

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Jevtana[®], Xtandi[®] et Zytiga[®] (cabazitaxel, enzalutamide et abiratérone) : des progrès thérapeutiques pour certains cancers métastatiques de la prostate

- **Jevtana[®]** (cabazitaxel) est un agent cytotoxique de la famille des taxanes, **Xtandi[®]** (enzalutamide) un inhibiteur des récepteurs aux androgènes et **Zytiga[®]** (abiratérone) un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes.
- **Dans le traitement du cancer métastatique de la prostate**, chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique (patients considérés comme résistant à la castration) ou lorsqu'une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée, Zytiga[®] a l'AMM, en association à la prednisone ou à la prednisolone.
- **Toujours chez les patients ayant un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration**, Jevtana[®], Zytiga[®] et Xtandi[®] ont l'AMM* en seconde ligne chez les hommes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
- **En seconde ligne après docétaxel, en termes d'efficacité sur la survie globale**, Jevtana[®] a montré un allongement de 2,4 mois *versus* mitoxantrone, Zytiga[®] de 3,9 mois *versus* placebo et Xtandi[®] de 4,8 mois *versus* placebo. Le choix entre les trois produits se fera selon le terrain du malade :
 - chez les patients risquant un cumul de toxicité des taxanes ou dont l'état général ne permet pas de supporter une reprise de la chimiothérapie, Zytiga[®] ou Xtandi[®] seront préférés ;
 - chez les patients dont la maladie a progressé rapidement sous hormonothérapie, Jevtana[®] pourrait être proposé, selon les experts consultés, à condition que le traitement précédent par le docétaxel ait été bien toléré.

Stratégie thérapeutique du cancer de la prostate au stade avancé

- Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration est de mauvais pronostic et sa médiane de survie est de 9 à 18 mois.
- Après échec d'une castration hormonale par analogue de la LH-RH :
 - ▶ **En première ligne :**
 - chez les patients symptomatiques, le traitement de choix est le docétaxel, qui améliore la survie globale ;
 - chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, l'acétate d'abiratérone améliore la survie sans progression radiologique et le délai avant utilisation des opiacés pour des douleurs cancéreuses, sans impact démontré sur la survie globale.
 - ▶ **En deuxième ligne (après docétaxel ou abiratérone) :**
 - chez les patients initialement traités par docétaxel et ayant eu une bonne réponse, une reprise du docétaxel peut être envisagée avec un intervalle libre de plusieurs mois (chez plus de la moitié des patients, la durée médiane de réponse biologique a été d'environ 6 mois, sans bénéfice démontré en survie globale) ;
 - chez les patients initialement traités par abiratérone et devenus symptomatiques, il est possible de recourir au docétaxel (pas de données) ;
 - chez les autres patients, on dispose aujourd'hui de trois modalités thérapeutiques : le cabazitaxel, l'abiratérone et l'enzalutamide. À ce jour, aucune comparaison directe n'a été réalisée entre ces médicaments. Leurs places respectives ne peuvent donc être précisées.
- **Jevtana[®]** (cabazitaxel), **Zytiga[®]** (abiratérone) et **Xtandi[®]** (enzalutamide) sont utilisables chez les patients dont la maladie a progressé sous chimiothérapie à base de docétaxel :
 - le cabazitaxel peut être utilisé en l'absence de risque de cumul de toxicité des taxanes. Il est administré en perfusion toutes les 3 semaines ;
 - l'abiratérone et l'enzalutamide, en raison de leur profil de tolérance, peuvent être utilisés pour les patients chez qui la reprise d'une chimiothérapie ne pourrait être envisagée, en raison notamment d'un cumul de toxicité des taxanes. Ils sont administrés par voie orale quotidiennement.

* En association à la prednisone ou à la prednisolone pour Jevtana[®] et Zytiga[®].

Données cliniques en deuxième ligne

- **Une étude ouverte randomisée a comparé le cabazitaxel (Jevtana®) à la mitoxantrone**, tous deux associés à la prednisone ou à la prednisolone, chez 755 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel. L'âge médian des patients était de 68 ans dans le groupe cabazitaxel et de 67 ans dans le groupe mitoxantrone. Plus de 90 % des patients avaient un score de performance ECOG de 0 ou 1. Tous les patients inclus dans cette étude avaient reçu du docétaxel (la majorité d'entre eux n'avaient reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie).
 - ▶ **La médiane de survie globale** (critère principal) a été de 15,1 mois dans le groupe cabazitaxel *versus* 12,7 mois dans le groupe mitoxantrone, **soit une différence de 2,4 mois en faveur du cabazitaxel** (HR = 0,70 ; IC 95 % : [0,59-0,83]) :
 - la médiane de survie sans progression a été de 2,8 mois dans le groupe cabazitaxel *versus* 1,4 mois dans le groupe mitoxantrone, soit une différence de 1,4 mois en faveur du cabazitaxel (HR = 0,74 ; IC 95 % : [0,64-0,86]) ;
 - l'effet sur la douleur et le temps médian jusqu'à progression de la douleur n'ont pas été différents entre les deux groupes ;
 - on ne dispose pas de données de qualité de vie.
 - ▶ **Les arrêts de traitement pour événements indésirables liés ou non au traitement** ont concerné 18,3 % des patients du groupe cabazitaxel *versus* 8,4 % des patients du groupe mitoxantrone.
 - ▶ **Les événements indésirables de grade ≥ 3** sous cabazitaxel ont concerné 57,4 % des patients *versus* 39,4 % sous mitoxantrone. Les plus fréquents ont été hématologiques (neutropénies : 21,3 % *versus* 7 %), digestifs (diarrhée : 6,2 % *versus* 0,3 %) et généraux (asthénie : 4,6 % *versus* 2,4 %).
 - ▶ **Jevtana®** a démontré sa supériorité par rapport à la mitoxantrone en termes de survie globale dans une étude randomisée ouverte.
- **Une étude randomisée en double aveugle a comparé l'abiratérone (Zytiga®) à un placebo**, tous deux associés à la prednisone ou à la prednisolone, chez 1 195 patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel.
 - ▶ Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée après la survenue de 552 décès (333 dans le groupe abiratérone et 219 dans le groupe placebo) :
 - **la médiane de survie globale** (critère principal) a été de 14,8 mois dans le groupe abiratérone *versus* 10,9 mois dans le groupe placebo, soit une différence absolue de 3,9 mois en faveur de l'abiratérone ;
 - le temps médian jusqu'à progression de 25 % du taux de PSA après 12 semaines de traitement a été de 10,2 mois *versus* 6,6 mois, soit une différence de 3,6 mois en faveur de l'abiratérone ;
 - la médiane de survie sans progression radiologique ou survenue d'un décès a été de 5,6 mois *versus* 3,6 mois, soit une différence de 2 mois en faveur de l'abiratérone ;
 - le pourcentage de patients ayant, à 12 semaines d'intervalle, une diminution du PSA d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion a été de 29,1 % avec l'abiratérone *versus* 5,5 % avec le placebo ;
 - le pourcentage de réponses objectives (réponses complètes ou partielles selon les critères RECIST) a été de 14 % avec l'abiratérone *versus* 2,8 % avec le placebo. Il s'agissait principalement de réponses partielles ;
 - en revanche, la survie sans progression modifiée n'a pas été différente entre les groupes abiratérone et placebo (88 jours *versus* 85 jours). Les scores de qualité de vie du questionnaire FACT-P ont montré une détérioration dans les deux groupes, mais la qualité de vie se détériore moins sous traitement que sous placebo.
 - ▶ **Les arrêts de traitement pour événements indésirables liés ou non au traitement** ont concerné 18,7 % des patients du groupe abiratérone *versus* 22,3 % des patients du groupe placebo.
 - ▶ **Les événements indésirables** les plus spécifiques de l'abiratérone ont été des œdèmes périphériques (tous grades confondus : 31 % dans le groupe abiratérone *versus* 22 % dans le groupe placebo), des hypokaliémies (17 % *versus* 8 %), des infections des voies urinaires (12 % *versus* 7 %) et des hypertensions artérielles (10 % *versus* 8 %).
 - ▶ **Zytiga®** a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie globale dans une étude randomisée en double aveugle lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole.
- **Une étude randomisée en double aveugle a comparé l'enzalutamide (Xtandi®) à un placebo** chez 1 199 patients (800 dans le groupe enzalutamide et 399 dans le groupe placebo) atteints d'un cancer de la prostate en progression résistant à la castration, précédemment traités par docétaxel.
 - ▶ Une analyse intermédiaire prévue au protocole a été réalisée après la survenue de 520 décès (308 dans le groupe enzalutamide et 212 dans le groupe placebo) :
 - **la médiane de survie globale** (critère principal) a été de 18,4 mois dans le groupe enzalutamide *versus* 13,6 mois dans le groupe placebo, **soit une différence de 4,8 mois en faveur de l'enzalutamide**. Compte tenu de ces résultats, le comité de surveillance a recommandé d'interrompre prématurément l'étude et de traiter les patients du groupe placebo par enzalutamide. L'analyse intermédiaire est donc devenue l'analyse principale de l'étude ;
 - le temps médian sans progression du taux de PSA a été de 8,3 mois *versus* 3 mois, soit une différence de 5,3 mois en faveur de l'enzalutamide ;
 - la médiane de survie sans progression radiologique a été de 8,3 mois *versus* 2,9 mois, soit une différence de 5,4 mois en faveur de l'enzalutamide ;
 - le pourcentage de patients ayant une diminution du PSA d'au moins 50 % par rapport à l'inclusion a été de 54 % avec l'enzalutamide *versus* 1,5 % avec le placebo ;
 - la médiane de survenue du premier événement osseux a été de 16,7 mois *versus* 13,3 mois, soit un gain de 3,4 mois.

