études cliniques, les patients ayant moins de 6 métastases osseuses ont présenté un risque accru de fractures et n'ont pas montré de bénéfice statistiquement significatif en termes de survie. Une
--	--

	analyse en sous-groupe prédéfinie a également montré que la survie globale n'était pas significativement améliorée chez les patients ayant une concentration sérique de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L. Par conséquent, chez les patients présentant un faible nombre de métastases osseuses ostéoblastiques, le traitement par radium-223 n'est pas recommandé (voir rubrique 5.1).
<u>Myélosuppression</u> [...] sans changement	<u>Myélosuppression</u> [...] sans changement
<u>Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique</u> [...] sans changement	<u>Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique</u> [...] sans changement
<u>Compression médullaire</u> [...] sans changement	<u>Compression médullaire</u> [...] sans changement
<u>Fractures osseuses</u>	<u>Fractures osseuses</u> Xofigo augmente le risque de fractures osseuses. Lors d'une étude clinique, l'ajout de Xofigo à l'acétate d'abiratérone et à la prednisone/prednisolone a approximativement triplé l'incidence des fractures dans le groupe Xofigo (voir rubriques 4.8 et 5.1). Un risque accru de fractures a été observé tout particulièrement chez les patients ayant des antécédents d'ostéoporose et chez ceux ayant moins de 6 métastases osseuses. Xofigo s'accumule probablement dans les foyers à fort remodelage osseux tels que les foyers de maladie osseuse dégénérative (ostéoporose) ou de (micro-)fractures récentes, augmentant ainsi le risque de fractures. D'autres facteurs, notamment l'utilisation concomitante de stéroïdes, pourraient augmenter davantage le risque de fractures. Avant d'initier le traitement par le radium-223, l'état osseux des patients doit être soigneusement évalué (par ex., par scintigraphie, mesure de la densité minérale osseuse), de même que leur risque initial de fractures (par ex., ostéoporose, moins de 6 métastases osseuses, médicaments augmentant le risque de fractures, faible indice de masse corporelle), puis ces paramètres doivent être étroitement surveillés pendant au moins 24 mois. Des mesures préventives telles que l'utilisation de bisphosphonates ou de dénosumab doivent être envisagées avant l'initiation ou la reprise du traitement par Xofigo (voir rubrique 4.8). Chez les patients présentant un risque initial de fractures élevé, le bénéfice thérapeutique doit être soigneusement évalué afin de compenser les risques. Chez les patients présentant des fractures osseuses, les fractures doivent faire l'objet d'une stabilisation orthopédique avant de débiter ou de reprendre le traitement par Xofigo.

<u>Ostéonécrose de la mâchoire</u>	<u>Ostéonécrose de la mâchoire</u> [...] sans changement																																		
<u>Tumeurs malignes secondaires</u>	<u>Tumeurs malignes secondaires</u> [...] sans changement																																		
	<u>Toxicité gastro-intestinale</u> Xofigo augmente l'incidence des diarrhées, nausées et vomissements (voir rubrique 4.8) pouvant entraîner une déshydratation. L'apport hydrique par voie orale et l'état d'hydratation des patients doivent être surveillés attentivement. Il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin en cas de diarrhées, nausées, vomissements sévères ou persistants. Les patients présentant des signes ou symptômes de déshydratation ou d'hypovolémie doivent être traités rapidement.																																		
4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Le profil de sécurité global de Xofigo s'appuie sur les données collectées chez les 600 patients traités par Xofigo dans l'étude de phase III. La diarrhée, les nausées, les vomissements et la thrombopénie ont été les effets indésirables observés le plus fréquemment (≥ 10 %) chez les patients traités par Xofigo. Les effets indésirables les plus graves ont été la thrombopénie et la neutropénie (voir rubrique 4.4 et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). ... Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Xofigo	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profil de sécurité</u> Le profil de sécurité global de Xofigo s'appuie sur les données collectées chez les 600 patients traités par Xofigo dans l'étude de phase III. La diarrhée, les nausées, les vomissements, la thrombopénie et les fractures osseuses ont été les effets indésirables observés le plus fréquemment (≥ 10 %) chez les patients traités par Xofigo. Les effets indésirables les plus graves ont été la thrombopénie et la neutropénie (voir rubrique 4.4 et « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). ... Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans les essais cliniques chez les patients traités par Xofigo																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</th><th>Très fréquents</th><th>Fréquents</th><th>Peu fréquents</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td><td>Thrombopénie</td><td>Neutropénie Pancytopénie Leucopénie</td><td>Lymphopénie</td></tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td><td>Diarrhée Vomissements Nausées</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td></td><td>Réactions au site d'injection</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Neutropénie Pancytopénie Leucopénie	Lymphopénie	Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées			Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classe de systèmes d'organes (MedDRA)</th><th>Très fréquents</th><th>Fréquents</th><th>Peu fréquents</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Affections hématologiques et du système lymphatique</td><td>Thrombopénie</td><td>Neutropénie Pancytopénie Leucopénie</td><td>Lymphopénie</td></tr> <tr> <td>Affections gastro-intestinales</td><td>Diarrhée Vomissements Nausées</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</td><td>Fractures osseuses</td><td></td><td>Ostéoporose</td></tr> </tbody> </table>			Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents	Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Neutropénie Pancytopénie Leucopénie	Lymphopénie	Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées			Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fractures osseuses		Ostéoporose
Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents																																
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Neutropénie Pancytopénie Leucopénie	Lymphopénie																																
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées																																		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection																																	
Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Très fréquents	Fréquents	Peu fréquents																																
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie	Neutropénie Pancytopénie Leucopénie	Lymphopénie																																
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements Nausées																																		
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fractures osseuses		Ostéoporose																																

