

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
16 mai 2018***Date d'examen par la Commission : 18 avril 2018****acetate d'abiratéron*****ZYTIGA 250 mg, comprimé**

B/1 flacon de 120 comprimés (CIP : 34009 217 497 4 8)

ZYTIGA 500 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 300 762 7 9)

Laboratoire JANSSEN

Code ATC	L02BX03 (Endocrinothérapie, autres antagonistes hormonaux et agents apparentés)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) »

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

SMR	Important dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec la prednisone ou la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT).
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de l'association ZYTIGA + ADT par rapport à ADT seul dans une étude de phase III randomisée en double aveugle, - avec une amélioration de la survie globale cliniquement pertinente (pourcentage de patients en vie après 30,4 mois de suivi médian = 71,7% vs 60,6% ; HR = 0,621, IC95% : [0,509 ; 0,756]) - des données de qualité de vie suggérant une amélioration sous ZYTIGA + ADT par rapport à ADT seul (critère exploratoire), <p>la Commission considère que ZYTIGA en association à la suppression androgénique (ADT) apporte une ASMR modérée (ASMR III) par rapport à l'ADT seul, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec la prednisone ou la prednisolone.</p>
ISP	ZYTIGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ZYTIGA, en association avec la prednisolone ou la prednisone et l'ADT est un traitement de 1^{re} ligne du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque, nouvellement diagnostiqué.</p> <p>Conformément aux critères d'inclusion de l'étude LATITUDE, les patients considérés comme à « haut risque » sont ceux ayant au moins 2 des 3 facteurs pronostiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • score de Gleason ≥ 8 • présence de ≥ 3 lésions osseuses détectables par scintigraphie osseuse • présence de métastase viscérale mesurable par tomодensitométrie ou IRM (en accord avec les critères RECIST 1.1). <p>En l'absence de comparaison directe de ZYTIGA + ADT versus docétaxel + ADT, et prenant en compte les résultats de la comparaison indirecte, la place de ZYTIGA + ADT par rapport à docétaxel + ADT n'est pas connue.</p> <p>D'après avis d'experts, le choix entre ces deux stratégies doit se faire en fonction de l'état général des patients et du profil de tolérance des deux stratégies.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 05/09/2011 (procédure centralisée) Date de l'extension d'indication : 15/11/2017 (procédure centralisée) PGR (version 14.2) PSUR 10 déposé à l'EMA (du 28 avril 2016 au 27 avril 2017)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I, Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Renouvellement non restreint
Classification ATC	2017 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02B Antagonistes et agents apparentés L02BX Autres antagonistes d'hormone et agents apparentés L02BX03 Abiratérone

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ZYTIGA, comprimé de 250 et 500 mg, sur les listes des spécialités agréées à l'usage des collectivités et remboursables aux assurés sociaux dans l'extension d'indication : « en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».

ZYTIGA, acétate d'abiratérone, est un inhibiteur de l'enzyme 17 α -hydroxylase/C17,20-lyase (CYP17) nécessaire à la biosynthèse des androgènes au niveau des testicules, des glandes surrénales et des tissus tumoraux prostatiques.

ZYTIGA est déjà inscrit sur les listes des spécialités agréées à l'usage des collectivités et remboursables aux assurés sociaux, en association à la prednisone ou la prednisolone, dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC)

- chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. Dans son avis en date du 29/02/2012, la Commission avait attribué un SMR important et une ASMR modérée (de niveau III) dans cette indication.
- et 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. Dans son avis en date du 12/06/2013, la Commission avait attribué un SMR important et une ASMR mineure (de niveau IV) dans cette indication, confirmés par la réévaluation en date du 17/06/2015.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans :

- **le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT),**

- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (mCRPC) 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 (mCRPC) 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 1 000 mg en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture. La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratéronne [...] Les comprimés doivent être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins une heure après avoir pris les comprimés. Ceux-ci doivent être avalés en entier avec de l'eau. [...]

Dose de prednisone ou de prednisolone

Dans le mHSPC, ZYTIGA est utilisé en association avec 5 mg de prednisone ou de prednisolone par jour. [...] »

05 BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme, devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente 25 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. Il se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme bien que son incidence et sa mortalité connaissent une diminution depuis quelques années¹.

Trois types histologiques peuvent être différenciés : une forme prédominante, les adénocarcinomes, et deux formes rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes. Le pronostic et la stratégie thérapeutique dépendent du stade du cancer (localisé, localement avancé, avec extension ganglionnaire ou métastatique).²

Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (10 à 15% des cancers de la prostate) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses et lymphatiques. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 29%³.

La survie médiane du cancer métastatique hormono-sensible (mHSPC) varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, le score histopronostique de Gleason

¹ INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 30 mars 2018).

² AFU. Formation AFU : Chapitre 16 tumeur de la prostate. <http://www.urofrance.org/congres-et-formationen/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html> (consulté le 30 mars 2018).

³ American Cancer Society. Prostate cancer. Disponible en ligne : <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (consulté le 30 mars 2018)

caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, le volume tumoral, et la présence de métastases osseuses ou viscérales⁴.

La prise en charge en 1^{re} ligne métastatique de l'adénocarcinome hormono-sensible repose sur la suppression androgénique (ADT), en association au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie⁵. L'association ADT + docétaxel a en effet montré sa supériorité par rapport à l'ADT seul.

La suppression androgénique peut se faire soit par castration chimique : traitement hormonal bloquant la synthèse des androgènes (agonistes et antagonistes de la LH-RH +/- anti-androgènes), soit par castration chirurgicale : pulpectomie / orchidectomie⁶.

En conséquence, malgré les alternatives disponibles, il persiste dans cette indication, un besoin médical insuffisamment couvert pour de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients, souvent altérée par le profil de tolérance des hormonothérapies.

⁴ EPAR ZYTIGA. Disponible sur le site de l'EMA (consulté le 30 mars 2018) : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf

⁵ Recommandations de l'ASCO 2014 et de l'ESMO 2015. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate> (consulté le 30 mars 2018)

⁶ AFU. Traitement « hormonal » Suppression androgénique pour le cancer de la prostate. Disponible en ligne (consulté le 30 mars 2018) : <http://www.urofrance.org/nc/urologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/traitement-hormonal-suppression-androgenique-pour-le-cancer-de-la-prostate.html>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Le traitement standard de 1^{re} ligne au stade métastatique repose sur la suppression androgénique (ADT) par castration chirurgicale ou castration chimique (agoniste ou antagoniste de la LH-RH). Depuis 2014, l'ajout du docétaxel à l'ADT en 1^{re} ligne est préconisé, en dehors du cadre de son AMM, selon les recommandations chez les patients éligibles à une chimiothérapie⁵.

Un anti-androgène non stéroïdien (flutamide, nilutamide, bicalutamide) peut être associé à l'agoniste de la LH-RH sur une courte période afin de prévenir le pic de testostéronémie.

