

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XOFIGO (dichlorure de radium), radio-isotope

Progrès thérapeutique mineur dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.

L'essentiel

- ▶ XOFIGO a l'AMM dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.
- ▶ Son efficacité a été démontrée versus placebo sur la survie globale (différence de +2,8 mois) et sur le délai de survenue du premier événement osseux symptomatique (différence de +5,1 mois).
- ▶ En l'absence de donnée comparative, sa place dans la stratégie thérapeutique vis-à-vis de ZYTIGA (acétate d'abiratérone) chez les patients peu symptomatiques ayant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.

Stratégie thérapeutique

- Chez les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration avec une atteinte viscérale, une chimiothérapie par docétaxel est proposée en première intention. Pour les patients ne pouvant pas recevoir de docétaxel, principalement en raison de leur âge ou de leur état général ne permettant pas de tolérer les effets indésirables cytotoxiques (neutropénie notamment), l'association mitoxantrone et corticoïdes était historiquement proposée avant l'arrivée des nouvelles hormonothérapies (ZYTIGA ou XTANDI).
- Chez les patients asymptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier l'instauration précoce d'une chimiothérapie qui doit être discutée individuellement et mise en balance avec une simple surveillance (abstention thérapeutique).
- Chez les patients 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), l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) est un traitement de première intention après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
- Deux radioisotopes (chlorure de strontium 89Sr et diphosphonate marqué au samarium 153Sm) sont également indiqués dans le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate. Ils ciblent les localisations osseuses et leur indication est limitée à l'effet antalgique car l'impact sur la survie globale pour ces deux médicaments n'a pas été étudié.
- **Place de la spécialité 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 moins de 3 cm). En l'absence de données, sa place dans la séquence chronologique vis-à-vis de l'acétate d'abiratérone ou enzalutamide chez les patients peu symptomatiques présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.
Aucune donnée n'est disponible sur l'association XOFIGO aux autres thérapeutiques spécifiques (cytotoxiques ou hormonales).

Données cliniques

- Une étude randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance du dichlorure de radium (XOFIGO) versus placebo, associés à un traitement standard optimal laissé au choix de l'investigateur (pouvant comprendre radiothérapie osseuse externe, bisphosphonates, corticoïdes, oestrogènes, antiandrogènes, estramustine ou kétoconazole), chez des patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration, avec

des métastases osseuses symptomatiques. La présence de métastase viscérale ou d'une lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm était un critère de non inclusion dans l'étude.

Les patients ont reçu 6 administrations de chlorure de radium 223 ou de 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.

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 (HR= 0,695 IC95% [0,552 ; 0,875]).

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

Une dégradation de la qualité de vie a été observée dans les deux groupes.

- Les événements indésirables observés plus fréquemment dans le groupe XOFIGO que dans le groupe placebo ont été des épisodes de diarrhée (25,2 versus 15,0%), de thrombopénie (11,5 versus 5,6%) et de neutropénie (5,0 versus 1,0%). Les événements indésirables de grades 3/4 les plus fréquents ont été des douleurs osseuses (20,8% versus 25,6%) et une anémie (12,8% versus 13,0%).
- Le choix du placebo comme comparateur dans cette étude est discutable du fait de l'existence, à la date de sa réalisation, de deux radioisotopes (chlorure de strontium 89Sr et diphosphonate marqué au samarium 153Sm) indiqués dans le traitement des métastases osseuses du cancer de la prostate, dont l'effet est limité à l'antalgie, l'impact sur la survie globale de ces deux médicaments n'ayant pas été étudié.
- La stratégie thérapeutique a évolué ces dernières années. L'acétate d'abiratéron ou l'enzalutamide est utilisé dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique peu symptomatique (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Conditions de prescription

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XOFIGO est important.
- XOFIGO apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (niveau IV) par rapport au placebo dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 2 avril 2014 (CT-13429) disponible sur www.has-sante.fr

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »