

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
4 mars 2015****XTANDI 40 mg, capsules molles**
B/112 (CIP : 34009 274 324 8 4)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA S.A.S

DCI	Enzalutamide
Code ATC (2014)	L02BB04
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ».

SMR	Important
ASMR	Comme ZYTIGA (acétate d'abiratérone) en association à la prednisone ou prednisolone, XTANDI (enzalutamide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
Place dans la stratégie thérapeutique	Au total, XTANDI (enzalutamide) se situe aujourd'hui comme une alternative à ZYTIGA (acétate d'abiratérone) donné en association à la prednisone ou prednisolone, dans le traitement de première intention du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, chez les adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 21 juin 2013 (procédure centralisée) Rectificatif du 28 novembre 2014 (extension d'indication faisant l'objet de cette évaluation)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée aux spécialistes en oncologie et aux médecins compétents en cancérologie Renouvellement non restreint
Classification ATC	L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapie endocrine L02B Antihormones et apparentés L02BB Antiandrogènes L02BB04 Enzalutamide

02 CONTEXTE

Depuis le 21 juin 2013, la spécialité XTANDI (enzalutamide) dispose d'une AMM dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel (étude AFFIRM). Dans son évaluation de XTANDI dans cette indication, (avis du 20 novembre 2013), la Commission de la transparence a considéré que le service médical rendu était important et l'amélioration du service médical rendu, modérée (ASMR III).

La présente demande concerne l'inscription de XTANDI pour élargir l'indication au traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (AMM du 28/11/2014).

XTANDI est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui en bloque plusieurs étapes.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« XTANDI est indiqué dans :

- **le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée**
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. »

04 POSOLOGIE

« La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre capsules de 40 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par un analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle.

En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (voir RCP).

Population âgée

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh). L'utilisation de Xtandi est déconseillée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir RCP). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (voir RCP) ».

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) correspond au stade avancé de la maladie métastatique. Il est défini par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. La reprise évolutive biologique du CPRC se traduit par une élévation du PSA de 50% par rapport au nadir sous traitement, à 2 dosages à au moins 15 jours d'intervalle. Elle survient en général dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique¹.

Dans le cadre du traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, trois médicaments ont récemment obtenu une AMM :

- ZYTIGA², acétate d'abiratérone, (AMM du 18/12/2012) qui est un traitement de première intention chez les patients métastatiques 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), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
- XOFIGO³, dichlorure de radium-223, (AMM du 13/11/2013) qui représente une option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration,

¹ Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, et al, et les membres du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2010;20 (Suppl 4) : S215-S240.

² Avis de la Commission de la transparence du 12/06/2013 relatif à ZYTIGA

³ Avis de la Commission de la transparence du 2/04/2014 relatif à XOFIGO

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 ZYTIGA (acétate d'abiratérone) chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.

- PROVENGE⁴, sipuleucel-T, qui dispose d'une AMM (06/09/2013) pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (non viscéral) résistant à la castration, asymptomatique ou très peu symptomatique, chez les hommes adultes chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Le développement de XTANDI a eu lieu parallèlement à celui de ces 3 médicaments.

A la date de publication des recommandations de 2013 de l'Association Française des Urologues (AFU), l'AMM de XTANDI (28/11/2014) n'était pas encore validée pour élargir son indication au traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée

En cas de progression suite à une suppression androgénique de première intention, les recommandations de l'AFU de 2013⁵ sont fonction des différentes situations cliniques :

- pour les patients métastatiques chimio-naïfs asymptomatiques ou peu symptomatiques en bon état général peuvent se discuter 2 traitements : l'acétate d'abiratérone (Recommandation de grade A) ou le docétaxel (Recommandation de grade B) et aux États- Unis, le sipuleucel (Recommandation de grade B).
- pour les patients métastatiques chimio-naïfs symptomatiques en bon état général : le traitement standard est le docétaxel (Recommandation de grade B). Un traitement par acétate d'abiratérone peut être discuté (Recommandation de grade C).
- pour les patients métastatiques chimio-naïfs en mauvais état général, pour lesquels la chimiothérapie par docétaxel s'avère impossible, l'acétate d'abiratérone peut être proposé aux patients (Recommandation de grade C).
- pour les patients métastatiques prétraités par docétaxel, 3 traitements peuvent être prescrits (Recommandation de grade A) : l'acétate d'abiratérone, l'enzalutamide, le cabazitaxel. Pas de recommandation de séquence pour l'instant. Un retraitement par docétaxel reste une option (Recommandation de grade C).

⁴ Non évalué par la Commission de la transparence

⁵ Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P et al. Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2013 ;23 : S69-S101

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Trois médicaments disposent d'une indication, soit identique (ZYTIGA), soit qui se superposent en partie (XOFIGO et PROVENGE) à celle de XTANDI. Le développement de XTANDI a eu lieu parallèlement à celui de ces 3 médicaments.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
ZYTIGA acétate d'abiratéron Janssen Cilag	Oui	Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration <u>en association avec la prednisone ou la prednisolone</u> chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (AMM du 18/12/2012)	12 juin 2013	Important	ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<u>niveau IV</u>) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée	Oui
XOFIGO dichlorure de radium (Ra-223) Bayer Santé	Non radiophar- maceutique	Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, <u>avec métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues</u> (AMM du 13/11/2013)	2 avril 2014	Important	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.	Oui
PROVENGE sipuleucel-T Dendreon	Non vaccin thérapeuti- que	Traitement du cancer de la prostate métastatique (<u>non viscéral</u>) asymptomatique ou peu symptomatique, et résistant à la castration chez les hommes adultes pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (AMM du 06/09/2013)			Non évalué par la Commission de la transparence, non disponible en France.	

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Autres technologies de santé

Non applicable.

► Conclusion

Parmi les comparateurs cités, ZYTIGA (acétate d'abiratéron) en association à la prednisone ou la prednisolone, est le comparateur le plus cliniquement pertinent de XTANDI.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

L'AMM ayant été obtenue le 28/11/2014, ce médicament n'est pas encore pris en charge dans l'Union Européenne dans cette extension indication.

08 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Date de l'avis (motif de la demande)	20 novembre 2013 (inscription)
Indication	« Traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel »
SMR	Le service médical rendu par XTANDI est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	XTANDI comme ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'extension d'indication, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant l'étude PREVAIL (MDV3100-03)⁶ comparant XTANDI (enzalutamide) au placebo.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude pivot PREVAIL

Etude de phase III, randomisée en double-aveugle versus placebo avec pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de XTANDI (enzalutamide) à la posologie de 160 mg/j chez des patients asymptomatiques ou peu symptomatiques atteints d'un cancer de la prostate métastatique ayant progressé sous castration (suppression androgénique) et n'ayant pas reçu de chimiothérapie cytotoxique antérieure.