06.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/ non
Analogues de la LH-RH						
ZOLADEX (goséréline) <i>Astrazeneca</i>	non	Cancer de la prostate métastasé. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA)	Dernier RI : 07/09/16	Important	ASMR II dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé en 1999	oui
DECAPEPTYL (triptoréline) <i>Ipsen pharma</i>	non	Cancer de la prostate hormono-dépendant métastatique, ou cancer localement avancé seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie	Dernier RI : 16/03/16	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé en 2006	oui
GONAPEPTYL (triptoréline) <i>Ferring</i>	non	Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique	Dernier RI : 01/07/15	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison en 2001	oui
ENANTONE (leuproréline) <i>Takeda</i>	non	Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé. Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (3,75 mg et 11,25 mg). Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (30 mg)	Dernier RI : 22/07/15	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH en 2007	oui
ELIGARD (leuproréline) <i>Astellas Pharma</i>	non	Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la	Dernier RI : 22/06/16	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le cancer de la prostate à un stade avancé en 2007 et ASMR V dans la	oui

		prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant			prise en charge pour l'indication en association à la radiothérapie en 2015	
Antagoniste de la LH-RH						
FIRMAGON (dégarelix) <i>Ferring</i>	non	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant	Dernier RI : 04/02/15	Important	ASMR V dans la stratégie actuelle en 2009	oui
Anti-androgènes associés aux agonistes de la LH-RH						
CASODEX bicalutamide <i>AstraZeneca</i>	non	Cancer de la prostate métastaté, en association à une castration médicale ou chirurgicale	Dernier RI : 08/06/16	Important	ASMR IV en termes de réduction des effets indésirables par rapport aux anti-androgènes non stéroïdiens en 1997	oui
Flutamide génériques	non	Cancer de la prostate métastaté				oui
ANANDRON Nilutamide <i>Sanofi-Aventis</i>	non	Cancer de la prostate métastaté en co-prescription avec la castration chirurgicale ou chimique	Dernier RI : 15/05/13	Important		oui

*classe pharmaco-thérapeutique

Comparateur hors AMM : docétaxel TAXOTERE (Sanofi) et génériques (l'indication dans le cancer de la prostate métastatique n'étant validée qu'en cas d'hormono-résistance en association à la prednisone ou prednisolone)

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Castration chirurgicale

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau, le docétaxel et la castration chirurgicale sont tous cliniquement pertinents.

A noter que le docétaxel n'était pas un comparateur cliniquement pertinent à la date de réalisation de l'étude pivot de ZYTIGA dans cette extension d'indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Grande-Bretagne, Ecosse, Irlande, Italie, Pays-Bas, Pologne, Suède, Suisse	Evaluation en cours	En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour l'évaluation de ZYTIGA dans cette extension d'indication, le laboratoire a déposé :

- Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'association acétate d'abiratéronne + prednisone faible dose (AA-P) + suppression androgénique (ADT) versus ADT seul (étude LATITUDE) détaillée ci-dessous,
- Une étude académique multi-cohorte (étude STAMPEDE) : seules les données comparant l'association de l'abiratéronne + ADT vs ADT sont détaillées dans cet avis.

Par ailleurs, les résultats d'une méta-analyse ayant comparé de manière indirecte les associations ZYTIGA + ADT vs docétaxel + ADT sont cités.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude LATITUDE

8.1.1.1 Méthodologie

Référence	Etude LATITUDE ⁷
Type de l'étude	Etude de phase III de supériorité, randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo en ajout d'une suppression androgénique (ADT).
Objectif de l'étude	Démontrer la supériorité de l'association acétate d'abiratéronne + prednisone faible dose (AA-P) + ADT versus ADT seul, chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué (< 3 mois), hormono-sensible et présentant des facteurs de mauvais pronostic.
Déroulement de l'étude	Phase d'inclusion : entre le 12 février 2013 et le 11 décembre 2014. Suivi des patients prévu tous les 4 mois pendant 5 ans (60 mois) au maximum. Phase d'extension en ouvert (≤ 3 ans). Date de l'extraction de la base pour l'analyse principale : 31 octobre 2016.

⁷ Fizazi K et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 Jun 4.

Cadre et lieu de l'étude	236 centres en Europe (62,3%) dont 14 patients (1,2%) inclus en France, Asie, Australie, Nouvelle-Zélande, Afrique du Sud, Canada et Amérique latine.
Critères de sélection	<p><u>Principaux critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hommes \geq 18 ans ; - Cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué (diagnostic datant de < 3 mois précédent la randomisation) : adénocarcinome de la prostate histologiquement ou cytologiquement confirmé sans différenciation neuroendocrine ou d'histologie de petites cellules ; - Présence de métastases à distance documentées par scintigraphie osseuse ou de lésions métastatiques détectables par tomодensitométrie ou IRM ; - Présence d'au moins 2 des 3 facteurs pronostiques à haut risque suivants : <ul style="list-style-type: none"> • score de Gleason \geq 8⁸ • présence de \geq 3 lésions osseuses détectables par scintigraphie osseuse • présence de métastase viscérale mesurable par tomодensitométrie ou IRM (en accord avec les critères RECIST 1.1) ; - Score de performance (ECOG) de grades 0, 1 ou 2. <p><u>Principaux critères de non inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une dysfonction cardiaque, surrénalienne ou hépatique, d'un cancer autre qu'un cancer de la prostate ou d'un cancer de la peau non mélanome dans les 5 ans ou d'une anomalie de laboratoire ; - Présence d'une contre-indication à l'utilisation de prednisone ou requérant une utilisation \geq 5 mg/jour de prednisone ; - Carcinomes à petites cellules de la prostate ; - Présence de métastases cérébrales ; - Précédents traitements pharmacologiques, radiothérapie ou chirurgie préventive du cancer de la prostate métastatique sauf ADT \leq 3 mois ou 1 séance de radiothérapie ou traitement chirurgical.
Produits étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe AA-P</u> :</p> <p>1 000 mg d'acétate d'abiratéronne par jour en association à la prednisone (5 mg par jour), et à un traitement par suppression androgénique (agoniste de la LH-RH + anti-androgène) pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale ;</p> <p><u>Groupe placebo</u> :</p> <p>placebo d'acétate d'abiratéronne et de prednisone, associé à un traitement par suppression androgénique (agoniste de la LH-RH) pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.</p> <p>Le choix de l'agoniste LH-RH était fait à la discrétion de l'investigateur en respectant les posologies recommandées par leur AMM. Une castration chirurgicale était également possible.</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, retrait du consentement, toxicité inacceptable ou décès.</p>
Co-critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Survie sans progression radiologique (SSP)</u>, évaluée par les investigateurs définie comme le délai entre la randomisation et la progression radiologique de la maladie ou le décès du patient quelle qu'en soit la cause. La progression radiologique était définie soit par une progression de la maladie constatée sur les scintigraphies osseuses selon les critères PCWG2 (Prostate Cancer Working Group 2) modifiés soit par une progression de la maladie dans les tissus mous selon les critères RECIST version 1.1 (IRM ou tomодensitométrie). Une analyse de sensibilité par un comité radiologique indépendant sur un échantillon de 160 patients était prévue au protocole. - <u>Survie globale (SG)</u>, définie comme le délai entre la randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Délai jusqu'à initiation d'une chimiothérapie</u> défini comme le délai entre la randomisation et l'instauration d'une chimiothérapie pour le traitement du cancer de

⁸ Score histologique représentant la somme des 2 grades les plus représentés dans la tumeur, variant de 2 à 10 et caractérisant le degré de différenciation de la tumeur ; facteur pronostique essentiel à la prise en charge du cancer.

	<p>la prostate ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Délai jusqu'à initiation d'un traitement ultérieur du cancer</u> de la prostate défini comme le délai entre la randomisation et l'instauration d'un traitement ultérieur pour le traitement du cancer de la prostate ; - <u>Délai jusqu'à progression de la douleur</u> défini comme le délai entre la randomisation et la première observation d'une progression symptomatique de la douleur $\geq 30\%$ par rapport à l'inclusion selon le score de douleur BPI-SF (Brief Pain Inventory) et observée à 2 évaluations consécutives ≥ 4 semaines d'intervalle ; - <u>Délai jusqu'à la première survenue d'un évènement osseux</u> défini comme le délai entre la randomisation et la première observation d'un évènement osseux, tel que fracture, compression médullaire, radiation osseuse palliative ou chirurgie osseuse; - <u>Délai de progression du PSA</u> défini comme le délai entre la randomisation et la progression du PSA selon les critères du PCWG2.
Critères de jugement exploratoires principaux	- <u>Qualité de vie</u> mesurée par le patient avec un questionnaire spécifique de la maladie (FACT-P), un questionnaire de douleur (BPI-SF) et un questionnaire générique (EQ-5D-5L).
Méthode de randomisation	<p>Les critères de stratification à la randomisation étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> • présence de métastases viscérales (oui vs. non) ; • score de performance ECOG (score 0 ou 1 vs. 2).
Taille de l'échantillon	<p>Le nombre de sujet nécessaire a été calculé de façon à comparer la SSP et la SG entre les deux groupes. Il a été estimé que 565 évènements de PFS étaient nécessaires pour détecter un Hazard Ratio (HR) de 0,667 avec une puissance de 94% (correspondant à une médiane de PFS de 20 mois dans le groupe placebo versus 30 mois dans le groupe AA-P). Pour la SG, le protocole prévoyait l'inclusion de 1 200 patients et 852 évènements pour pouvoir détecter un HR de 0,81 avec une puissance de 85%, un risque alpha bilatéral de 4,9% et une durée de recrutement de 24 mois. Ce HR correspond à une médiane de SG de 33 mois dans le groupe placebo et de 40,75 mois dans le groupe AA-P.</p>
Analyses statistiques	<p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - pour l'efficacité: ITT - pour la tolérance : ITT modifiée (ITTm) correspondant à l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. <p><u>Méthode d'analyse des critères de jugement :</u></p> <p>Les analyse de survie (SSP, SG, délai jusqu'à initiation d'une chimiothérapie, délai jusqu'à initiation d'un traitement ultérieur du cancer, délai jusqu'à progression de la douleur, délai jusqu'à la première survenue d'un évènement osseux, délai de progression du PSA) ont été réalisées avec un test du logrank ajusté sur les facteurs de stratification. L'hypothèse de proportionnalité des risques (HR) a été analysée graphiquement. Un modèle de Cox pour estimer le HR a été utilisé comme analyse de sensibilité.</p> <p>Selon le protocole, l'analyse principale de la SSP devait avoir lieu après la survenue de 565 évènements. Aucune analyse intermédiaire n'était prévue sur ce critère de jugement. Deux analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues au protocole pour la SG :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la première analyse intermédiaire de l'OS était prévue au moment de l'analyse principale de la SSP et après la survenue d'environ 50% des décès (426 évènements) ; - la seconde analyse intermédiaire de la SG était prévue après la survenue d'environ 65% des décès (554 évènements) ; - Enfin, l'analyse finale de l'OS était prévue après la survenue de tous les décès (environ 852 décès) ; <p><u>Plusieurs méthodes ont été utilisées pour contrôler l'inflation du risque alfa due aux analyses multiples :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - le risque α a été partagé entre les deux co-critères de jugement principaux : 0,001 pour la SSP et 0,049 pour la SG ; - Le risque α pour la SG a été partagé entre les deux analyses intermédiaires et l'analyse finale (fonction Wang-Tsiatis du logiciel East avec un paramètre de 0,2). Les valeurs de p nominales pour conclure à la significativité sur ces trois analyses étaient respectivement 0,011, 0,018 et 0,038 (le seuil de significativité cumulé de l'analyse finale étant de 0,049). - Enfin, les critères secondaires de jugement ont été analysés avec un risque α bilatéral de 5% suivant une procédure de Benjamini-Hochberg

avec contrôle du risque α .

Analyse exploratoire des autres critères de jugement :

Les critères de jugement autres que ceux listés précédemment ont été analysés de façon exploratoire. Aucune procédure de contrôle du niveau α n'avait été planifiée. Les seuils de significativité sont fournis à titre indicatif.

8.1.1.2 Résultats

► Caractéristiques des patients

Au total, 1209 patients ont été randomisés dans cette étude dont 597 dans le groupe AA-P et 602 dans le groupe placebo. Dix patients issus d'un centre ont été exclus de la population ITT pour non-respect des bonnes pratiques cliniques.

Les déviations majeures au protocole ont concerné 14,7% des patients (n=88) du groupe AA-P et 10,6% des patients (n=63) du groupe placebo n'ayant pas reçu le bon traitement à la bonne dose ou ayant eu des erreurs de réduction ou d'arrêt de traitement.

Les caractéristiques des patients ont été comparables entre les deux groupes. L'âge médian à l'inclusion était de 67 ans, le délai médian entre le diagnostic initial et la 1^{re} dose de traitement était de 1,8 mois. La majorité des patients recevaient au moment des inclusions un traitement par suppression androgénique ; il s'agissait dans 75% des cas d'un analogue de LH-RH (associé à un anti-androgène dans 62% des cas) et d'une castration chirurgicale dans 12% des cas. Les patients avaient majoritairement l'association des 2 critères pronostiques à haut risque suivants : score de Gleason ≥ 8 et plus de 3 lésions osseuses (96% dans le groupe AA-P et 94,7% dans le groupe placebo). Les métastases osseuses étaient les plus représentées (97% des patients). Seuls 20% des patients avaient des métastases viscérales (pulmonaires, hépatiques et tissus mous) (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Essai LATITUDE – Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Groupe AA-P N = 597	Groupe placebo N = 602
<i>Age (années)</i>		
Moyenne (ET)	67,3 (8,48)	66,8 (8,72)
Médiane [min – max]	68,0 [38 – 89]	67,0 [33 – 92]
<i>Origine ethnique, n (%)</i>		
Caucasienne	409 (68,5)	423 (70,3)
Africaine ou afro-américaine	15 (2,5)	10 (1,7)
Asiatique	125 (20,9)	121 (20,1)
<i>Région géographique, n (%)</i>		
Europe de l'Est	214 (35,8)	217 (36,0)
Europe de l'Ouest	155 (26,0)	162 (26,9)
Asie	124 (20,8)	121 (20,1)
Reste du monde	104 (17,4)	102 (16,9)
<i>Durée entre le diagnostic et la 1^{re} dose de traitement (mois)</i>		
Moyenne (ET)	1,8 (0,73)	1,9 (0,75)
Médiane [min – max]	1,8 [0 – 3]	2,0 [0 – 4]
<i>Score de Gleason, n (%)</i>		
< 7	4 (0,7)	1 (0,2)
7	9 (1,5)	15 (2,5)
8	267 (44,7)	281 (46,7)
9	280 (46,9)	264 (43,9)
10	37 (6,2)	41 (6,8)
<i>Extension de la maladie, n (%)</i>	N = 596	N = 600
Os	580 (97,3)	585 (97,5)
Ganglions lymphatiques	283 (47,5)	287 (47,8)
Masse à la prostate	151 (25,3)	154 (25,7)

	Groupe AA-P N = 597	Groupe placebo N = 602
Poumon	73 (12,2)	72 (12,0)
Foie	32 (5,4)	30 (5,0)
Viscérale	18 (3,0)	13 (2,2)
Tissu mou	9 (1,5)	15 (2,5)
Autre	2 (0,3)	0
<i>Nombre de lésions osseuses lors de la sélection (IWRS), n (%)</i>		
0	6 (1,0)	7 (1,2)
1 – 2	5 (0,8)	10 (1,7)
3 – 10	202 (33,8)	208 (34,6)
11 – 20	109 (18,3)	97 (16,1)
≥ 20	275 (46,1)	280 (46,5)
<i>Patients à haut risque (IWRS), n (%)</i>		
Score de Gleason ≥ 8 + ≥ 3 lésions osseuses	573 (96,0)	569 (94,7)
Score de Gleason ≥ 8 + lésion viscérale mesurable	82 (13,7)	87 (14,5)
≥ 3 lésions osseuses + lésion viscérale mesurable	84 (14,1)	85 (14,1)
Score de Gleason ≥ 8 + ≥ 3 lésions osseuses + lésion viscérale mesurable	71 (11,9)	70 (11,6)
<i>Score de performance ECOG, n (%)</i>		
0	326 (54,6)	331 (55,0)
1	245 (41,0)	255 (42,4)
2	26 (4,4)	16 (2,7)
<i>PSA (ng/mL)</i>		
	N = 595	N = 600
Moyenne (ET)	263,24 (791,440)	201,67 (647,807)
Médiane [min – max]	25,43 [0,0 – 8 775,9]	23,05 [0,1 – 8 889,6]
<i>Nombre de patients ayant reçu un traitement antérieur, n (%)</i>		
Chirurgie	22 (3,7)	23 (3,8)
Radiothérapie	19 (3,2)	26 (4,3)
<i>Traitement hormonal</i>		
Analogue LH-RH	449 (75,2)	450 (74,8)
Orchidectomie	73 (12,2)	71 (11,8)
Anti-androgène	373 (62,5)	371 (61,6)
Autre	7 (1,2)	10 (1,7)
<i>Durée entre l'initiation d'un analogue LH-RH et la 1^{re} dose du traitement</i>		
	N = 445	N = 449
Moyenne (ET)	1,20 (0,722)	1,22 (0,736)
Médiane [min – max]	1,08 [0,1 – 3,0]	1,08 [0,1 – 3,5]

Les arrêts prématurés de traitement ont été plus nombreux dans le groupe placebo (81,4% vs 57%). Les raisons principales ont été la progression de la maladie (61,3% dans le groupe placebo vs 35% dans le groupe AA-P) et les événements indésirables (5,1% versus 8,2%).

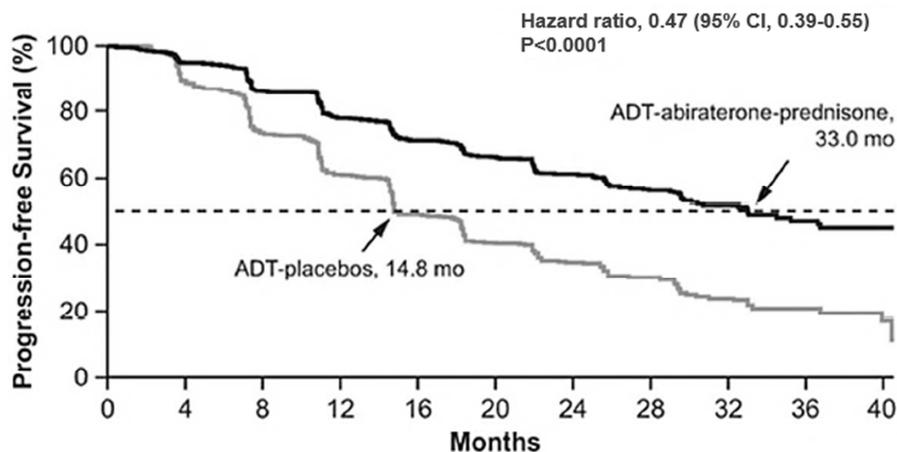
► Co-critères de jugement principaux :

Les résultats rapportés sont ceux issus de l'analyse principale de l'étude (extraction de la base le 31 octobre 2016 après un suivi médian de 30,4 mois).

- **Survie sans progression radiologique SSP évaluée par l'investigateur**

Lors de l'analyse principale, 40,0% des patients (239/597) du groupe AA-P et 58,8% des patients (354/602) du groupe placebo ont présenté une progression radiologique selon l'investigateur ou étaient décédés. La médiane de SSP a été de 33,0 mois (IC95% : [29,6; NA]) dans le groupe AA-P versus 14,8 mois (IC95% : [14,7; 18,3]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 18,2 mois (HR = 0,466, IC95% : [0,394; 0,550], p inférieur au p prédéfini de 0,001).

Figure 1 : Essai LATITUDE – Courbes de Kaplan-Meier de la SSP

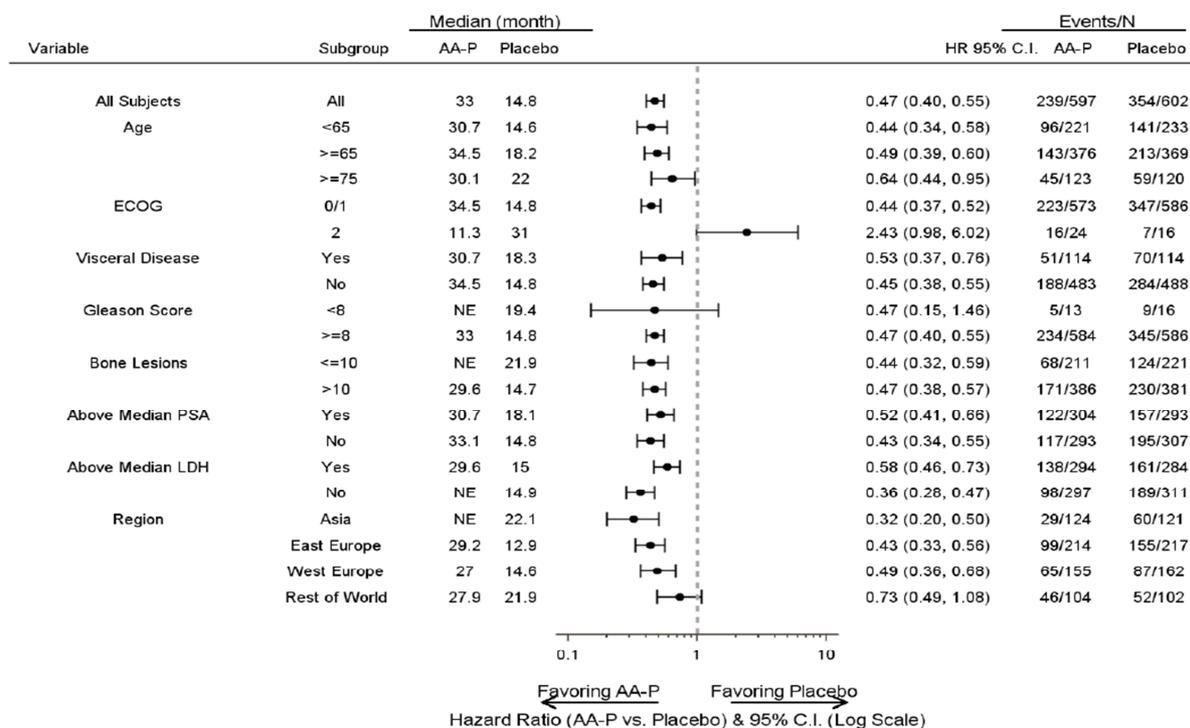


No. at Risk

ADT-abiraterone-prednisone	597	533	464	400	353	316	251	177	102	51	21
ADT-placebos	602	488	367	289	214	168	127	81	41	17	7

Des analyses exploratoires en sous-groupe ont été réalisées sur l'âge, le statut de performance, le score de Gleason, le nombre de lésions osseuses, la présence de métastases viscérales, la valeur du PSA à l'inclusion, la valeur de LDH et la région géographique notamment. Leurs résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale, à l'exception du sous-groupe des patients présentant un score ECOG = 2 et du score de Gleason < 8. Ces résultats sont à interpréter au regard des faibles effectifs de ces sous-groupes (cf. figure 2).

Figure 2 : Essai LATITUDE – Analyse de la SSP en sous-groupes



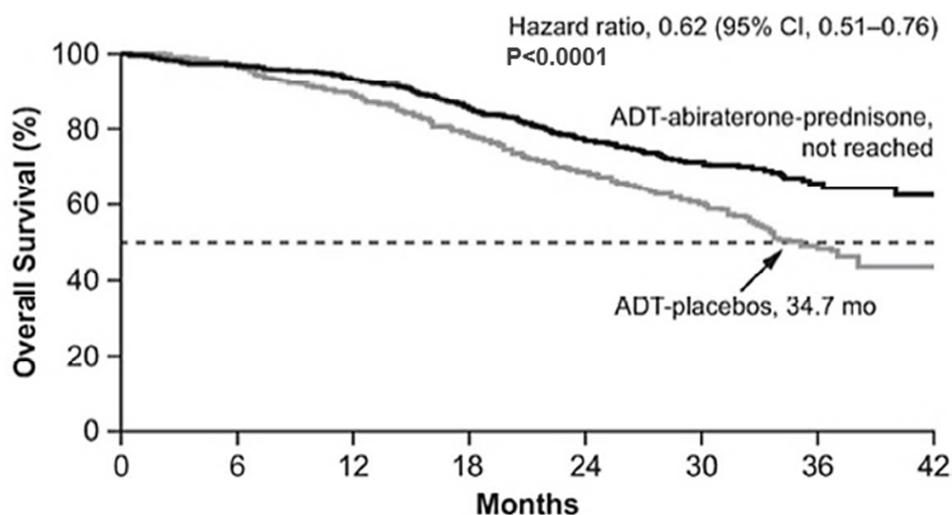
• **Survie globale SG :**

Ces résultats correspondent à ceux de la 1^{re} analyse intermédiaire réalisée de manière concomitante à l'analyse principale de la SSP, après un suivi médian de 30,4 mois.

A cette date, plus de patients du groupe placebo que du groupe AA-P étaient décédés : 39,4% (237/602) versus 28,3% (169/597). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le

groupe AA-P et a été de 34,7 mois (IC95% : [33,1; NA]) dans le groupe placebo, HR = 0,621, IC95% : [0,509 ; 0,756], p < p défini de 0,011.

Figure 3 : Essai LATITUDE – Courbes de Kaplan-Meier de la SG

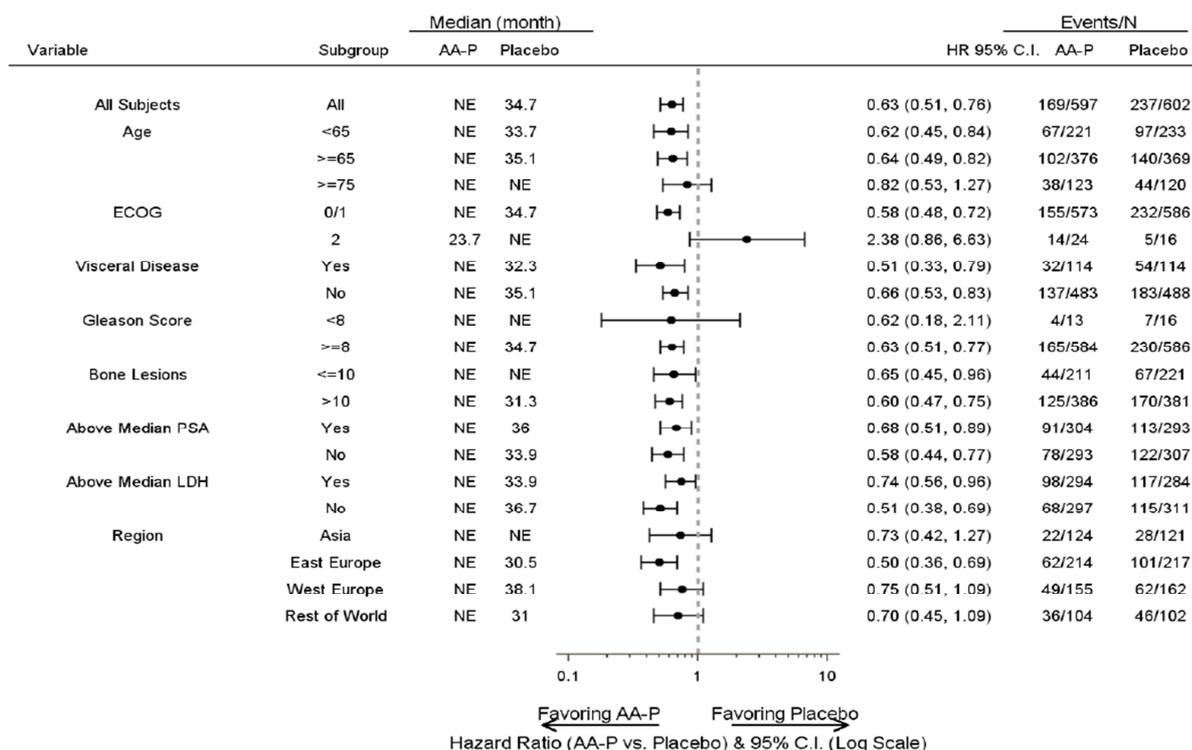


No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36	42
ADT-abiraterone-prednisone	597	565	529	479	388	233	93	9
ADT-placebos	602	564	504	432	332	172	57	2

Des analyses exploratoires en sous-groupes ont été réalisées sur l'âge, le statut de performance, le score de Gleason, le nombre de lésions osseuses, la présence de métastases viscérales, la valeur du PSA à l'inclusion, la valeur de LDH et la région géographique notamment. Leurs résultats sont cohérents avec ceux de l'analyse principale, à l'exception du sous-groupe des patients présentant un score ECOG = 2 et du score de Gleason < 8. Ces résultats sont à interpréter au regard des faibles effectifs de ces sous-groupes (cf. figure 4).

Figure 4 : Essai LATITUDE – Analyse de la SG en sous-groupes



La supériorité de l'abiratérone + prednisone versus placebo en association à l'ADT ayant été démontrée sur la SG, l'aveugle a été levé le 12 janvier 2017 conformément au protocole. Les résultats de cette analyse intermédiaire sont considérés comme les résultats principaux de la survie globale.

A titre informatif, les résultats de la 2^e analyse intermédiaire réalisée le 2 octobre 2017 sur la SG ont été fournis par le laboratoire, après un suivi médian de 41,4 mois. A cette date, 38,5% des patients (230/597) du groupe AA-P et 50,7% des patients (305/602) du groupe placebo étaient décédés, soit un total de 535 décès. Parmi les 70/602 patients en cours de traitement à cette date dans le groupe placebo, 60 ont reçu en ouvert un traitement à base d'AA-P. La durée médiane d'exposition chez ces patients a été de 2,2 mois. La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe AA-P versus 36,7 mois dans le groupe placebo, HR = 0,638, IC95% : [0,538 ; 0,758], p < p défini de 0,018. Ces résultats confirment ceux de la 1^{re} analyse intermédiaire.

► Critères de jugement secondaires :

La supériorité de l'APP versus placebo a également été démontrée sur les critères secondaires de jugement (procédure avec contrôle du risque α) :

- Délai jusqu'à initiation d'une chimiothérapie : la médiane n'a pas été atteinte dans le groupe AA-P et a été de 38,9 mois dans le groupe placebo, HR=0,443 ; IC95% [0,349 ; 0,561], p < 0,0001
- Délai jusqu'à initiation d'un traitement ultérieur du cancer de la prostate : la médiane n'a pas été atteinte dans le groupe AA-P et a été de 21,6 mois dans le groupe placebo, HR=0,415 ; IC95% [0,346 ; 0,497], p < 0,0001
- Délai jusqu'à progression de la douleur : la médiane n'a pas été atteinte dans le groupe AA-P et a été de 16,6 mois dans le groupe placebo, HR=0,695 ; IC95% [0,583 ; 0,829], p < 0,0001
- Délai jusqu'à la première survenue d'un évènement osseux : la médiane n'a pas été atteinte dans aucun des groupes, HR=0,703 ; IC95% [0,539 ; 0,916], p < 0,0086
- Délai de progression du PSA : la médiane a été de 33,2 mois dans le groupe AA-P et 7,4 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 25,8 mois, HR=0,299 ; IC95% [0,255 ; 0,352], p < 0,0001

► Traitements ultérieurs

A titre informatif, plus de patients du groupe placebo (53,3%) que du groupe AA-P (32%) ont reçu un traitement ultérieur après progression de la maladie. Les plus fréquents étaient le docétaxel (31,1% vs 17,8%), le bicalutamide (14,0% vs 7,7%), l'enzalutamide (12,6% vs 5,0%) et l'acétate d'abiratérone (8,6% vs 1,7%).

► Qualité de vie :

Les échelles de qualité de vie utilisées ont été : BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form : évaluation de la douleur), FACT-P (Functionnal Assessment of Cancer Therapy : échelle spécifique validée dans le cancer de la prostate allant de 0 à 156), BFI (Brief Fatigue Inventory : évaluation de la fatigue et de l'état général) et EQ-5D-5L (échelle générique de qualité de vie).

Les résultats des questionnaires cliniques (FACT-P, BPI-SF et BFI) sont présentés ci-dessous. En raison du caractère exploratoire de ces analyses et du nombre important de données manquantes (environ 50 à 70% des questionnaires remplis selon le groupe à partir du cycle n°17 alors que des analyses en ITT étaient prévues), ces résultats sont à interpréter avec précaution.

- FACT-P

Le temps médian jusqu'à dégradation de la qualité de vie analysée par le questionnaire spécifique FACT-P a été plus long dans le groupe AA-P (12,9 mois) que dans le groupe placebo (8,3 mois), HR=0,853 ; IC95% : [0,736 ; 0,989]. L'analyse des variations du score FACT-P depuis l'inclusion a également été en faveur du groupe AA-P à partir du cycle n°5.

- **BPI-SF**

Le temps médian jusqu'à progression de la douleur interférant avec la vie quotidienne a été plus long dans le groupe AA-P (médiane non atteinte) que dans le groupe placebo (18,4 mois), HR=0,671 ; IC95% : [0,561 ; 0,803]. En revanche aucune différence sur le temps médian jusqu'à progression de la douleur d'intensité moyenne n'a été observée (HR=0,896 ; IC95% : [0,691 ; 1,162]). L'analyse des variations des scores BPI depuis l'inclusion a également été en faveur du groupe AA-P à partir du cycle n°2.

- **BFI**

Le temps médian jusqu'à progression de la fatigue intense et jusqu'à progression de la fatigue interférant avec les activités quotidiennes a été plus long dans le groupe AA-P (médianes non atteintes) que dans le groupe placebo (médianes non atteintes), HR=0,652 ; IC95% : [0,527 ; 0,805] et HR=0,594 ; IC95% : [0,470 ; 0,750] respectivement. L'analyse des variations des scores BFI depuis l'inclusion a également été en faveur du groupe AA-P à partir du cycle n°5.

8.1.2 Etude STAMPEDE⁹

Il s'agit d'une étude académique de phase III toujours en cours de réalisation au Royaume-Uni et en Suisse, randomisée, en ouvert de type multi-cohorte, dont l'objectif est d'évaluer la supériorité de l'association de nouveaux traitements (docétaxel, acide zolédronique ou les deux) au traitement standard actuel par suppression androgénique conventionnel (ADT) dans le cancer de la prostate. Les résultats présentés concernent la comparaison de l'association abiratérone + prednisolone + ADT (bras G) versus l'ADT seul (bras A).

Les patients inclus entre 2011 et 2014 avaient un cancer de la prostate métastatique nouvellement diagnostiqué ou localement avancé à haut risque (haut risque défini par la présence de 2 critères parmi les 3 suivants : score de Gleason \geq 8, taux de PSA \geq 40 ng/mL, stade tumoral T3 ou T4) ou une maladie précédemment traitée par une chirurgie totale ou radiothérapie et en rechute avec des facteurs pronostique à haut risque.

Cette étude suggère la supériorité de l'association de l'acétate d'abiratérone, prednisolone, ADT par rapport à l'ADT seul en termes de survie globale (critère de jugement principal) avec un HR = 0,61, IC95% : [0,49 ; 0,75].

Cette étude n'ayant pas été réalisée dans les conditions de l'AMM (définition des patients à haut risque différente – non restriction aux adénocarcinomes métastatiques nouvellement diagnostiqués), ces résultats ne peuvent être retenus que comme exploratoires pour documenter l'efficacité et la tolérance de ZYTIGA dans cette extension d'indication.

8.1.3 Comparaison indirecte

Des données issues d'une méta-analyse dont l'objectif était de comparer de façon indirecte l'association docétaxel/ADT versus abiratérone/ADT ont été identifiées dans la littérature¹⁰. Cette méta-analyse en réseau a inclus 4 essais cliniques de phase III :

⁹ James ND et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163-77.

¹⁰ Wallis C.J.D, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol* 2017. Disponible en ligne : <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.002> (consulté le 19/04/18)

- l'étude GETUG-AFU 15¹¹ et l'étude CHAARTED¹² ayant comparé l'association docétaxel/ADT versus ADT seul chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique ;
- l'étude multi-cohorte STAMPEDE⁹, détaillée ci-dessus, ayant comparé d'une part l'association docétaxel/ADT versus ADT seul et d'autre part l'association abiratérone/ADT versus ADT seul chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique ou localement avancé avec des facteurs pronostiques de haut risque ;
- et l'étude LATITUDE⁷, détaillée ci-dessus, ayant comparé l'association abiratérone/ADT versus ADT seul chez des patients avec un cancer de la prostate d'emblée métastatique à haut risque.

Les résultats de cette méta-analyse par comparaison indirecte suggèrent l'absence de différence significative en termes de survie globale entre ZYTIGA + ADT et docétaxel + ADT (HR = 0,84 ; IC95% : [0,67 ; 1,06]). En raison de l'hétérogénéité des populations incluses dans cette méta-analyse ne correspondant pas strictement à la population de l'AMM de ZYTIGA, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues de l'étude de phase III LATITUDE

A la date du 31 octobre 2016, la durée médiane d'exposition au traitement a été de 24 mois dans le groupe AA-P et de 14 mois dans le groupe placebo. La population de tolérance est identique à la population ITT (1199 patients).

Les effets indésirables liés au traitement ont été plus nombreux dans le groupe AA-P (56,3%) que dans le groupe placebo (44,7%). Il s'agissait principalement d'hypertension (18,4% vs 11,5%), d'hypokaliémie (13,9% versus 2,5%), d'augmentation des transaminases (11% vs 8,5%), d'affections gastro-intestinales (8,7% vs 6,8%), de bouffées de chaleurs (6,9% vs 6,3%), d'hyperglycémie (5,5% vs 6,5%) et de fatigue (6,4% vs 5,5%).

