

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XTANDI (enzalutamide), inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes

Progrès thérapeutique mineur dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique, sans indication de chimiothérapie

L'essentiel

- ▶ XTANDI a désormais l'AMM dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de la 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 la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
- ▶ Il améliore la survie sans progression radiologique, la survie globale et le délai médian jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique.
- ▶ L'apport thérapeutique de XTANDI est mineur, du même ordre que celui de ZYTIGA dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avant traitement par docétaxel.

Indication préexistante

- XTANDI avait déjà l'AMM dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration en progression pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- Après échec d'un traitement par suppression androgénique (patients considérés comme résistant à la castration), 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 et lorsqu'une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée, ZYTIGA (acétate d'abiratéronne) constitue un traitement de première intention du cancer métastatique de la prostate. XTANDI a désormais l'AMM dans cette indication. Des données comparatives entre XTANDI et ZYTIGA, ne sont pas disponibles du fait de leur développement concomitant.
- 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. Il n'y a pas de donnée permettant d'établir l'utilisation séquentielle des 2 hormonothérapies, XTANDI et ZYTIGA, avant ou après traitement par docétaxel.

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

XTANDI est une alternative à ZYTIGA, administré 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 après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

Données cliniques

- Une étude randomisée a comparé, en double aveugle, l'efficacité et la tolérance de 160 mg/j d'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 devaient être peu

symptomatiques, c'est-à-dire avoir un score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle de 0 à 10.

- Les 1 717 patients randomisés (872 dans le groupe XTANDI et 845 dans le groupe placebo) avaient un âge médian de 71,5 ans et 35% étaient âgés de 75 ans ou plus. Environ deux tiers des patients (67%) étaient asymptomatiques.
- Deux co-critères principaux ont été définis : survie sans progression radiologique et survie globale. Compte tenu des résultats obtenus sur ces 2 co-critères principaux, l'étude a été arrêtée prématurément :
 - la médiane de survie sans progression radiologique 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;
 - lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole, la médiane de survie globale n'a été atteinte ni dans le groupe XTANDI (241 décès/ 872 patients) ni dans le groupe placebo (299 décès/ 845 patients). 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). Ces valeurs 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 la courte durée de suivi. De ce fait, une mise à jour de ces données est attendue.
- 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 grade ≥ 3 ont été rapportés chez 42,9% des patients du groupe XTANDI et chez 37,1% du groupe placebo.
- Les événements indésirables les plus fréquents avec XTANDI ont été une asthénie, des bouffées de chaleur, des céphalées et une hypertension artérielle.
- Dans l'ensemble, le profil de tolérance dans la population naïve de chimiothérapie a été semblable à celui observé chez les patients préalablement traités par docétaxel.

Conditions de prescriptions

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Prescription réservée aux spécialistes et services de cancérologie et d'oncologie médicale.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XTANDI est important dans l'extension d'indication de l'AMM.
- Comme ZYTIGA en association à la prednisone ou prednisolone, XTANDI 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.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et 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 4 mars 2015 (CT-13973)
disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** 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 »