La méthodologie de l'étude PREVAIL est décrite dans le tableau 1 ci-dessous.

Parmi les critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- âge \geq 18 ans,- adénocarcinome métastatique de la prostate confirmé histologiquement ou cytologiquement sans différenciation neuroendocrine ou éléments à petites cellules,- castration médicale en cours ou antécédents de castration chirurgicale,- progression de la maladie à l'inclusion définie par \geq 1 des paramètres suivants :<ul style="list-style-type: none">o progression du PSA (augmentation avérée par \geq 2 dosages à \geq 1 semaine d'intervalle entre les dosages)o progression de la maladie au niveau des tissus mous (critères RECIST 1.1),o progression osseuse selon les critères PCWG2 avec \geq 2 nouvelles lésions lors de l'évaluation initiale (avec confirmation par l'apparition de nouvelles lésions au moins 6 semaines plus tard),- score ECOG (Indice de performance de l'OMS) égal à 0 ou 1,- asymptomatique ou légèrement symptomatique : douleur liée au cancer de la prostate correspondant à un score $<$ 4 sur une échelle de 0 à 10 d'après la question 3 (douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures) de l'échelle Brief Pain Inventory (BPI)
Parmi les critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- antécédents de chimiothérapie pour le cancer de la prostate- espérance de vie $<$ 6 mois- traitement par opiacés pour la douleur liée au cancer de la prostate dans les 4 semaines précédant l'inclusion- antécédents de convulsions ou affection prédisposant aux convulsions- antécédents de progression de la maladie sous kétoconazole- utilisation antérieure ou participation à l'essai clinique d'un agent expérimental qui bloque la synthèse des androgènes (par exemple abiratérone) ou bloque le récepteur des androgènes
Traitements administrés	<p>Les patients étaient assignés par randomisation (1:1) à l'un des deux groupes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none">- groupe XTANDI (enzalutamide) : 4 capsules de 40 mg en une prise par jour per os (avec ou sans nourriture)- groupe placebo <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie (progression radiologique, survenue d'un événement osseux, progression clinique) et instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'un médicament expérimental pour le traitement du cancer de la prostate, ou jusqu'à la survenue d'un événement indésirable justifiant l'arrêt du traitement.</p> <p>La prise associée de corticostéroïdes (\leq 10mg/j de prednisone ou équivalent) était autorisée mais non obligatoire.</p> <p>Le sipuleucel-T était un médicament autorisé, sauf dans les 4 semaines suivant la</p>

⁶ Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. NEJM 2014 ;371 : 424-33

	<p>randomisation.</p> <p>Les soins de support avec des thérapies palliatives y compris la radiothérapie, les analgésiques opiacés, et les transfusions étaient admis, sauf dans les quatre semaines précédant la randomisation.</p> <p>Les traitements hormonaux y compris d'autres anti-androgènes et l'acétate d'abiratérone, ainsi que les traitements antitumoraux biologiques étaient autorisés au cours de la période de traitement après progression confirmée par radiographie ou événement osseux.</p>
<p>Co-critères de jugement principaux</p>	<ul style="list-style-type: none"> - survie globale (SG), définie comme le délai entre la randomisation et le décès du patient toutes causes confondues, que le patient soit toujours traité ou non par le traitement randomisé de l'étude en date du décès ; - survie sans progression radiologique (rPFS), définie comme le délai entre la randomisation et le premier signe objectif de progression radiologique ou le décès du patient survenant dans les 168 jours suivant l'arrêt du traitement. <p>La progression radiologique⁷ était évaluée lors d'une lecture centralisée indépendante des radiographies par scanner-tomodensitométrie ou l'IRM, et par scintigraphie osseuse à S9, S17, S25, puis toutes les 12 semaines.</p>
<p>Autres critères de jugement</p>	<p><u>Critères de jugement secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai de survenue du premier événement osseux (radiothérapie ou chirurgie osseuse du fait du cancer de la prostate, fracture pathologique, compression médullaire, modification du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse liée au cancer de la prostate). - Délai d'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique - Délai de progression du PSA. Les dosages de PSA étaient réalisés à l'inclusion, J1 (randomisation), S13, S17, S21, S25 puis toutes les 12 semaines. La chronologie des dosages était définie selon les critères PCWG2. La progression du PSA était définie par : <ul style="list-style-type: none"> o une augmentation relative $\geq 25\%$ et une augmentation absolue ≥ 2 ng/mL par rapport au nadir en cas de réduction initiale du taux de PSA constatée à S13, avec confirmation du résultat ≥ 3 semaines plus tard. o une augmentation relative $\geq 25\%$ et une augmentation absolue ≥ 2 ng/mL par rapport à l'inclusion en l'absence de réduction initiale du taux de PSA constatée à S13, avec confirmation du résultat ≥ 3 semaines plus tard - Réponse du PSA $\geq 50\%$ définie comme la proportion de patients ayant montré une diminution maximale $\geq 50\%$ du PSA, cette diminution étant elle-même calculée entre la valeur à l'inclusion et la plus faible valeur mesurée sous traitement, avec confirmation du résultat ≥ 3 semaines plus tard - Meilleure réponse globale au niveau des tissus mous définie comme la meilleure réponse en cours de traitement pour un patient donné (réponse complète [RC], réponse partielle [RP], réponse objective [RP+RC], stabilisation de la maladie [SD], progression de la maladie [PD]) évaluée sur les lésions cibles des tissus mous mesurables à l'inclusion selon les critères RECIST 1.1. <p><u>Critères de jugement exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation de la qualité de vie selon le questionnaire FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) pendant la période de traitement. Une dégradation de la qualité de vie était définie par une diminution de ≥ 10 points du score total. - Evaluation sous traitement de l'étude de la douleur liée au cancer selon le

⁷ La définition de la progression radiologique était la suivante :

- une progression de la maladie dans les tissus mous selon les critères RECIST 1.1 constatée par scanner-tomodensitométrie ou IRM (examen réalisé dans les 6 semaines suivant la randomisation, puis à S9, S17, S25, puis toutes les 12 semaines), ou
- une progression osseuse de la maladie constatée par scintigraphie montrant ≥ 2 nouvelles lésions confirmées par une seconde scintigraphie (critères PCWG2) :
 - o si la première scintigraphie montrait au moins 2 nouvelles lésions par rapport à l'inclusion à 9 semaines après la randomisation et était confirmée par une seconde scintigraphie au moins 6 semaines plus tard montrant au moins 2 lésions supplémentaires (au moins 4 nouvelles lésions par rapport à l'inclusion) ;
 - o si la première scintigraphie montrait au moins 2 nouvelles lésions par rapport à l'inclusion plus de 9 semaines après la randomisation et était confirmée au moins 6 semaines après par une seconde scintigraphie montrant ces mêmes lésions (au moins 2 nouvelles lésions par rapport à l'inclusion).

	<p>questionnaire BPI (Brief Pain Inventory). La douleur liée au cancer de la prostate était évaluée à J1 de la 1^{ère} semaine (randomisation), S13 puis analysée à l'aide d'un test statistique à S25.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Délai d'instauration du premier traitement antinéoplasique ultérieur (chimiothérapie cytotoxique, hormonothérapie ou traitement expérimental). - Réponse du PSA \geq 90%.
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires / Analyse statistique</p>	<p>Le calcul de la taille de l'échantillon a pris en compte chacun des co-critères principaux, avec un risque α global de 5% pour les conclusions de supériorité qui a été partagé entre les deux co-critères :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ $\alpha = 0,001$ pour la survie sans progression radiologique (rPFS). Amélioration envisagée de 75% de la médiane pour le groupe XTANDI vs le groupe placebo (14 mois vs 8 mois), correspondant à un HR attendu de 0,57. Puissance de 99%. Test bilatéral. L'analyse finale était prévue après la survenue d'au moins 410 événements (pas d'analyse intermédiaire prévue sur ce critère). ➤ $\alpha = 0,049$ pour la survie globale (SG). Amélioration envisagée de la médiane de survie globale de 22,7% pour le groupe XTANDI vs le groupe placebo (34,4 mois vs 28 mois) et donc un hazard ratio (HR) attendu de 0,815 (au lieu de 0,83) après le 4^{ème} amendement au protocole survenu après la randomisation de la totalité des patients et après connaissance des résultats de l'étude réalisée avec l'abiratérone. Puissance de 80%. Test bilatéral. Un nombre d'au moins 765 décès a été considéré comme nécessaire. Une analyse intermédiaire a été prévue à partir de 516 décès. <p>La méthode de O'Brien-Fleming a été utilisée afin de contrôler l'inflation du risque α liée à la multiplicité des analyses (intermédiaire et finale) de la SG. Le seuil de significativité à atteindre devait être $\leq 0,012$ pour l'analyse intermédiaire de la SG ; en cas d'un résultat statistiquement non significatif sur cette analyse intermédiaire, le seuil de significativité pour l'analyse finale de la SG devait être réajusté à $\leq 0,045$ pour préserver un risque α global de 0,049 pour la SG.</p>

Résultats

► Caractéristiques des patients à l'inclusion (cf tableau 1):

Entre le 28/09/2010 et le 07/09/2012, un total de 1 717 patients ont été randomisés : 872 dans le groupe XTANDI et 845 dans le groupe placebo.

Les principales caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient similaires dans les 2 groupes. L'âge médian était de 71,5 ans, avec environ 35% de patients ≥ 75 ans et 5,5% ≥ 85 ans. La majorité des patients étaient en bon état général (score ECOG 0 : 68,1% ; ECOG 1 : 32%). Environ deux tiers des patients (67%) étaient asymptomatiques, c'est-à-dire ayant un score de 0 à 1 à la question 3 du questionnaire BPI (pire douleur dans les précédentes 24 heures).

Vingt-six pour cent (26%) des patients avaient été diagnostiqués d'emblée au stade métastatique et la moitié des patients montraient un score de Gleason ≥ 8 à l'inclusion.

Il est à noter que les patients ayant des métastases viscérales, des antécédents d'insuffisance cardiaque légère à modérée (classe NYHA 1 ou 2) et prenant des médicaments connus pour abaisser le seuil épiléptogène pouvaient être inclus. Les patients avec des antécédents de convulsions ou une affection prédisposant aux convulsions étaient exclus.

Environ 45% des patients présentaient des lésions des tissus mous mesurables à l'inclusion et 12% (204/1 717) des patients avaient des métastases viscérales (poumons et/ou foie). Environ 83% des patients avaient des métastases osseuses. Dans 40% des cas, les patients avaient uniquement des métastases osseuses, dans 16% des cas, uniquement des métastases des tissus mous et dans environ 44% des cas, des métastases osseuses et des tissus mous.

Tableau 1 : caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques	Enzalutamide N=872	Placebo N=845	Total N=1 717
Caractéristiques des patients			
Age (ans) – moyenne (écart-type)	71,3 (8,5)	71,2 (8,4)	
<65 ans – n (%)	179 (20,5%)	179 (21,2%)	358 (20,9%)
65-74 ans – n (%)	376 (43,1%)	374 (44,3%)	750 (43,7%)
75-84 ans – n (%)	274 (31,4%)	240 (28,4%)	514 (29,9%)
≥ 85 ans – n (%)	43 (4,9%)	52 (6,2%)	95 (5,5%)
Score ECOG			
0 – n (%)	584 (67,0%)	585 (69,2%)	1169 (68,1%)
1 – n (%)	288 (33,0%)	260 (30,8%)	548 (31,9%)
Score de douleur sur une échelle de 0 à 10 (question 3 de l'échelle BPI-SF) n/N (%)			
0 à 1	569/859 (66,2%)	567/840 (67,5%)	1136 (66,9%)
2 à 3	275/859 (32,0%)	262/840 (31,2%)	537 (31,6%)
≥ 3	15/859 (1,7%)	11/840 (1,3%)	26 (1,5%)
Caractéristiques de la maladie			
Délai depuis le diagnostic initial ou le premier traitement (mois) – moyenne (écart-type)	78,6 (59,1)	76,2 (55,7)	
Nombre de lignes antérieures d'hormonothérapies – n (%)			
0	7 (0,8)	7 (0,8)	14 (0,8%)
1	89 (10,2)	94 (11,1)	183 (10,7%)
2	373 (42,8)	360 (42,6)	733 (42,7%)
3	239 (27,4)	237 (28,0)	476 (27,7%)
4	164 (18,8)	147 (17,4)	311 (18,1%)
Traitement antérieur par anti-androgène n (%)	760 (87,2)	730 (86,4)	1490 (86,8%)
Traitement par bisphosphonate ou dénosumab à l'inclusion – n (%)	223 (25,6)	230 (27,2)	453 (26,4%)
Antécédents de radiothérapie – n (%)	392 (45,0)	380 (45,0)	772 (45,0%)
Score de Gleason – n/N (%)			
2-4	7/838 (0,8%)	7/808 (0,9%)	14 (0,9%)
5-7	407/838 (48,6%)	378/808 (46,8%)	785 (47,7%)
8-10	424/838 (50,6%)	423/808 (52,4%)	847 (51,5%)
Type de progression à l'inclusion – n (%)			
Progression PSA isolée	375 (43,0%)	369 (43,7%)	744 (43,3%)
Progression radiologique + PSA	349 (40,0%)	344 (40,7%)	693 (40,4%)
Progression radiologique isolée	126 (14,4%)	107 (12,7%)	233 (13,6%)
Pas de progression avérée PP	22 (2,5%)	25 (3,0%)	47 (2,7%)
Localisation de la maladie à l'inclusion *			
Os seul	348 (39,9%)	335 (39,6%)	683 (39,8%)
Tissu mou seuls	124 (14,2%)	149 (17,6%)	273 (15,9%)
Os + tissus mous	393 (45,1%)	355 (42,0%)	748 (43,6%)
Aucune	7 (0,8%)	6 (0,7%)	13 (0,8%)
Atteinte métastatique à l'inclusion – n (%)			
Os	741 (85,0%)	690 (81,7%)	1 431 (83,3%)
Ganglions	437 (50,1%)	434 (51,4%)	871 (50,7%)
Atteinte viscérale (poumon ou foie)	98 (11,2%)	106 (12,5%)	204 (11,9%)
• Foie	40 (4,6%)	34 (4,0%)	74 (4,3%)
• Poumon	64 (7,3%)	75 (8,9%)	139 (8,1%)
• Poumon + foie	6 (0,7%)	3 (0,4%)	9 (0,5%)
Autres*	113 (13,0%)	105 (12,4%)	218 (12,7%)

*Catégorie incluant les masses pelviennes, les masses surrenaliennes etc.

► Résultats des co-critères principaux (cf tableau 2)

Survie sans progression radiologique :

L'analyse prévue au protocole sur ce critère a été réalisée après la survenue de 439 progressions (au 06/05/2012) et a porté sur 1 633 patients en ITT (84 patients n'avaient pas encore été randomisés à cette date) : 14% des patients du groupe XTANDI et 40% du groupe placebo avaient présenté un événement.

La médiane de rPFS n'a pas été atteinte dans le groupe XTANDI IC_{95%} [13,8 - non atteint] et a été de 3,9 mois IC_{95%} [3,7 - 5,4] dans le groupe placebo, HR=0,19 IC_{95%} [0,15 - 0,23] ; p<0,0001, selon une évaluation par un comité indépendant.

Dans une analyse prévue au protocole prenant en compte l'ensemble des patients randomisés, en date du 16/09/13 et basée sur l'évaluation de la progression radiologique par les investigateurs, la médiane de rPFS a été de 19,7 mois dans le groupe XTANDI et de 5,4 mois dans le groupe placebo, HR=0,31 IC_{95%} [0,27 ; 0,35] ; p < 0,0001.

Survie globale :

Lors de l'analyse intermédiaire (prévue au protocole et réalisée après 540 décès, analyse en date du 16/09/2013), la médiane de survie globale n'a été atteinte ni dans le groupe XTANDI (241 décès/872 patients) ni dans le groupe placebo (299/845). A cette date, 28% (241/872) des patients du groupe XTANDI et 35% (299/845) du groupe placebo étaient décédés. Les médianes de survie globale ont été estimées à 32,4 mois IC_{95%} [30,1 - non atteint] dans le groupe XTANDI versus 30,2 mois [28,0 - non atteint] dans le groupe placebo, soit un gain absolu d'environ 2,2 mois en faveur de XTANDI (HR=0,71 ; IC_{95%} [0,60 - 0,84] ; p<0,0001). Les médianes de survie globale estimées sont à considérer avec réserve étant donné le faible effectif concerné aux dates des estimations (4 patients dans le groupe de XTANDI et 24 patients dans le groupe placebo) et le temps médian de suivi (22,2 mois dans le groupe XTANDI et 22,4 mois dans le groupe placebo) qui était plus court que les médianes estimées (respectivement 32,4 mois et 30,2 mois).

Compte tenu des résultats observés sur les co-critères, l'étude a été arrêtée prématurément et l'analyse intermédiaire est devenue l'analyse finale. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont pu être traités par XTANDI en ouvert (à partir du 15/01/2014). Une analyse exploratoire a ainsi été réalisée à cette date (avant le traitement des patients du groupe placebo par XTANDI en ouvert) et a suggéré des résultats similaires avec un suivi supplémentaire de 4 mois : la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte dans le groupe XTANDI et était de 31 mois dans le groupe placebo (HR=0,73 IC_{95%} [0,63 - 0,85]).

A noter qu'après progression évaluée par l'investigateur, 44% des patients du groupe XTANDI et 76% du groupe placebo ont reçu des traitements ultérieurs : principalement docétaxel (33% dans le groupe XTANDI et 57% dans le groupe placebo), abiratéron ou ZYTIGA (21% vs 46%) et cabazitaxel ou JEVTANA (6% vs 13%).

Tableau 2 : résultats des co-critères principaux (population en ITT)

	XTANDI	Placebo
Survie sans progression radiologique		
Evénements / N (%)	118 / 832 (14%)	321 / 801 (40%)
Médiane estimée, en mois (IC _{95%})	NA (13,8 - NA)	3,9 (3,7 - 5,4)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,19 [0,15 - 0,23] p<0,0001	
Médiane de suivi (mois)	5,4	3,6
Survie globale (analyse intermédiaire)		
Décès / N (%)	241 / 872 (28%)	299 / 845 (35%)
Médiane estimée, en mois (IC _{95%})	32,4 (30,1 - NA)	30,2 (28,0 - NA)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,71 [0,60 - 0,84] p<0,0001	
Médiane de suivi (mois)	22,2	22,4

NA : non atteint.

Des résultats cohérents ont été observés pour les analyses de la survie sans progression radiologique et la survie globale en fonction des sous-groupes planifiées (notamment âge, score ECOG initial, score sur l'échelle de Gleason au diagnostic) à l'exception de 2 sous-groupes pour l'analyse de la survie globale :

- patients ayant des métastases viscérales portant sur 204 patients : HR=0,82 IC_{95%} [0,55 ; 1,23])
- patients ayant un taux de PSA initial ≤ à la médiane (49,6 ng/ml) portant sur 860 patients : HR=0,78 IC_{95%} [0,58 ; 1,05].

► **Résultats des autres critères** (tableau 3)

Des améliorations ont été montrées sur les critères secondaires (XTANDI versus placebo) :

- le délai médian jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique : 28 mois versus 10,8 mois (HR=0,35 ; IC_{95%} [0,30 - 0,40] ; p<0,0001)
- le délai médian de survenue du premier événement osseux : 31 mois dans chacun des groupes (HR=0,72 IC_{95%} [0,61 - 0,84] ; p < 0,0001)
- le délai médian de progression du PSA : 11,2 mois versus 2,8 mois (HR=0,17 ; IC_{95%} [0,15 - 0,20] ; p<0,0001)
- le pourcentage de réponse au PSA ≥ 50% : 78% vs 3,5%, p<0,0001
- le pourcentage de meilleure réponse globale au niveau des tissus mous : 58,8% vs 5%, p<0,0001 (principalement des réponses partielles 39% vs 4%).

L'interprétation des données de qualité de vie est délicate ; les données disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'effet du traitement. En effet, parmi les patients ayant présenté une dégradation (environ 50% dans chaque groupe), le délai médian avant dégradation de la qualité de vie selon le questionnaire FACT-P a été allongé dans le groupe XTANDI par rapport au groupe placebo (11,3 mois vs 5,6 mois ; (HR=0,63 ; IC_{95%} [0,54 - 0,72], p<0,0001) mais aucune différence n'a été montrée sur la progression de la douleur selon le questionnaire BPI à 6 mois.

Tableau 3 : résultats des critères secondaires et exploratoires (population en ITT)

	XTANDI N=872	Placebo N=845	HR ou différence de % de réponse	p
Critères de jugement secondaires				
Délai de survenue du premier événement osseux				
Événements / N ^a (%)	278/872 (31,9)	309/845 (36,6)	0,718	< 0,0001
Médiane, en mois (IC _{95%})	31,1 (29,5 - NA)	31,3 (23,9 - NA)	(0,610 - 0,844)	
Délai d'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique				
Événements / N ^a (%)	308/872 (35,3)	515/845 (60,9)	0,349	< 0,0001
Médiane, en mois (IC _{95%})	28,0 (25,8 - NA)	10,8 (9,7 - 12,2)	(0,303 - 0,403)	
Délai de progression du PSA				
Événements / N ^a (%)	532/872 (61,0)	548/845 (64,9)	0,169	< 0,0001
Médiane, en mois (IC _{95%})	11,2 (11,1 - 13,7)	2,8 (2,8 - 2,9)	(0,147 - 0,195)	
Réponse du PSA ≥ 50%				
n / N (%)	666/854 (78,0)	27/777 (3,5)	74,51% (71,45 - 77,57)	< 0,0001
Meilleure réponse globale au niveau des tissus mous				
n / N (%)	233/396 (58,8)	19/381 (5,0)	53,85% (48,53 ; 59,17)	< 0,0001
Critères de jugement exploratoires				
Dégradation de la qualité de vie selon le questionnaire FACT-P durant la période de traitement				
Événements / N ^a	456/872 (52,3)	409/845 (48,4)	0,625	< 0,0001
Médiane, en mois (IC _{95%})	11,3 (11,1 - 13,9)	5,6 (5,5 - 5,6)	(0,542 - 0,720)	
Progression de la douleur selon le questionnaire BPI à 6 mois				
Événements / N ^b	222/698 (31,8)	133/358 (37,2)	-5,35% (-11,43 ; 0,74)	NS
Délai d'instauration du premier traitement antinéoplasique ultérieur				
Événements / N (%)	382/872 (43,8)	642/845 (76,0)	0,273	< 0,0001
Médiane, en mois (IC _{95%})	22,8 (20,5 - 25,2)	7,4 (6,6 - 8,2)	(0,240 - 0,311)	
Réponse du PSA ≥ 90%				
n / N, (%)	400/854 (46,8)	9/777 (1,2)	45,68 (42,25 ; 49,11) ^a	< 0,0001

^a : Nombre d'événements observés à la date du gel de la base. Hazard ratio et IC_{95%} d'après un modèle de Cox avec le groupe de traitement comme covariable. Test du log-rank non stratifié pour le calcul de p relatif aux HR et test de Cochran-Mantel-Haenszel non stratifié pour les valeurs de p relatives aux variables catégorielles.

^b : La progression de la douleur est définie comme une augmentation de 30% entre le début et 6 mois en moyenne du score d'intensité de la douleur (moyenne des scores pour les questions 3, 4, 5 et 6 du questionnaire BPI; douleur la plus intense dans les dernières 24 heures, douleur la plus faible dans les dernières 24 heures, douleur en général, et douleur actuelle). A l'inclusion, le score moyen était de 0,8 dans le groupe XTANDI et de 0,7 dans le groupe placebo. A 6 mois, ce score moyen a été de 1 dans le groupe XTANDI et de 1,2 dans le groupe placebo. Les données à l'inclusion et à 6 mois n'étaient disponibles que pour 42% des patients du groupe placebo comparé à 80% du groupe XTANDI (698/872).

9.1.2 Autres données

En l'absence d'étude comparative versus un comparateur actif du fait des développements concomitants, le laboratoire a évalué la faisabilité de réaliser des comparaisons indirectes XTANDI versus d'autres médicaments ayant l'AMM dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration : ZYTIGA (abiratérone) + prednisone, docétaxel, XOFIGO (radium-223), PROVENCE (sipuleucel-T). Ces comparaisons indirectes ont été effectuées à partir d'un réseau prenant en compte 10 études de méthodologie et de qualité différentes, en particulier les études :

- PREVAIL (enzalutamide versus placebo)
- COU-AA-302 (abiratérone + prednisone versus placebo + prednisone)
- ALSYMPCA (radium-223 versus placebo).

Les 4 principaux critères d'efficacité considérés ont été : survie globale, survie sans progression radiologique, délai d'instauration d'une chimiothérapie et délai de survenue du premier événement osseux.

Ces comparaisons indirectes restent toutefois d'un intérêt modeste, dans la mesure où :

- le réseau correspondant à ces comparaisons indirectes est pauvre, avec souvent une seule étude contributive par comparaison et avec 2 études parmi les 10 retenues ayant un bras contrôle autre que le placebo, les meilleurs soins de support ou des corticoïdes ;
- des hypothèses, non étayées par des données publiées, ont été faites pour la réalisation d'un réseau, en particulier pour faire le lien entre XTANDI et ZYTIGA + prednisone : il a été considéré que les corticostéroïdes n'ont pas d'impact sur les résultats et que les différents bras contrôle utilisés dans les études (placebo, prednisone, meilleurs soins de support) sont équivalents ;
- les caractéristiques des patients ont été variables selon les études (inclusion ou non des patients ayant des métastases viscérales) ;
- le type de traitements antérieurs diffère dans les 10 études : seules 3 ont été réalisées chez des patients non préalablement traités par chimiothérapie, 4 portaient sur une population mixte (naïve ou prétraitée avec des proportions comprises entre 9 et 57% selon les études) et pour les 3 autres, le statut vis-à-vis de la chimiothérapie n'était pas clairement défini ;
- certaines quantités d'effet sont issues d'études en ouvert (5 parmi 10) ou de résultats d'analyses intermédiaires (études PREVAIL, COU-AA-302, ALSYMPCA), donc potentiellement biaisées (surestimation possible de l'effet du traitement) ;
- l'existence d'une disparité entre les études (interchangeabilité) n'a en effet pas fait l'objet d'une analyse formelle, n'explorant nullement en particulier la problématique de l'interaction. On ne peut ainsi garantir que l'hypothèse d'interchangeabilité soit totalement vérifiée dans ce travail (i.e. homogénéité/interchangeabilité des populations des essais par rapport aux variables d'interaction), et ce compte-tenu notamment de la disparité des caractéristiques inter-essais, certaines d'entre-elles pouvant éventuellement interagir avec l'effet des traitements. Ainsi, il aurait été souhaitable, pour chaque traitement, de rechercher les variables susceptibles d'interagir quantitativement ou qualitativement avec l'effet thérapeutique et ensuite d'effectuer les analyses de sensibilité ou les analyses ajustées correspondantes.

L'interprétation des résultats de cette comparaison indirecte doit concerner les résultats « significatifs » et les résultats « non significatifs ».

Les résultats « significatifs » concernent notamment la survie sans progression radiologique et le délai d'instauration d'une chimiothérapie entre XTANDI et ZYTIGA (abiratérone) + prednisone, PROVENGE (sipuleucel-T).

Ces résultats ne doivent être considérés qu'à titre exploratoire, étant donné les limites méthodologiques et en particulier le risque d'existence d'éventuels facteurs d'interaction potentiels. Les résultats de cette méta-analyse suggèrent l'absence de différence statistiquement significative sur la survie globale notamment entre XTANDI et ZYTIGA (abiratérone) + prednisone, PROVENGE (sipuleucel-T) ou XOFIGO (radium-223) et sur le délai de survenue du premier événement osseux entre XTANDI (enzalutamide) et XOFIGO (radium-223).

Pour les résultats « non significatifs », c'est l'interprétation de cette absence de différence qui doit être discutée ici. Des résultats non conclusifs sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche (de type méta-analytique) est entièrement de nature rétrospective. Dans la mesure où les études utilisées pour réaliser ces comparaisons indirectes n'avaient pas été conçues pour comparer des traitements actifs entre eux mais pour les comparer au placebo. Il est donc impossible de garantir dans ce contexte que la puissance de ces comparaisons indirectes soit suffisante.

Enfin, aucune mise en perspective par rapport aux effets indésirables observés pour les traitements ci-dessus n'a été proposée (une méta-analyse spécifiquement dédiée aurait été nécessaire).

Au total, compte tenu des éléments discutés ci-dessus, les résultats sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettant pas de conclure notamment quant à l'apport de XTANDI (enzalutamide) par rapport à ZYTIGA (abiratérone) + prednisone d'après cette seule comparaison

indirecte issue de deux études (et sans groupe contrôle identique) et doivent être confirmés par des études cliniques comparatives. Cependant, ceci ne saurait signifier que les deux traitements sont équivalents.

En conclusion, ces résultats ne permettent donc pas de hiérarchiser les traitements, en particulier XTANDI et ZYTIGA + prednisone, dans la prise en charge du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

► Données issues de l'étude PREVAIL

Les données de tolérance issues de l'étude PREVAIL portent sur 871 patients du groupe XTANDI et 844 du groupe placebo. La durée médiane de traitement a été de 16,6 mois dans le groupe XTANDI et de 4,6 mois dans le groupe placebo.

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 5,6% dans le groupe XTANDI et de 6% dans le groupe placebo. Les événements indésirables considérés comme principale cause d'arrêt du traitement et rapportés plus fréquemment dans le groupe XTANDI que dans le groupe placebo ont été : accidents vasculaires cérébraux (0,2% versus 0,1%), syncopes (0,2% versus 0%) et insuffisances rénales aiguës (0,2% versus 0,1%).

La quasi-totalité des patients ont rapporté au moins un événement indésirable (XTANDI : 97% ; placebo : 93%).

Des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 42,9% des patients du groupe XTANDI (374/871) et chez 37,1% (313/844) du groupe placebo. Les principaux événements indésirables de grades ≥ 3 survenus plus fréquemment dans le groupe XTANDI que dans le groupe placebo ont été : hypertension (6,8% vs 2,3%), compression de la moelle épinière (3,8% vs 2,8%), détérioration de l'état général (2,1% vs 1,2%), syncope (1,6% vs 0,9%), chute (1,4% vs 0,7%), pneumonie (1,3% vs 0,8%), cataracte (1,3% vs 0,1%), et nausée (1% vs 0,5%).

Des événements indésirables ayant conduit au décès ont été rapportés chez 4,2% du groupe XTANDI et 3,8% du groupe placebo, notamment à la suite de troubles cardiaques 0,8% vs 0,4%.

► Données issues du RCP

Les événements indésirables les plus fréquents ont été : asthénie/fatigue, bouffées de chaleur, céphalées et hypertension. Les autres événements indésirables importants ont compris les chutes, les fractures non pathologiques, les troubles cognitifs et la neutropénie.

Le RCP souligne que des cas de convulsions ont été rapportés.

Dans les deux études de phase III ayant évalué XTANDI (étude PREVAIL en pré-chimiothérapie et AFFIRM en post-chimiothérapie), les patients avec des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus.

Dans ces 2 études, 7 des 1671 (0,4%) patients traités à la dose quotidienne de 160 mg/j de XTANDI et un seul des patients ayant reçu le placebo (<0,1%) ont présenté des convulsions (- XTANDI versus placebo):

- étude PREVAIL : 1/871 (0,1%) versus 1/845 (0,1%)

- étude AFFIRM : 6/800 (0,8%) versus 0%.

Le RCP indique que plusieurs de ces patients avaient des facteurs de risque potentiels susceptibles d'avoir augmenté le risque de convulsions de façon indépendante.

► Données issues du PGR

Le plan de gestion des risques porte l'attention sur les risques importants identifiés suivants : convulsions, hypertension, chute, fracture non pathologique, neutropénie, troubles cognitifs/de la mémoire.

09.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance de 160 mg/j de XTANDI (enzalutamide) au placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques et non prétraités par chimiothérapie.

Les patients peu symptomatiques devaient avoir un score pour la douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 4 sur une échelle de 0 à 10 à la question 3 de l'échelle Brief Pain Inventory (BPI).

Un total de 1 717 patients a été randomisé (872 dans le groupe XTANDI et 845 dans le groupe placebo). L'âge médian à l'inclusion était de 71,5 ans ; 35% des patients étaient âgés de 75 ans ou plus. Environ deux tiers des patients (67%) étaient asymptomatiques. La moitié des patients montraient un score de Gleason ≥ 8 à l'inclusion.

Environ 83% des patients avaient des métastases osseuses. Les patients ayant des métastases viscérales pouvaient être inclus et 12% des patients avaient ainsi des métastases pulmonaires et/ou hépatiques).

Compte tenu des résultats obtenus sur les 2 co-critères principaux prévus au protocole, l'étude a été arrêtée prématurément :

- la médiane de survie sans progression radiologique (rPFS) n'a pas été atteinte dans le groupe XTANDI IC_{95%} [13,8 ; non atteint] et a été de 3,9 mois IC_{95%} [3,7 ; 5,4] dans le groupe placebo, HR=0,19 IC_{95%} [0,15 ; 0,23] ; p<0,0001, selon une évaluation par un comité indépendant ;
- lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, la médiane de survie globale n'a été atteinte ni dans le groupe XTANDI ni dans le groupe placebo. A cette date, 28% (241/872) des patients du groupe XTANDI et 35% (299/845) du groupe placebo étaient décédés. Les médianes de survie globale ont été estimées à 32,4 mois IC_{95%} [30,1 - non atteint] dans le groupe XTANDI versus 30,2 mois IC_{95%} [28,0 - non atteint] dans le groupe placebo, soit un gain absolu d'environ 2,2 mois en faveur de XTANDI (HR=0,71 ; IC_{95%} [0,60-0,84] ; p<0,0001).

En raison des données immatures sur la survie globale et la rPFS, il a été demandé au laboratoire, dans le cadre de l'obtention de l'AMM, de présenter une mise à jour des données de survie globale et de rPFS basées sur l'évaluation des investigateurs (cf paragraphe programme d'études).

Des améliorations en faveur de XTANDI ont été montrées sur les critères secondaires (à l'exception de la progression de la douleur selon le questionnaire BPI à 6 mois) et en particulier sur le délai médian jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique qui a été allongé de 17,2 mois avec XTANDI par rapport au placebo : 28 mois versus 10,8 mois (HR=0,35 ; IC_{95%} [0,30 - 0,40] ; p<0,0001).

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été similaire dans les 2 groupes. Des événements indésirables de grades ≥ 3 ont été rapportés chez 42,9% des patients du groupe XTANDI (374/871) et chez 37,1% (313/844) du groupe placebo. Les événements indésirables les plus fréquents avec XTANDI ont été : asthénie/fatigue, bouffées de chaleur, céphalées et hypertension.

Dans l'ensemble, le profil de sécurité d'emploi dans la population naïve de chimiothérapie (étude PREVAIL) a été semblable à celui observé chez les patients préalablement traités par docétaxel (étude AFFIRM).

Les résultats issus des comparaisons indirectes sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettant pas de conclure notamment quant à l'apport de XTANDI (enzalutamide) par rapport à ZYTIGA (abiratérone) + prednisone ni de hiérarchiser les traitements.

Des données chez des patients préalablement traités par ZYTIGA (abiratérone) ne sont pas disponibles. Dans le cadre du PGR, une étude en cours permettra de recueillir des données sur l'utilisation séquentielle de ZYTIGA et XTANDI (rapport final prévu en décembre 2016).

09.4 Programme d'études

Le plan de gestion des risques de XTANDI mentionne 5 études dont les objectifs sont les suivants :

- évaluation de l'effet de l'insuffisance hépatique modérée et sévère sur la pharmacocinétique de XTANDI et de son métabolite,
- évaluation du risque de convulsions avec XTANDI à 160 mg/j chez des patients à risque élevé de convulsions,
- recueil de données chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration métastatique préalablement traités par l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA),
- actualisation des données chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

En effet, afin de lever les incertitudes concernant l'efficacité au long cours le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché s'est engagé à soumettre, avant le 30 septembre 2015, des résultats actualisés de l'étude PREVAIL et plus spécifiquement les données actualisées sur la survie globale et la survie sans progression radiologique évaluée par l'investigateur. Le titulaire de l'AMM doit présenter les données basées sur la date de point la plus récente à laquelle sont disponibles les données sur la survie sans progression radiologique évaluée par l'investigateur selon le protocole de l'étude et à laquelle les données ne sont pas significativement affectées par le cross-over.

Une étude de phase III (PROSPER, NCT02003924) randomisée, en double aveugle est actuellement en cours afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance de XTANDI par rapport au placebo chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration mais en l'absence de métastases. L'objectif principal de cette étude est de mesurer l'impact du traitement sur le délai d'apparition de métastases. Les premiers résultats sont attendus courant 2017.

Une forme comprimé dosé à 80 mg est en cours de développement (une demande d'avis scientifique a été effectuée en juin 2014 auprès de l'EMA).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Dans le cadre du traitement systémique de première ligne du cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration :

Les recommandations les plus récentes (NCCN 2015⁸) citent notamment les traitements suivants (catégorie 1) : enzalutamide ; abiratérone ; docétaxel ; radium-223 (pour les métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues).

A ce jour, chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, 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) après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée, ZYTIGA (acétate d'abiratérone), en association à la prednisone ou prednisolone, constitue un traitement de première intention⁹. La place de XOFIGO (radium-223) dans la séquence chronologique vis-à-vis de ZYTIGA (acétate d'abiratérone) chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser, en l'absence de données¹⁰.

Des données comparatives, en particulier entre XTANDI et ZYTIGA, ne sont pas disponibles.

⁸ National comprehensive cancer network (NCCN) guidelines 2015, prostate cancer

⁹ Avis du 12/06/2013 de la Commission de la transparence relatif à ZYTIGA

¹⁰ Avis du 2/04/2014 de la Commission de la transparence relatif à XOFIGO

ZYTIGA et XTANDI avaient déjà validé leur intérêt dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration lorsque la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. Des données pour établir l'utilisation séquentielle des 2 hormonothérapies, XTANDI et ZYTIGA, avant ou après traitement par docétaxel, ne sont pas disponibles.

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

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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.
- ▀ Cette spécialité est un traitement spécifique du cancer de la prostate à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirables est important.

- ▀ Intérêt de santé publique :

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à environ 53 500 nouveaux cas en 2009 et 56 800 nouveaux cas sont attendus en 2012¹¹. Il se situe au 1^{er} rang des cancers par sa fréquence, représentant à lui seul 28,5% de l'ensemble des cancers incidents masculins. Son incidence est très faible avant 50 ans, puis augmente progressivement avec l'âge. En 2009, l'âge médian au diagnostic se situait juste avant 70 ans¹². L'incidence (standardisée monde) a fortement augmenté entre 1980 et 2005 (de 24,8 à 127,1 cas pour 100 000) puis a baissé jusqu'à atteindre 99,4 cas pour 100 000 en 2009. En 2008, la prévalence totale, c'est-à-dire le nombre d'hommes en vie en 2008 et ayant eu un cancer de la prostate au cours de leur vie, était évaluée à environ 508 700¹¹.

En termes de mortalité, le nombre de décès par cancer de la prostate est estimé à environ 8 900 en 2012. Le cancer de la prostate est la 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme et représente 10% de l'ensemble des décès masculins par cancer. En 2009, l'âge médian au décès était de 83 ans. Le taux de mortalité (standardisé monde) par cancer de la prostate a diminué de manière notable entre 1990 et 2009 : il est passé sur cette période de 18,1 à 11,3 cas pour 100 000, soit une baisse de près de 40%¹¹.

La survie nette¹³ à 5 ans varie avec l'âge et le stade de la maladie au moment du diagnostic. Selon des données américaines, les taux de survie à 5 ans pour les patients diagnostiqués en 1999-2005 sont de 100% pour le stade local ou le stade régional (envahissement ganglionnaire) contre 30,6% pour le stade métastatique¹⁴. En France, la survie nette à 5 ans des cancers incidents de la prostate déclarés en Ile-de-France à l'Assurance Maladie à partir des admissions en ALD pour tumeur maligne sur la période 1994-1999 est estimée à 100% pour le stade I¹⁵ 92% pour le stade II, 74% pour le stade III, et 60% au stade IV^{16,17}.

¹¹ INCa .Les cancers en France, Les Données, janvier 2014 [Accès 16 02 2015]

¹² Binder-Foucard F et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.

¹³ La survie nette est la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié

¹⁴ Horner MJ et al. SEER cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009

¹⁵ le stade I correspond aux cancers localisés, les stades suivants (II, III, IV) à des tumeurs de plus en plus invasives

En France, le poids sur la santé publique représenté par le cancer de la prostate est donc important (environ 380 000 DALY Zone Euro A, 2004). Malgré le plus faible nombre de patients diagnostiqués ou évoluant vers un stade métastatique, le poids sur la santé publique de la sous-population de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistants à la castration et susceptibles de recevoir XTANDI reste modéré en raison de la plus forte mortalité associée.

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

Au vu des résultats disponibles de l'essai de phase III versus placebo montrant une réduction statistiquement significative du risque de décès et du risque de progression radiologique avec l'enzalutamide, il est attendu un impact de l'enzalutamide qui peut être qualifié de faible sur la réduction de la mortalité et de modéré sur la réduction de la morbidité. L'impact sur la réduction de la mortalité est néanmoins difficile à apprécier compte tenu que la médiane de survie globale du groupe enzalutamide n'était pas atteinte lors de l'analyse intermédiaire du 16/09/2013, à l'issue de laquelle la levée de l'aveugle a été décidée. Lors de cette analyse, où le suivi médian des patients était d'environ 22 mois, le gain absolu en termes de survie globale était de 2,2 mois. En ce qui concerne la réduction de la morbidité, cette même analyse montrait un gain absolu en termes de survie sans progression radiologique de 14,3 mois.

Les données de qualité de vie disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'impact de l'enzalutamide sur la préservation de la qualité de vie. En effet, le délai médian avant dégradation de la qualité de vie selon le questionnaire FACT-P a été allongé dans le groupe enzalutamide par rapport au groupe placebo (11,3 mois vs 5,6 mois ; HR=0,63 IC_{95%} [0,54 ; 0,72], p<0,0001) mais aucune différence n'a été montrée sur la progression de la douleur selon le questionnaire BPI à 6 mois.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats présentés à la pratique clinique paraît acceptable. Enfin, le mode d'administration oral de ce médicament ainsi que son effet sur l'allongement du délai avant instauration d'une chimiothérapie cytotoxique (17,2 mois lors de l'analyse du 16/09/2013) et donc d'une hospitalisation, pourraient avoir un impact positif sur l'organisation des soins.

L'enzalutamide est donc susceptible d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, l'ensemble des données de santé publique présentées permettent de conclure à un impact modéré de l'enzalutamide sur la santé publique.

- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de première intention après échec de la castration lorsque la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par XTANDI est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Comme ZYTIGA (acétate d'abiratéronne) en association à la prednisone ou prednisolone, XTANDI (enzalutamide) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes d'efficacité et de tolérance dans le traitement des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

¹⁶ Observatoire Régional de santé d'Ile-de-France. Epidémiologie des cancers en Ile-de-France. Juin 2006

¹⁷ InCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Avril 2010

011.3 Population cible

La population cible de XTANDI est représentée par les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

L'estimation de la population cible de XTANDI dans cette extension d'indication peut ainsi être effectuée selon les étapes suivantes.

La population de patients atteints d'un cancer de la prostate au stade métastatique correspond à deux sous-groupes :

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

Patients diagnostiqués au stade métastatique :

Les dernières données publiées¹¹ indiquent qu'en France, l'incidence du cancer de la prostate a été, en 2009, de 53 500 nouveaux cas.

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

- 84% pour les stades localisés (n=44 940) ;
- 3% pour les stades localement avancés (n=1 605) ;
- 10% pour les stades métastatiques (n=5 350)

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 5 350 patients.

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

Chez ces patients, le pourcentage de progression vers un stade métastatique à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate (stade clinique T1 de la classification TNM), et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2)¹⁸. 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 9 000 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 ans¹⁹. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 640 patients.

Au total, le nombre de patients au stade métastatique est estimé à 15 000 patients par an (5 350 + 9 000 + 640).

Patients métastatiques résistants à la castration :

Les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate sont traités à 96% par hormonothérapie soit 19 250 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration²⁰, soit 6 910 patients métastatiques résistants à la castration.

¹⁸ Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire. 2008 ; 32 : 46-50

¹⁹ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14 : 493-499

²⁰ Avis de la CT sur JEVTANA 2011

Patients métastatiques résistants à la castration asymptomatiques ou peu symptomatiques :

Parmi les patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et naïfs de chimiothérapie, 78% des patients sont asymptomatiques ou peu symptomatiques²¹, soit 5 400 patients.

Estimation/conclusion

Sur ces bases, la population cible de XTANDI dans sa nouvelle indication est estimée à 5 400 patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication « traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► Conditionnements

Selon l'AMM, la posologie recommandée est de 4 capsules de 40 mg par jour ; un traitement d'un mois doit donc compter 120 capsules. Par conséquent, le conditionnement proposé (boîte de 112 capsules) n'est pas adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²¹ Etude KANTAR Health. Prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration par les urologues et les oncologues. Rapport d'étude. Octobre 2012