

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
12 juin 2019

Date d'examen par la Commission : 22 mai 2019

apalutamide

ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé
B/120 (CIP : 34009 301 672 6 7)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L02BB05 (Anti-androgène)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. »

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

SMR	Important en association à l'ADT dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) ≤ 10 mois.
ASMR	Compte-tenu : - de la démonstration de la supériorité de ERLEADA par rapport au placebo, tous deux en association à la suppression androgénique (ADT), en termes de délai de survie sans métastase (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet supplémentaire importante correspondant à un gain absolu de 24,3 mois, après un suivi médian de 20,3 mois, - de la supériorité démontrée en termes de survie sans progression et de délai jusqu'à progression symptomatique (critères de jugements secondaires hiérarchisés), - de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère de jugement secondaire hiérarchisé, compte-tenu du nombre limité d'événements à ce stade de la maladie (HR = 0,70 [0,47 ; 1,04]), - du profil de tolérance de ERLEADA en association à l'ADT par rapport à l'association placebo plus ADT avec respectivement 45 % et 34 % d'événements indésirables de grades ≥ 3 et 1,2 % (n=10) versus 0,3 % (n=1) de décès au regard des durées médiane de traitement respectives de 16,9 et 11,2 mois dans les deux groupes, la Commission considère que ERLEADA en association à l'ADT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) comme XTANDI dans la stratégie de traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.
ISP	ERLEADA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Considérant les résultats de l'étude SPARTAN, ERLEADA en association à l'ADT est un traitement de première intention chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) ≤ 10 mois. Aucune donnée ne permet de positionner les deux anti-androgènes ERLEADA et XTANDI l'un par rapport à l'autre dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement. La Commission rappelle que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère (angor instable ou sévère, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque symptomatique, événement thrombo-embolique veineux ou artériel, arythmie ventriculaire) et les patients présentant des antécédents de convulsions ou de maladie exposant à un risque de convulsion (AVC récent, malformation artério-veineuse cérébrale, schwannome, méningiome ou autre atteinte du SNC ou méningée) n'étaient pas inclus par le protocole de l'étude SPARTAN et que par conséquent aucune donnée clinique n'est disponible dans ces populations (cf. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP). De même, la Commission souligne que les données de tolérance de l'étude SPARTAN ont été rapportées à l'issue d'un suivi médian de 20,3 mois et d'une durée d'exposition à l'apalutamide de 16,9 mois. Aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14/01/2019 Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : dans le but d'évaluer d'avantage l'efficacité d'ERLEADA, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport d'étude clinique final, incluant les résultats de la survie globale, de l'étude SPARTAN comparant l'efficacité et la tolérance de l'apalutamide versus placebo chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I ATU nominatives du 03/07/2018 au 20/02/2019 ATU de cohorte du 02/08/2018 au 20/02/2019 dans l'indication suivante : « Traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) <u>avec un temps de doublement du taux de PSA inférieur ou égal à 10 mois.</u> » Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02B Antagonistes et agents apparentés L02BB Anti-androgène L02BB05 Apalutamide

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité ERLEADA à base d'apalutamide sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des divers services publics dans l'indication suivante : « Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. »

L'AMM d'ERLEADA a été précédée d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte du 2 août 2018 au 20 février 2019 dans l'indication suivante : « Traitement des hommes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un temps de doublement du taux de PSA inférieur ou égal à 10 mois. ». Ce critère biologique correspondait au critère d'inclusion défini pour les patients à haut risque de maladie métastatique dans l'étude pivot SPARTAN.

L'apalutamide est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes (RA), administré par voie orale, qui se lie directement au domaine de liaison du ligand du RA. L'apalutamide empêche la translocation nucléaire du RA, inhibe la liaison à l'ADN, ralentit la transcription médiée par le RA, et n'a pas d'activité agoniste sur le récepteur aux androgènes. L'apalutamide diminue la prolifération cellulaire tumorale et augmente l'apoptose entraînant une activité antitumorale puissante. Un métabolite majeur, le N-desméthyl apalutamide, représente un tiers de l'activité *in vitro* de l'apalutamide.

A noter que la spécialité XTANDI à base d'enzalutamide, autre inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, a obtenu une extension d'indication dans la même indication qu'ERLEADA le 23 octobre 2018. Cette indication est en cours d'évaluation par la Commission.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate.

Posologie

La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

Si une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable intolérable est éprouvé par un patient, plutôt que d'arrêter définitivement le traitement, l'administration doit être suspendue jusqu'à amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ou au grade d'origine, puis doit être reprise à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), si nécessaire. Pour connaître les effets indésirables les plus fréquents, voir rubrique 4.8 du RCP.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'apalutamide n'a pas été étudié dans cette population (voir rubrique 5.2 du RCP). Si le traitement est initié, les patients doivent être surveillés pour les effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 du RCP et la dose réduite comme indiqué à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) à l'instauration du traitement.

Erleada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car aucune donnée n'est disponible dans cette population, et l'apalutamide est principalement éliminé par voie hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'apalutamide dans la population pédiatrique dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique. »

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important. Il se situe en France au premier rang des cancers chez l'homme avec une incidence estimée à 50 430 cas/an en France métropolitaine en 2015¹ et représente près de 26% de l'ensemble des cancers incidents masculins². L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans³.

La prise en charge du cancer localisé dépend du risque de progression défini selon la classification de D'Amico :

- tumeur localisée à faible risque (stade $\leq$ T2a, score de Gleason $\leq$ 6 et taux de PSA sérique $<$ 10 ng/mL, classification de D'Amico) : surveillance active ou traitement immédiat par prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie ;
- tumeur localisée à risque intermédiaire (stade T2b, score de Gleason de 7 ou taux de PSA sérique de 10 à 20 ng/mL, classification de D'Amico) : traitement local par prostatectomie ou radiothérapie (+/- hormonothérapie courte) ;
- haut risque (stades T2c ou T2c-T3a, score de Gleason élevé $>$ 7 ou taux de PSA sérique élevé ($>$ 20 ng/mL), classification de D'Amico) : prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans) ;
- stade avancé (T3b-T4) : radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)³, par une testostéronémie $<$ 50 ng/dL associée à une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir⁴ avec un PSA $>$ 2 ng/mL) ou à une progression radiologique ($\geq$ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration à haut risque, malgré les traitements antérieurs de type prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée, le délai médian d'apparition de métastases est de 14 à 22 mois^{5,6,7}. De ce fait, il persiste un besoin médical de disposer d'alternatives thérapeutiques afin de retarder l'apparition des métastases et améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces patients.

¹ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate> [accédé le 28/05/2019]

² <https://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> [accédé le 28/05/2019]

³ Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

⁴ Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement.

⁵ Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 ; 31 : 3800–6

⁶ Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 ; 378 :2465–74.

⁷ Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 ; 378 : 1408–18.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ERLEADA sont les spécialités indiquées dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

A la date de réalisation de l'étude pivot SPARTAN (débutée en 2013), la prise en charge thérapeutique du nmCRPC consistait en un traitement continu par suppression androgénique (ADT) afin de maintenir une testostéronémie en dessous du seuil de castration (<50 ng/dl) et une surveillance régulière de l'apparition de métastases notamment.

La spécialité XTANDI (enzalutamide) a depuis obtenu une extension d'indication le 23 octobre 2018 dans la même situation clinique qu'ERLEADA. Les recommandations récentes^{3,8} recommandent de compléter le traitement par suppression androgénique par des inhibiteurs de récepteurs aux androgènes (enzalutamide ou apalutamide) chez les patients en récurrence biologique après traitement local et sans métastase apparentes et chez qui survient une résistance à la castration. Compte-tenu de ces éléments, XTANDI est ainsi retenu comme un comparateur cliniquement pertinent. Néanmoins, la Commission souligne qu'elle n'a pas encore évalué XTANDI.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

A la date de réalisation de l'étude pivot SPARTAN, il n'existait pas de comparateur cliniquement pertinent. Aujourd'hui, le comparateur cliniquement pertinent est XTANDI (enzalutamide). Compte-tenu d'un développement concomitant entre ces deux inhibiteurs de récepteurs aux androgènes, on ne dispose pas de données comparatives entre ces médicaments.

⁸ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Guidelines Prostate Cancer - Version 1.2019 – Mars 2019.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A la date de cet avis, ERLEADA a l'AMM dans les pays suivants : Etats-Unis, Canada, Australie, Argentine, Brésil et Union Européenne.

A noter que le libellé de l'AMM aux Etats-Unis, en Australie, en Argentine et au Brésil est plus large que l'AMM européenne et inclut les patients atteints de nmCRPC sans précision du niveau de risque de développer des métastases.

Pays	AMM	
	Oui (date) / Non / Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Etats-Unis	14/02/2018	ERLEADA is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer.
Canada	07/2018	ERLEADA is indicated for the treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (NM-CRPC). ERLEADA has not been studied in patients with NM-CRPC at low risk of developing metastases. The benefit and risk profile in these patients is unknown.
Australie	07/2018	ERLYAND (apalutamide) is indicated for the treatment of patients with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer.
Argentine	09/2018	nmCRPC
Brésil	10/2018	nmCRPC
Japon	03/2019	Castration-resistant prostate cancer without distant metastases Precautions concerning indications: Eligible patients should be selected based on a good knowledge of the contents of "Clinical studies" section, as well as enough understanding of the efficacy and safety of ERLEADA.

La prise en charge à l'étranger d'ERLEADA est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui (date de l'AMM)	Indication de l'AMM
Royaume-Uni	Evaluation en cours	Indication de l'AMM
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données suivantes :

- une étude pivot de phase III (SPARTAN)⁹ randomisée en double-aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association apalutamide+ADT par rapport au placebo+ADT chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) à haut risque de développer des métastases
- les données issues d'une comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC) ayant comparé l'apalutamide et l'enzalutamide

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude SPARTAN

8.1.1.1 Méthode

Référence	Etude SPARTAN ⁹
Type d'étude	Etude de phase III de supériorité randomisée en double-aveugle
Dates et lieux	Du 19 septembre 2013 au 19 mai 2017 332 centres investigateurs dans 26 pays : Australie, Autriche, Belgique, Canada, République Tchèque, Danemark, Finlande, France ¹⁰ , Allemagne, Hongrie, Israël, Italie, Japon, Pays-Bas, Nouvelle Zélande, Norvège, Pologne, Roumanie, Russie, Slovaquie, Corée du Sud, Espagne, Suède, Taïwan, Royaume-Uni, Etats-Unis
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité de l'apalutamide en association à une suppression androgénique (castration médicamenteuse [ADT] ou chirurgicale) par rapport au placebo + suppression androgénique en termes d'amélioration de la survie sans métastase chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration non-métastatique (nmCRPC) à haut risque de développer une maladie métastatique (<i>i.e.</i> PSADT ≤ 10 mois)
Principaux critères d'inclusion	- homme âgé de 18 ans ou plus, - diagnostic confirmé d'adénocarcinome de la prostate (histologie ou cytologie) sans différenciation neuroendocrine ou d'histologie de petites cellules, et à haut risque de maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) ≤ 10 mois¹¹, - cancer de la prostate résistant à la castration sous traitement continu par suppression androgénique, confirmé par 3 augmentations du PSA, espacées d'au moins une semaine, et une dernière mesure supérieure à 2 ng/mL, - castration chirurgicale ou médicale associée à une testostéronémie de castration < 50 ng/dL. En cas de castration médicamenteuse, le traitement continu par analogue de la GnRH devait avoir été débuté au moins 4 semaines avant la randomisation et devait être poursuivi pendant la durée de l'étude, - les patients traités par des agents ciblant l'os indiqués dans le traitement de l'ostéoporose (<i>i.e.</i> dénosumab [PROLIA], acide zolédronique [RECLAST]) devaient l'être à une dose et un schéma d'administration adaptés et stables pendant les 4 semaines précédant la randomisation, - les patients antérieurement traités par anti-androgène de 1^{ère} génération (bicalutamide, flutamide, nilutamide) devaient avoir arrêté ces traitements au moins 4 semaines avant la randomisation ET présenter une progression de la maladie (augmentation du PSA) après une période de « wash-out ».

⁹ Smith MR, Saad F, Chowdhury S et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 ; 378 :1408-18

¹⁰ 18 centres français ont été inclus.

¹¹ Le PSADT était calculé sur la base d'au moins 3 valeurs du PSA observées pendant un traitement continu par suppression androgénique.

Principaux critères de non inclusion	- métastases à distance, confirmées par le comité de relecture indépendant y compris du SNC, vertébrales ou méningées, ou antécédent de métastases à distance (à l'exception des métastases ganglionnaires pelviennes < 2 cm situées en dessous de la bifurcation iliaque qui étaient autorisées), - maladie locorégionale symptomatique nécessitant une intervention médicale, telle qu'une obstruction des voies urinaires modérée ou sévère ou une hydronéphrose, liée à la tumeur primitive, - antécédent de traitement par antiandrogène de nouvelle génération (<i>i.e.</i> enzalutamide), - antécédent de traitement par inhibiteur du CYP17 (<i>i.e.</i> abiratérone, ortéronel, galatéronel, kétoconazole, aminoglutéthimide), - antécédent de chimiothérapie du cancer de la prostate, sauf si administrée dans le cadre d'un traitement adjuvant ou néo-adjuvant, - antécédent de convulsions ou de maladie exposant à un risque de convulsion¹² - traitements concomitants susceptibles d'abaisser le seuil de déclenchement des convulsions ou d'abaisser le taux de PSA, corticoïdes par voie générale - antécédent de cancer dans les 5 ans précédant la randomisation - antécédent pendant les 6 mois précédant la randomisation d'angor instable ou sévère, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque symptomatique, d'événement thrombo-embolique veineux ou artériel ou arythmie ventriculaire cliniquement significative, - hypertension non contrôlée
Déroulement de l'étude et traitements administrés	L'étude a comporté 3 phases (cf. schéma ci-dessous) : - une phase de pré-randomisation jusqu'à 35 jours - une phase de traitement en double-aveugle - une phase de suivi à long terme <pre> graph TD A["Screening Phase (≤35 days prior to randomization) Eligible subjects: men ≥18 years old with high-risk NM-CRPC*"] --> B["Randomization (2:1)- Stratified by PSADT, use of bone sparing agent, presence of loco-regional disease (N0 – N1)"] B --> C["Double-blind Treatment Phase"] C --> D["Long-term Follow-up Phase Every 4 months for survival, continue disease evaluations every 16 weeks until documented disease progression"] subgraph Treatment_Phase [Double-blind Treatment Phase] direction LR C1["Apalutamide Arm Apalutamide 240 mg QD + ADT (per label)"] C2["Placebo Arm Placebo QD + ADT (per label)"] end C1 --> D C2 --> D </pre> ADT=androgen deprivation therapy; BICR=blinded independent central review; PSADT=prostate-specific antigen doubling time; NM-CRPC=non-metastatic-castration-resistant prostate cancer *high-risk=PSADT ≤10 months Les patients ont été randomisés en deux groupes (ratio 2 : 1) et traités par cycle de 28 jours à dose continue: - apalutamide : 240 mg en une prise par jour par voie orale - placebo en une prise par jour par voie orale A noter que le traitement était initialement, et jusqu'à l'amendement 6 du protocole, administré sous forme de capsules à enveloppe molle dosées à 30 mg (8×30 mg), remplacées ensuite par des comprimés dosés à 60 mg (4×60 mg), correspondant à la formulation actuelle de ERLEADA¹³.