Tableau 2 : Essai LATITUDE – Résumé des EI

	Groupe AA-P N = 597	Groupe placebo N = 602
Patient ayant rapporté des EI, n (%)	558 (93,5)	557 (92,5)
Lié au traitement	336 (56,3)	269 (44,7)
Patient ayant rapporté des EI de grade 3 ou 4, n (%)	374 (62,6)	287 (47,7)
Lié au traitement	162 (27,1)	67 (11,1)
Patient ayant rapporté des EIG, n (%)	165 (27,6)	146 (24,3)
Lié au traitement	29 (4,9)	12 (2,0)
Grade 3 – 4	142 (23,8)	116 (19,3)
Patient ayant arrêté le traitement en raison d'EI, n (%)	73 (12,2)	61 (10,1)
Lié au traitement	21 (3,5)	11 (1,8)
Patient ayant rapporté des EI menant au décès, n (%)	28 (4,7)	24 (4,0)
Lié au traitement	3 (0,5)	3 (0,5)
Décès dans les 30 jours suivants la dernière dose, n (%)	40 (6,7)	37 (6,1)
Événement indésirable (relié ou non relié)	27 (4,5)	20 (3,3)
Décès dû au cancer de la prostate	11 (1,8)	16 (2,7)
Causes naturelles	1 (0,2)	0
Inconnu	1 (0,2)	1 (0,2)

¹¹ Gravis G, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149-58.

¹² Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 737-46.

Parmi les EI liés au traitement de grades 3-4 également plus nombreux dans le groupe AA-P (27,1%) que dans le groupe placebo (11,1%), on retrouve les effets liés à un excès de minéralocorticoïdes : hypertension (9,2% versus 4,8%), hypokaliémie (7,4% versus 0,8%), hyperglycémie (1,8% versus 1,3%), des troubles hépatiques (7,8% d'augmentation des ALAT/ASAT versus 2,0%) ainsi que des affections cardiaques (1,3% versus 0,3%).

L'incidence des hypertensions de grade 3 a été supérieure à celle observée dans les études cliniques précédentes avec l'abiratérone, sans séquelle grave associée.

Les EI ont été la cause d'arrêt de traitement chez 12,2% des patients dans le groupe AA-P et 10,1% des patients du groupe placebo, dont respectivement 3,5% et 1,8% étaient liés au traitement. Il s'agissait principalement de compression médullaire et de douleur osseuse.

8.2.2 Données issues du RCP

D'après le RCP, les événements indésirables les plus fréquents ($\geq 1/10$) lors d'un traitement par acétate d'abiratérone sont : œdème périphérique, hypokaliémie, hypertension artérielle, infection du tractus urinaire, augmentation des ALAT/ASAT. Les autres effets indésirables importants incluent des affections cardiaques, une hépatotoxicité, des fractures et l'alvéolite allergique.

Depuis le précédent avis de la Commission le 22 mars 2017, le RCP de ZYTIGA a été mis à jour et notamment la rubrique 4.8 : « Effets indésirables » :

- Ajout de l'augmentation des ALAT/ASAT parmi les effets observés chez $\geq 10\%$ des patients ; modification de la fréquence : « très fréquent »,
- Ajout des cas de rétention hydrique (œdème périphérique) de grade 3 et 4,
- Augmentation de la fréquence de l'hypertension et de l'hypokaliémie dans la population hormono-sensible,
- Parmi les EI de grade 3, augmentation de la fréquence des hypokaliémies (5%) ; augmentation des ALAT/ASAT (4%), hypertension artérielle (6%),
- Parmi les EI de grade 4 $< 1\%$, ajout d'une augmentation des ALAT/ASAT, d'une hypokaliémie et d'une fibrillation auriculaire.

8.2.3 Données issues du PGR

La version en vigueur du PGR est la version 14.2. En l'absence de nouveau risque important ou potentiel identifié, aucune action additionnelle de minimisation du risque n'a été ajoutée.

Risques importants identifiés	Hépatotoxicité Troubles cardiaques, Ostéoporose et fractures d'origine ostéoporotique, Rhabdomyolyse / myopathie, Alvéolite allergique, Exposition augmentée avec la prise de nourriture.
Risques importants potentiels	Anémie Cataracte Interactions médicamenteuses (CYP2D6)
Informations manquantes	Utilisation chez les patients ayant une hépatite active ou symptomatique Utilisation chez les patients avec une atteinte hépatique modérée ou sévère et chez les patients ayant une maladie hépatique chronique Utilisation chez les patients avec une atteinte rénale sévère Utilisation chez les patients ayant une maladie cardiaque, telle qu'un infarctus du myocarde, un évènement thrombotique artériel datant de moins de 6 mois, un angor sévère ou instable ou une insuffisance cardiaque de stade III ou IV selon la classification NYHA avec une mesure de la fraction d'éjection systolique de moins de 50%

08.3 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de l'acétate d'abiratérone dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque¹³ nouvellement diagnostiqué sont principalement issues de l'étude pivot LATITUDE de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) en association à la prednisone et à un traitement de suppression androgénique hormonal par analogue de LHRH ou chirurgical (groupe AA-P + ADT) versus un traitement de suppression androgénique seul (groupe ADT).

Au moment des inclusions, le traitement standard de 1^{re} ligne des patients atteint d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible était la suppression androgénique. Depuis, l'association docétaxel + ADT qui a démontré sa supériorité versus ADT seul en termes de survie globale chez des patients en 1^{re} ligne métastatique éligible à une chimiothérapie^{9,12}, est devenu le standard de prise en charge à ce stade de la maladie.

Un total de 1 199 patients a été randomisé (597 patients dans le groupe AA-P + ADT et 602 patients dans le groupe ADT seul). L'âge médian à l'inclusion était 67 ans. La majorité des patients recevaient au moment des inclusions un traitement par suppression androgénique ; il s'agissait dans 75% des cas d'un analogue de LH-RH (associé à un anti-androgène dans 62% des cas) et d'une castration chirurgicale dans 12% des cas. Les patients avaient majoritairement l'association des 2 critères pronostiques à haut risque suivants : score de Gleason ≥ 8 et plus de 3 lésions osseuses (96% dans le groupe AA-P + ADT et 94,7% dans le groupe ADT seul).

Après un suivi médian de 30,4 mois, l'association AA-P + ADT a démontré sa supériorité par rapport à l'ADT seul sur les deux co-critères de jugement principaux : la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG). Ainsi, la médiane de SSP a été de 33,0 mois (IC95% : [29,6; NA]) dans le groupe AA-P + ADT versus 14,8 mois (IC95% : [14,7; 18,3]) dans le groupe ADT seul, soit un gain absolu de 18,2 mois (HR = 0,466, IC95% : [0,394; 0,550], $p < 0,0001$). La médiane de la survie globale lors de la 1^{re} analyse intermédiaire (concomitante à l'analyse de la SSP) n'a pas été atteinte dans le groupe AA-P + ADT et a été de 34,7 mois (IC95% : [33,1; NA]) dans le groupe ADT (HR = 0,621, IC95% : [0,509 ; 0,756], $p < 0,0001$).

Compte tenu des résultats de cette 1^{re} analyse intermédiaire, l'aveugle a été levé le 12 janvier 2017 et les résultats sont considérés comme les résultats principaux sur ce critère. A titre informatif, les résultats de la 2^e analyse intermédiaire réalisée le 2 octobre 2017 sur la SG ont été fournis par le laboratoire, après un suivi médian de 41,4 mois et confirment les résultats de la 1^{re} analyse en faveur de la supériorité de l'association AA-P + ADT. La médiane de SG n'a pas été atteinte dans le groupe AA-P + ADT versus 36,7 mois dans le groupe ADT, HR = 0,638, IC95% : [0,538 ; 0,758], $p < p$ défini de 0,018.

Les données de qualité de vie, bien qu'exploratoires et comportant un nombre important de données manquantes, sont globalement en faveur de la supériorité de l'association AA-P + ADT vs ADT seul en termes de délai jusqu'à dégradation de la qualité de vie (questionnaire spécifique FACT-P), de la douleur interférant avec la vie quotidienne (questionnaire BPI-SFI) et de la fatigue (questionnaire BFI).