	<table><tr><td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td></td><td>Réactions au site d'injection</td><td></td></tr></table> <u>Description de certains effets indésirables</u> Fractures osseuses Xofigo augmente le risque de fractures osseuses (voir rubrique 5.1). Lors des études cliniques, l'utilisation concomitante de bisphosphonates ou de dénosumab a diminué l'incidence des fractures chez les patients traités par le radium-223 en monothérapie. Des fractures sont survenues jusqu'à 24 mois après la première dose de radium-223. Autres effets indésirables : sans changement	Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réactions au site d'injection			
5.1 Propriétés pharmacodynamiques <u>Effets pharmacodynamiques</u> Par comparaison avec le placebo, une différence significative en faveur de Xofigo a été observée pour l'ensemble des cinq marqueurs biologiques sériques du remodelage osseux évalués dans une étude randomisée de phase II (marqueurs de la formation osseuse : phosphatases alcalines osseuses, phosphatases alcalines totales et propeptide N-terminal du collagène du type I [PINP] ; marqueurs de la résorption osseuse : télépeptide C-terminal réticulant du collagène de type I [S-CTX-I] et télépeptide C-terminal réticulé du collagène de type I [ICTP]). <u>Efficacité et sécurité clinique</u> La sécurité et l'efficacité clinique de Xofigo administré de façon répétée ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, en double insu, randomisée (ALSYMPCA ; EudraCT 2007-006195-1), menée chez des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques. Les patients présentant des métastases viscérales et une lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm ont été exclus.	5.1 Propriétés pharmacodynamiques <u>Effets pharmacodynamiques</u> Par comparaison avec le placebo, une différence significative en faveur de Xofigo a été observée pour l'ensemble des cinq marqueurs biologiques sériques du remodelage osseux évalués dans une étude randomisée de phase II (marqueurs de la formation osseuse : phosphatases alcalines osseuses, phosphatases alcalines totales et propeptide N-terminal du collagène du type I [PINP] ; marqueurs de la résorption osseuse : télépeptide C-terminal réticulant du collagène de type I / télépeptide sérique C-terminal réticulé du collagène de type I [S-CTX-I] et télépeptide C-terminal réticulé du collagène de type I [ICTP]). <i>Electrophysiologie cardiaque / allongement du QT</i> Aucun allongement significatif de l'intervalle QTc n'a été observé après l'administration intra-veineuse de Xofigo, par rapport au placebo dans un sous-groupe de 29 patients inclus dans l'étude clinique de phase III (ALSYMPCA). <u>Efficacité et sécurité cliniques</u> La sécurité et l'efficacité clinique de Xofigo administré de façon répétée ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase III, en double insu, randomisée (ALSYMPCA ; EudraCT 2007-006195-1), menée chez des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques. Les patients présentant des métastases viscérales et une lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm ont été exclus.				