¹² *i.e.* AVC dans l'année précédant la randomisation, malformation artério-veineuse cérébrale, schwannome, méningiome ou autre atteinte bénigne du SNC ou méningée nécessitant un traitement chirurgical ou par radiothérapie)

¹³ Cette modification de galénique a été réalisée suite à des problèmes de stabilité avec la formulation capsule et à la quantité importante de capsule prises (8 capsules). Le passage à la nouvelle forme a été réalisé ainsi : les patients

	Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie (développement de métastases évalué par radiographie) évaluée par le comité de relecture centralisé indépendant (CRI), retrait du consentement ou toxicité inacceptable ou décès. Les patients ayant progressé avec confirmation de métastase à distance évaluée par le CRI pouvaient recevoir un traitement ultérieur par ZYTIGA (acétate d'abiratéron + prednisone) et entraient dans la phase de suivi à long terme. Les patients ayant arrêté leur traitement avant qu'une progression de la maladie ne soit documentée entraient également dans la phase de suivi à long terme où la maladie était évaluée toutes les 16 semaines jusqu'à progression. La phase de suivi a continué jusqu'à documentation de progression de la maladie. La randomisation a été stratifiée selon : - le temps de doublement du taux de PSA (PSADT) : > 6 mois vs ≤ 6 mois - un traitement concomitant ciblant l'os (oui vs non), - la présence d'une atteinte ganglionnaire locorégionale : N0 (absence) vs N1 (présence). Tous les patients qui n'avaient pas été castrés chirurgicalement ont continué leur traitement par ADT afin de maintenir les taux en testostérone. Le choix de l'ADT (agoniste ou antagoniste de la GnRH) était réalisé à la discrétion de l'investigateur. Le choix de l'analogue de la GnRH ou la dose pouvait être ajusté afin de maintenir une testostéronémie < 50 ng/dl. <u>Traitements interdits pendant l'étude :</u> - médicaments faisant diminuer le taux de PSA, - corticoïdes autre qu'un usage à court terme (≤ 4 semaines), - traitements indiqués dans la prévention des événements osseux chez les patients atteints de tumeurs solides (i.e. denosumab [XGEVA]), inhibiteurs de la 5-alpha reductase, estrogènes et autre anticancéreux) <u>Traitements autorisés au cours de l'étude :</u> traitement préventif de l'ostéoporose (i.e. denosumab [PROLIA])
Critère de jugement principal	Survie sans métastase (MFS), définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation de la première métastase à distance (métastase osseuse ou d'un tissu mou) confirmée radiologiquement par le comité de relecture indépendant (CRI) ou la date du décès, quelle qu'en soit la cause¹⁴. Pour les nouvelles métastases osseuses identifiées par scintigraphie osseuse, une confirmation par une autre technique (i.e. tomодensitométrie ou IRM) était requise.
Critères de jugement secondaires hiérarchisés	1. délai jusqu'à apparition de métastase à distance (TTM) défini par le délai entre la randomisation et la date d'observation de la première métastase à distance (métastase osseuse ou d'un tissu mou) confirmée radiologiquement par le CRI ; 2. survie sans progression (PFS) définie par le délai entre la randomisation et la date de progression radiologique (distante ou loco-régionale) ou de décès quelle qu'en soit la cause, confirmée radiologiquement par le CRI¹⁵ ; 3. délai jusqu'à progression symptomatique défini par le délai entre la randomisation et la date d'observation d'un des événements suivants : • événement osseux : fracture pathologique, compression médullaire, radiothérapie ou chirurgie, • progression de la douleur ou aggravation des symptômes nécessitant l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux systémique,

nouvellement inclus ont débuté le traitement par la forme comprimé et les patients antérieurement traités par capsule ont changé de forme galénique au début du cycle suivant. La biodisponibilité des 2 formulations galéniques a été évaluée au cours d'une étude réalisée chez 15 sujets sains à jeun. De même, des analyses exploratoires d'efficacité (MFS et PSA) de l'étude SPARTAN ont rapporté des résultats similaires indépendamment de la forme galénique tandis que la tolérance notamment digestive a été meilleure avec la nouvelle formulation comprimé.

¹⁴ L'évaluation tumorale (par tomодensitométrie ou IRM et scintigraphie osseuse) par le CRI était réalisée toutes les 16 semaines à partir du J1 du premier cycle ainsi que lors de toute suspicion de progression de la maladie et à la fin du traitement.

¹⁵ La progression de la maladie était évaluée par une lecture centralisée indépendante en utilisant les critères RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) détaillés en annexe 1.

	• apparition de symptômes cliniquement significatifs dus à une progression loco-régionale de la tumeur nécessitant une chirurgie ou une radiothérapie ; 4. survie globale (OS) définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause ; 5. délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique défini par le délai entre la date de randomisation et la date d'administration d'une chimiothérapie cytotoxique
Critères de jugement exploratoires	- survie sans progression 2 (PFS 2) définie comme la durée entre la date de randomisation et la date d'une seconde progression de la maladie (biologique, et/ou radiologique, et/ou symptomatologique) au cours du suivi d'un traitement ultérieur ou du décès (évaluation de la progression par l'investigateur) - PSA : - o taux de réponse du PSA : défini par le pourcentage de patients présentant une diminution d'au moins 50% du taux de PSA selon les critères du PCWG2¹⁶ - o délai de progression du PSA : défini par le délai entre la date de randomisation et la date de progression du PSA selon les critères du PCWG2 - qualité de vie évaluée par les échelles FACT-P¹⁷ et EQ-5D-3L¹⁸ - tolérance
Calcul du nombre de sujets nécessaires	L'analyse principale devait être réalisée à l'issue de 372 événements de métastase à distance ou de décès. Compte-tenu des hypothèses suivantes : - une réduction du risque de développer des métastases de 30% pour les patients recevant de l'apalutamide (HR = 0,70) - une médiane de survie sans métastase de 25 mois dans le groupe placebo et 36 mois dans le groupe apalutamide - une puissance de 90% - un risque alpha bilatéral de 0,05 - une période de recrutement de 24 mois avec 75% des patients de l'étude inclus pendant la seconde année, le nombre de patients nécessaires a été d'environ 1200.
Analyse statistique	<u>Analyse principale (survie sans métastase)</u> : l'analyse a été planifiée sur la population ITT après la survenue de 372 événements. Les distributions de survie ainsi que leurs médianes ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les deux groupes de traitement ont été comparés avec un test du logrank stratifié selon les strates de randomisation. Le hazard ratio de l'effet du traitement avec son intervalle de confiance à 95% ont été estimés dans un modèle de Cox à hazards proportionnels stratifié selon les strates de randomisation. L'analyse des critères de jugement secondaires était réalisée uniquement en cas de significativité de l'analyse principale au risque alpha bilatéral de 0,05. <u>Analyses des critères de jugement secondaires</u> : une analyse séquentielle hiérarchisée des critères de jugement secondaires a été prévue au protocole selon la séquence suivante : délai jusqu'à apparition de métastase à distance, PFS, délai jusqu'à progression symptomatique, OS et délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique. L'analyse des deux premiers critères de jugement secondaires (délai jusqu'à apparition de métastase à distance et PFS) a été planifiée à la même date que

¹⁶ Les critères PCWG2 (*Prostate Cancer Clinical Trials Working Group*) sont détaillés en annexe 2.

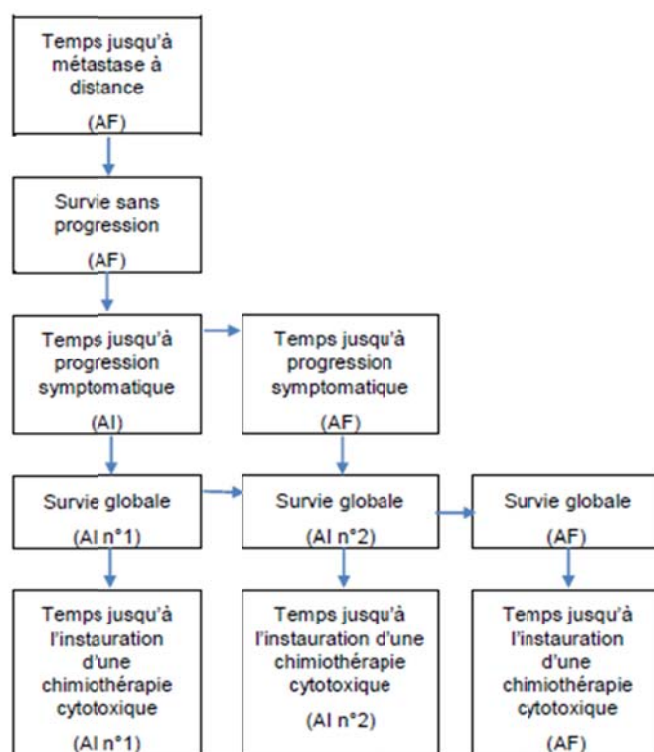
¹⁷ L'échelle FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate) est une échelle spécifique de qualité de vie du cancer de la prostate constituée de 27 items relatives à l'état général avec 4 dimensions (physique, social/familial, émotions, fonctionnel) et 12 items relatives aux symptômes spécifiques du cancer de la prostate (perte de poids, appétit, douleur, confort physique, fonction urinaire et intestinale). L'échelle est cotée de 0 (pire qualité de vie) à 156 (meilleure qualité de vie possible).

¹⁸ L'échelle EQ-5D-3L générique de qualité de vie est constituée à la fois d'un questionnaire de 5 items correspondants à 5 dimensions (mobilité, autonomie de la personne, activités courantes, anxiété et dépression) et d'une échelle visuelle analogique (EVA) de perception du répondant par rapport à son état de santé global. Le score EQ-5D-3L issu du questionnaire est coté de 0 (pire qualité de vie) à 1 (meilleure qualité de vie possible) et l'EVA est graduée de 0 (pire état de santé) à 100 (meilleur état de santé).

celle de l'analyse principale. En cas de significativité sur le premier des critères au risque alpha bilatéral de 0,05, l'analyse se poursuivait sur le critère suivant au risque alpha bilatéral de 0,05 également.

L'analyse des trois autres critères de jugement secondaires a été réalisée selon une méthode hiérarchique adaptative séquentielle avec gestion du risque alpha selon l'approche de O'Brien Fleming avec une possible ré-estimation du nombre d'événements nécessaires afin de maintenir la puissance nécessaire (cf. schéma ci-dessous). Une analyse intermédiaire a été prévue pour le délai jusqu'à progression symptomatique et deux analyses intermédiaires ont été prévues pour la survie globale et le délai de début de traitement par chimiothérapie cytotoxique¹⁹. En cas de significativité sur l'analyse intermédiaire du délai jusqu'à progression symptomatique, une seule analyse intermédiaire était prévue pour la survie globale et le délai jusqu'à instauration d'une chimiothérapie cytotoxique. Dans les autres cas, 2 analyses intermédiaires étaient prévues pour la survie globale et le délai de début de traitement par chimiothérapie cytotoxique.

Analyse hiérarchique séquentielle des critères secondaires prévue par le protocole



AF : analyse finale, AI : analyse intermédiaire

Les seuils de significativité et les nombres d'événements attendus pour les analyses intermédiaires et finales sont présentés dans les tableaux ci-dessous :

Observé pour l'analyse intermédiaire 1 (AI n°1)	Alpha nominal	Nombre d'événements
Délai jusqu'à progression symptomatique	0,00008	127
Survie globale	0,000012	104
Délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique	0,000002	90

¹⁹ Les 1^{ères} analyses intermédiaires de ces 3 critères ont été planifiées pour être réalisées à la même date que l'analyse principale.

Attendu pour l'analyse finale (AF)	Alpha nominal	Nombre d'événements
Délai jusqu'à progression symptomatique	Non applicable ²⁰	Non applicable ²⁰
Survie globale	0,049996	427
Délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique	L'alpha nominal sera calculé en fonction du nombre d'événements constaté à la date où les 427 événements de mortalité auront été observés.	Le nombre d'événements sera constaté lorsque les 427 événements de mortalité auront été observés.