Une méta-analyse en réseau par comparaison indirecte a suggéré l'absence de différence significative en termes de survie globale entre l'association ZYTIGA + prednisone ou prednisolone + ADT et l'association docétaxel + ADT (comparateur cliniquement pertinent). Toutefois, les limites méthodologiques de cette comparaison indirecte (cf. paragraphe 8.1.3) ne permettent pas d'établir

¹³ Haut risque défini par la présence de 2 critères parmi les 3 suivants : un score de Gleason ≥ 8 de mauvais pronostic, la présence d'au moins 3 métastases osseuses et de métastase viscérale.

la place de l'association ZYTIGA + prednisone ou prednisolone + ADT par rapport à l'association docétaxel + ADT. D'autres données comparatives de meilleure qualité méthodologique seront nécessaires pour préciser la stratégie thérapeutique optimale.

Concernant le profil de tolérance, plus d'événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 liés au traitement (27,1% vs 11,1%), d'EI graves liés au traitement (4,9% versus 2,0%) et d'EI ayant entraîné l'arrêt du traitement (12,2% vs 10,1%) ont été observés dans le groupe AA-P + ADT. Les principaux effets de grades 3-4 ont été les effets liés à un excès de minéralocorticoïdes : hypertension (9,2% vs 4,8%), hypokaliémie (7,4% vs 0,8%), hyperglycémie (1,8% vs 1,3%), les troubles hépatiques (7,8% d'augmentation des ALAT/ASAT vs 2,0%) et les affections cardiaques (1,3% vs 0,3%). Le profil de tolérance de ZYTIGA dans cette nouvelle indication est cohérent avec celui observé dans les autres indications.

Les risques importants identifiés au PGR restent : hépatotoxicité, troubles cardiaques, ostéoporose et fractures, rhabdomyolyse et myopathie, alvéolite allergique, exposition augmentée avec la prise de nourriture.

Compte tenu des données disponibles, démontrant un gain en termes de SSP et de SG en faveur de la supériorité de l'association ZYTIGA + ADT versus ADT seul, il est attendu de ZYTIGA un impact sur la morbi-mortalité dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association à la prednisone. Prenant en compte l'absence d'impact sur l'organisation de soins, et l'absence de donnée robuste sur la qualité de vie, il n'est pas attendu d'impact de ZYTIGA sur le parcours de soins et/ou de vie des patients.

08.4 Programme d'études

- **Etude CAMERRA** : cancer métastatique de la prostate résistant à la castration : populations cibles et évolution du parcours de soins entre 2012 et 2014 (données du SNIIRAM et du PMSI).
- **Registre européen** (NCT02236637) multicentrique, observationnel, prospectif, afin de documenter les caractéristiques des patients présentant un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et leur prise en charge (résultats finaux attendus en 2018).
- **Etude AQUARIUS** (NCT02813408) prospective, multicentrique, observationnelle, évaluant l'impact de l'acétate d'abiratérone et de l'enzalutamide sur la qualité de vie, les « Patients-Reported Outcomes » et les ressources médicales utilisées chez les patients mCRPC.
- **Etude de phase III** (NCT02257736) associant l'acétate d'abiratérone à l'apalutamide chez les patients présentant un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (résultats attendus en décembre 2018). Cette étude est susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible nouvellement diagnostiqué repose en 1^{re} ligne sur la suppression androgénique par hormonothérapie (agoniste ou antagoniste LH-RH) ou castration chirurgicale. En cas d'utilisation d'un agoniste de la LH-RH, un anti-androgène non stéroïdien est souvent associé en début de traitement pour limiter l'effet « flare up » de l'agoniste, et dans de rares cas l'anti-androgène peut être maintenu pour un blocage complet.

L'association docétaxel + ADT a montré sa supériorité par rapport à l'ADT seul en termes de survie globale et de survie sans progression^{9,12}. Cette association hors-AMM est désormais recommandée et utilisée en pratique clinique chez les patients métastatiques hormono-sensibles pour lesquels une chimiothérapie est indiquée⁵.

Place de ZYTIGA dans la stratégie thérapeutique :

ZYTIGA, en association avec la prednisolone ou la prednisone et l'ADT est un traitement de 1^{re} ligne du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque, nouvellement diagnostiqué.

Conformément aux critères d'inclusion de l'étude LATITUDE, les patients considérés comme à « haut risque » sont ceux ayant au moins 2 des 3 facteurs pronostiques suivants :

- score de Gleason ≥ 8
- présence de ≥ 3 lésions osseuses détectables par scintigraphie osseuse
- présence de métastase viscérale mesurable par tomодensitométrie ou IRM (en accord avec les critères RECIST 1.1).

En l'absence de comparaison directe de ZYTIGA + ADT versus docétaxel + ADT, et prenant en compte les résultats de la comparaison indirecte¹⁰, la place de ZYTIGA + ADT par rapport à docétaxel + ADT n'est pas connue.

D'après avis d'experts, le choix entre ces deux stratégies doit se faire en fonction de l'état général des patients et du profil de tolérance des deux stratégies.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque est une maladie qui engage le pronostic vital ;
- ▶ ZYTIGA en association avec la prednisone ou la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT) est un traitement à visée curative ;
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de ZYTIGA, en association avec la prednisone ou la prednisolone et ADT est important ;
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses ;
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{re} ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du cancer de la prostate d'emblée métastatique à haut risque et de son incidence estimée à 2 500 patients par an,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles,
- de l'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité de ZYTIGA en association avec la prednisone ou la prednisolone et ADT par rapport à l'ADT seul,
- mais de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie des patients, ZYTIGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZYTIGA est important dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec la prednisone ou la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT).

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la supériorité de l'association ZYTIGA + ADT par rapport à ADT seul dans une étude de phase III randomisée en double aveugle,
- avec une amélioration de la survie globale cliniquement pertinente (pourcentage de patients en vie après 30,4 mois de suivi médian = 71,7% vs 60,6% ; HR = 0,621, IC95% : [0,509 ; 0,756])
- des données de qualité de vie suggérant une amélioration sous ZYTIGA + ADT par rapport à ADT seul (critère exploratoire),

la Commission considère que ZYTIGA en association à la suppression androgénique (ADT) apporte une ASMR modérée (ASMR III) par rapport à l'ADT seul, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec la prednisone ou la prednisolone.

010.3 Population cible

La population cible de ZYTIGA est celle des patients ayant un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique, hormono-sensible et à haut risque (telle que définie dans l'AMM de ZYTIGA).

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée en 2013 à 48 427 nouveaux cas par an¹⁴, affichant une diminution du taux d'incidence entre 2005 et 2009 de -6% par an en moyenne. Les données de prévalence ne sont pas disponibles.

Selon une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS)¹⁵ sur un échantillon de 2181 personnes ayant un cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 85% pour les stades localisés (T1 ou T2),
- 3% pour les stades localement avancés (T3 ou T4),
- 10% pour les stades métastatiques d'emblée.

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

Dans l'étude pivot ayant conduit à l'AMM de ZYTIGA, les patients à haut risque de progression étaient définis comme remplissant deux critères parmi les trois suivants : un score de Gleason ≥ 8 , la présence de métastases viscérales et ≥ 3 lésions osseuses. Selon avis d'expert, ces patients représentent la moitié des patients métastatiques d'emblée, soit 2 500 patients par an.

Au total, la population cible de ZYTIGA dans cette extension d'indication est au maximum de 2 500 patients par an.

¹⁴ INCA. Le cancer de la prostate (mis à jour le 17/01/2018). Disponible sur le site : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 3 avril 2018).

¹⁵ OPEPS : Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate 2009. Disponible sur le site http://www.atoute.org/n/IMG/pdf/opeps_prostate_rapport_debre.pdf (consulté le 3 avril 2018)

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'indication « **traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec la prednisone ou la prednisolone et un traitement par suppression androgénique (ADT)** » et aux posologies de l'AMM.

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

► **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.