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. Les critères secondaires comprenaient le délai de survenue d'événements symptomatiques osseux (ESO), et la progression des taux des phosphatases alcalines totales et de PSA

Analyse de la survie dans les sous-groupes

L'analyse de la survie dans les sous-groupes a montré un bénéfice cohérent en termes de survie avec Xofigo, indépendamment ~~du taux de phosphatases alcalines (PAL) totales~~, de l'utilisation de bisphosphonates au début de l'étude et de l'utilisation antérieure de docétaxel.

Qualité de vie

[...] sans changement

Soulagement de la douleur

[...] sans changement

Traitement ultérieur par des agents cytotoxiques

Au cours de l'étude ALSYMPCA avec randomisation 2:1, 93 patients (17 %) du groupe Xofigo et 54 patients (16,8 %) du groupe placebo ont reçu une chimiothérapie cytotoxique à des délais variables après la fin de leur traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les valeurs des bilans hématologiques.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la survie globale. Les **principaux** critères secondaires comprenaient le délai de survenue d'événements symptomatiques osseux (ESO), **le temps jusqu'à la progression des taux des phosphatases alcalines (PAL) totales, le temps jusqu'à la progression de l'antigène prostatique spécifique (PSA), la réponse par rapport aux PAL totales et la normalisation des PAL totales.**

[...]

Analyse de la survie dans les sous-groupes

L'analyse de la survie dans les sous-groupes a montré un bénéfice cohérent en termes de survie avec Xofigo, indépendamment de l'utilisation de bisphosphonates au début de l'étude et de l'utilisation antérieure de docétaxel.

Aucun bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale n'a pu être démontré dans les sous-groupes de patients ayant moins de 6 métastases (HR radium-223 contre placebo 0,901 ; IC à 95 % [0,553 - 1,466], $p = 0,674$) ou avec un taux initial de phosphatases alcalines (PAL) totales < 220 U/L (HR 0,823 ; IC à 95 % [0,633 - 1,068], $p = 0,142$) dans l'étude de phase III ALSYMPCA. Par conséquent, l'efficacité pourrait être réduite chez les patients avec faible activité ostéoblastique métastatique.

Qualité de vie

[...] sans changement

Soulagement de la douleur

[...] sans changement

Traitement ultérieur par des agents cytotoxiques

Au cours de l'étude ALSYMPCA avec randomisation 2:1, 93 patients (**15,5** %) du groupe Xofigo et 54 patients (**17,9**%) du groupe placebo ont reçu une chimiothérapie cytotoxique à des délais variables après la fin de leur traitement. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne les valeurs des bilans hématologiques.

Association avec l'abiratérone et la prednisone/prednisolone

L'efficacité et la sécurité cliniques de la mise en place d'un traitement comportant de façon concomitante Xofigo avec l'acétate d'abiratérone et la prednisone/prednisolone ont été évaluées dans une étude de

<u>Population pédiatrique</u> L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xofigo dans l'indication du carcinome de la prostate dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (à l'exclusion du rhabdomyosarcome) (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).	phase III multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo (essai ERA-223) réalisée chez 806 patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses asymptomatiques ou peu symptomatiques. Conformément à la recommandation d'un comité de surveillance indépendant, l'insu a été levé de façon anticipée dans cette étude. Une analyse intermédiaire a montré une augmentation de l'incidence des fractures (28,6 % contre 11,4 %) et une réduction de la durée médiane de survie globale (30,7 mois contre 33,3 mois, HR 1,195 ; IC à 95 % [0,950 - 1,505], $p = 0,13$) chez les patients recevant Xofigo en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone par rapport aux patients recevant le placebo en association avec l'acétate d'abiratéron et la prednisone/prednisolone. <u>Population pédiatrique</u> L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Xofigo dans le traitement de toutes les affections appartenant à la catégorie des tumeurs malignes (à l'exception des tumeurs du système nerveux central, des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes) et dans le traitement du myélome multiple, dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).
5.2 Propriétés pharmacocinétiques <u>Introduction générale</u> Les données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été obtenues sur la base de 3 études de phase I. Des données pharmacocinétiques ont été recueillies chez 25 patients avec des activités comprises entre 46 et 250 kBq/kg. Des données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été recueillies chez 6 patients ayant reçu une activité de 100 kBq/kg à deux reprises à 6 semaines d'intervalle et chez 10 patients ayant reçu une activité de 50, 100 ou 200 kBq/kg. <u>Absorption</u> Xofigo est administré par injection intraveineuse et sa biodisponibilité est de 100 %.	5.2 Propriétés pharmacocinétiques <u>Introduction générale</u> Les données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été obtenues sur la base de 3 études de phase I. Des données pharmacocinétiques ont été recueillies chez 25 patients avec des activités comprises entre 51 et 276 kBq/kg. Des données de pharmacocinétique, de biodistribution et de dosimétrie ont été recueillies chez 6 patients ayant reçu une activité de 110 kBq/kg à deux reprises à 6 semaines d'intervalle et chez 10 patients ayant reçu une activité de 55, 110 ou 221 kBq/kg. <u>Absorption</u> Xofigo est administré par injection intraveineuse et sa biodisponibilité est de 100 %.

Distribution et captation dans les organes

Après injection intraveineuse, le radium-223 est rapidement éliminé du sang et incorporé principalement dans l'os et les métastases osseuses ou excrété dans l'intestin.

Quinze minutes après l'injection, environ 20 % de l'activité injectée demeure dans le sang. Après 4 heures, environ 4 % de l'activité injectée est retrouvée dans le sang, diminuant jusqu'à moins de 1 %, 24 heures après l'injection. Le volume de distribution est supérieur au volume sanguin, indiquant une distribution dans des compartiments périphériques.

Une activité est observée dans l'os et dans l'intestin 10 minutes après l'injection. Le taux d'activité retrouvé dans l'os est compris dans un intervalle de 44 % à 77 % quatre heures après l'injection.

Aucune accumulation significative n'a été observée dans les autres organes, tels que le cœur, le foie, les reins, la vessie et la rate, 4 heures après l'injection.

Biotransformation

Le radium-223 est un isotope qui se désintègre et n'est pas métabolisé.

Élimination

L'excrétion par voie fécale est la principale voie d'élimination hors de l'organisme. Environ 5 % du produit est excrété dans les urines et aucune excrétion hépatobiliaire n'a été mise en évidence.

Les mesures sur le corps entier 7 jours après l'injection (après correction liée à la désintégration) indiquent que 76 % (valeur médiane) de l'activité administrée a été excrétée hors de l'organisme. La vitesse d'élimination du dichlorure de radium 223 hors du tractus gastro-intestinal est influencée par la forte variabilité des vitesses de transit intestinal au sein de la population, avec une évacuation des selles comprise dans un intervalle allant d'une fois par jour à une fois par semaine.

Linéarité/non-linéarité

Distribution et captation dans les organes

Après injection intraveineuse, le radium-223 est rapidement éliminé du sang et incorporé principalement dans l'os et les métastases osseuses ou excrété dans l'intestin.

Quinze minutes après l'injection, environ 20 % de l'activité injectée demeure dans le sang. Après 4 heures, environ 4 % de l'activité injectée est retrouvée dans le sang, diminuant jusqu'à moins de 1 %, 24 heures après l'injection. Le volume de distribution est supérieur au volume sanguin, indiquant une distribution dans des compartiments périphériques.

Une activité est observée dans l'os et dans l'intestin 10 minutes après l'injection. Le taux d'activité retrouvé dans l'os est compris dans un intervalle de 44 % à 77 % quatre heures après l'injection, la moyenne du pourcentage de l'activité présente dans l'os et l'intestin est d'environ 61% et 49% respectivement.

Aucune accumulation significative n'a été observée dans les autres organes, tels que le cœur, le foie, les reins, la vessie et la rate, 4 heures après l'injection.

Biotransformation

Le radium-223 est un isotope qui se désintègre et n'est pas métabolisé.

Élimination

L'excrétion par voie fécale est la principale voie d'élimination hors de l'organisme. Environ 5 % du produit est excrété dans les urines et aucune excrétion hépatobiliaire n'a été mise en évidence.

Les mesures sur le corps entier 7 jours après l'injection (après correction liée à la désintégration) indiquent que 76 % (valeur médiane) de l'activité administrée a été excrétée hors de l'organisme. La vitesse d'élimination du dichlorure de radium 223 hors du tractus gastro-intestinal est influencée par la forte variabilité des vitesses de transit intestinal au sein de la population, avec une évacuation des selles comprise dans un intervalle allant d'une fois par jour à une fois par semaine.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du dichlorure de radium 223 est linéaire dans l'intervalle d'activité évalué (~~46 à 250~~ kBq/kg).

La pharmacocinétique du dichlorure de radium 223 est linéaire dans l'intervalle d'activité évalué (**51 à 276** kBq/kg).