Règles de censures selon les critères de jugement :

- Critère de jugement principal (MFS) et deux premiers critères de jugement secondaires (délai jusqu'à métastase et PFS) : censure à la date de dernière évaluation de la tumeur (ou à la date de randomisation + 1 jour en cas d'absence d'évaluation de la tumeur après l'inclusion).
- Délai jusqu'à progression symptomatique : censure à la dernière date où le patient était connu pour ne pas avoir l'événement
- OS :
 - o pour les patients vivants à la date de l'analyse : censure à la dernière date connue où le patient était vivant
 - o pour les patients sans information sur la survie après l'inclusion : censure à la date de randomisation
 - o pour les patients perdus de vue ou ayant retiré leur consentement : censure à la dernière date connue où le patient était vivant
- Délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique : censure à la date de dernier contact

Des analyses additionnelles de la survie sans métastase, du délai jusqu'à apparition de métastase à distance et de la survie sans progression ont été réalisées selon les règles de censure issues des recommandations américaines (FDA) ou européennes (CHMP) (cf. annexe 3).

Autres analyses de sensibilité :

- analyse de la survie sans métastase évaluée par l'investigateur
- analyse multivariée de la survie globale incluant d'autres facteurs pronostiques
- analyse de la survie globale ajustée selon la prise d'autres traitements post progression (méthode IPCW)

Principaux amendements au protocole :

- 11/03/2014 (n=116 patients inclus à la date de cet amendement) :
 - o modification du plan d'analyse statistique en accord avec la proposition de la FDA et ajout d'une seconde analyse intermédiaire pour la survie globale
 - o ajout de la possibilité pour les patients d'être traités par acétate d'abiratéron (ZYTIGA) comme traitement ultérieur pour les patients éligibles
- 18/05/2015 (n=778 patients inclus à la date de cet amendement) : modification de la formulation médicamenteuse du traitement étudié (de capsule à comprimé)
- 15/03/2017 (l'ensemble des patients avaient été inclus à la date de cet amendement) :
 - o révision de l'analyse hiérarchisée des critères de jugement secondaires, compte-tenu du manque de puissance par le faible nombre d'événements prévus avec la possibilité de ré-estimer le nombre d'événements nécessaires pour les analyses des critères de

²⁰ Compte tenu de la démonstration de la supériorité de l'apalutamide sur le délai jusqu'à progression symptomatique lors de la première analyse intermédiaire, il n'était pas prévu d'analyse supplémentaire de ce critère.

- jugement secondaires,
- o ajout de la possibilité pour les patients recevant le placebo de recevoir le traitement actif par apalutamide en cas de résultats positifs de l'étude et de levée du double-aveugle de l'étude.

Populations d'analyses :

- population ITT : correspondant à l'ensemble des patients randomisés
- population de tolérance : correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose des traitements étudiés

Résultats

► Exposition au traitement

Au total, 1207 patients ont été randomisés parmi lesquels 806 dans le groupe apalutamide et 401 dans le groupe placebo.

Parmi les patients randomisés :

- 17% (n=205/1207 : 100 dans le groupe apalutamide et 105 dans le groupe placebo) ont reçu le traitement sous forme capsule seulement,
- 36% (n=428/1207 : 292 et 136 respectivement dans chaque groupe) ont reçu le traitement sous forme comprimé seulement (correspondant à la forme actuellement commercialisée de ERLEADA)
- 47% (n=568/1207 : 411 et 157 respectivement dans chaque groupe) ont reçu à la fois le traitement sous forme capsule et comprimé.

A la date d'analyse de l'étude (19 mai 2017), 39% des patients du groupe apalutamide et 70% des patients du groupe placebo avaient arrêté le traitement. La durée médiane du traitement était respectivement de 16,9 (min-max : 0,1; 42,0) et 11,2 mois (min-max : 0,1; 37,1) dans les deux groupes. Les causes principales d'arrêt de traitement ont été la progression de la maladie (19% dans le groupe apalutamide et 53% dans le groupe placebo) et les événements indésirables (11% et 6% respectivement) (cf. tableau 1).

La majorité des patients (79% dans le groupe apalutamide et 85% dans le groupe placebo) n'a pas eu de réduction de dose au cours de leur traitement. Le pourcentage de patients ayant nécessité une interruption de traitement a été plus important dans le groupe apalutamide (33,6% versus 19,3 %) avec principalement une seule interruption de traitement (cf. tableau 1).

Tableau 1. Exposition au traitement des patients de l'étude SPARTAN (population d'analyse de la tolérance)

	Placebo (n=398)	Apalutamide (n=803)
Durées et arrêts de traitement		
Patients en cours de traitement, n (%)	119 (29,9)	489 (60,9)
Durée de traitement		
- Médiane, mois (min-max)	11,2 (0,1 -37,1)	16,9 (0,1 - 42,0)
- ≥ 12 mois, n (%)	178 (44,7)	563 (70,1)
- ≥ 24 mois, n (%)	44 (11,1)	206 (25,7)
Patients ayant arrêté le traitement, n (%)	279 (70,1)	314 (39,1)
Raisons de l'arrêt, n (%)		
- Progression de la maladie	210 (52,8)	155 (19,3)
- Événement indésirable (EI)	25 (6,3)	86 (10,7)
- Retrait du consentement	39 (9,8)	54 (6,7)
- Autre motif	2 (0,5)	9 (1,1)
- Mauvaise compliance	0	6 (0,7)
- Violation du protocole	2 (0,5)	3 (0,4)
- Patient perdu de vue	1 (0,3)	1 (0,1)
Adaptation de doses		
Nombre de réduction de dose, n (%)		
- 0	339 (85,2)	635 (79,1)
- 1	14 (3,5)	66 (8,2)
- 2	45 (11,3)	102 (12,7)