- ▶ **Les événements indésirables** plus fréquents avec enzalutamide qu'avec placebo ont été des bouffées de chaleur (20,3 % *versus* 10,3 %) et des céphalées (11,6 % *versus* 5,5 %).
- ▶ Des convulsions ont été rapportées chez 0,8 % des patients du groupe enzalutamide *versus* aucun dans le groupe placebo, alors que les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de risque de convulsions n'étaient pas inclus dans l'étude pivot. De ce fait, une étude destinée à évaluer le risque de convulsions chez des patients à risque élevé traités par enzalutamide sera réalisée dans les 5 années à venir.
- ▶ **Xtandi®** a démontré sa supériorité par rapport au placebo en termes de survie globale dans une étude randomisée en double aveugle lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole.

Conclusions de la HAS

■ Le service médical rendu* par Jevtana®, Zytiga® et Xtandi® est important.

- ▶ Jevtana® apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) et constitue une alternative à Zytiga® dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et précédemment traité par une chimiothérapie à base de docétaxel.
- ▶ Xtandi®, comme Zytiga®, apporte une ASMR III dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.
- ▶ Zytiga® apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.
- ▶ Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital pour Zytiga® et Xtandi®, ainsi qu'à la prise en charge à l'hôpital pour Jevtana®.

■ Compte tenu des données disponibles, la commission de la transparence de la HAS considère que l'**apport thérapeutique de Jevtana®, Zytiga® et Xtandi® dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel est du même ordre. Le choix se fait en fonction du terrain.**

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt clinique en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La commission de la transparence de la HAS évalue cet intérêt clinique, 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. 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 ».



Validé par la commission de la transparence de la HAS, ce document a été élaboré par le service d'évaluation des médicaments de la HAS à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Mars 2014