Motif de la réduction de dose, n (%)		
- EI	13 (3,3)	90 (11,2)
- Autre	46 (11,6)	78 (9,7)
Motif de l'interruption de traitement, n (%)		
- EI	77 (19,3)	270 (33,6)
- Autre	188 (47,2)	346 (43,1)
Nombre d'interruptions du traitement dues aux EI, n (%)		
- 0	321 (80,7)	533 (66,4)
- 1	50 (12,6)	176 (21,9)
- 2	21 (5,3)	53 (6,6)
- ≥3	6 (1,5)	41 (5,1)

EI : évènement indésirable

► Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les deux groupes.

L'âge moyen des patients était de 74 ans parmi lesquels 26% âgés de 80 ans ou plus. Deux tiers des patients (66%) étaient d'origine caucasienne et 12% d'origine asiatique.

Le délai médian depuis le diagnostic du cancer de la prostate était de 7,9 ans et la majorité des patients avaient un stade tumoral T3 (39%) ou T2 au diagnostic (33%). A la date de randomisation, la majorité des patients (83%) n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire régionale (stade N0). Le score de Gleason au moment du primo-diagnostic était < 7 (bon pronostic) pour 19 % des patients, de 7 (risque intermédiaire) pour 37% des patients et > 7 (cancer agressif) pour 44% des patients. La majorité des patients (77%) avaient un score ECOG de 0.

La concentration médiane et le PSADT médian étaient respectivement de 8 ng/ml et de 4,4 mois (min-max : 0,7 – 10 mois) dans les deux groupes. Tous les patients inclus ont été classés comme ayant un nmCRPC par le comité de relecture indépendant avant la randomisation.

Parmi les traitements antérieurs reçus, 77% des patients avaient été traités par chirurgie ou radiothérapie et 73% avaient reçu un anti-androgène de 1^{ère} génération.

Au cours de l'étude, la quasi-totalité des patients a reçu de l'hormonothérapie (94%) dont la majorité un analogue de la GnRH (92% dans le groupe placebo et 90% dans le groupe apalutamide). Les autres traitements concomitants les plus fréquents étaient les antalgiques (57% et 61% respectivement), les agents du système rénine angiotensine (50% et 55%) et les hypolipémiants (50% dans chaque groupe). Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement concomitant par agent ciblant l'os indiqué dans l'ostéoporose (denosumab) a été de 7% environ dans les deux groupes.

Les caractéristiques de la maladie et les traitements des patients inclus dans l'étude SPARTAN sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Caractéristiques de la maladie et traitements des patients inclus dans l'étude SPARTAN (population ITT)

	Placebo (n=401)	Apalutamide (n=806)
Caractéristiques de la maladie		
Stade de la tumeur au diagnostic, n (%)	394	794
- T1	63 (16,0)	141 (17,8)
- T2	123 (31,2)	265 (33,4)
- T3	163 (41,4)	296 (37,3)
- T4	16 (4,1)	32 (4,0)
- TX	29 (7,4)	60 (7,6)
Stade ganglionnaire au diagnostic n (%)	395	799
- N0	273 (69,1)	550 (68,8)
- N1	61 (15,4)	118 (14,8)
- NX	61 (15,4)	131 (16,4)
Stade ganglionnaire à la randomisation, n (%)		
- N0	336 (83,8)	673 (83,5)
- N1	65 (16,2)	133 (16,5)
Stade métastatique au diagnostic, n (%)	400	806
- M0	400 (100,0)	806 (100,0)
Score de Gleason au diagnostic, n (%)	387	784
- <7	72 (18,6)	152 (19,4)
- 7	146 (37,7)	291 (37,1)
• 3+4	65 (16,8)	157 (20,0)
• 4+3	77 (19,9)	125 (15,9)
- >7	169 (43,7)	341 (43,5)
Temps de doublement du PSA à l'inclusion, mois	401	806
- Moyenne (ET)	4,76 (2,25)	4,74 (2,31)
- Médiane (min –max)	4,50 [0,7 – 10,0]	4,40 [0,8 – 10,0]
- ≤ 6 mois	284 (70,8)	576 (71,5)
- > 6mois	117 (29,2)	230 (28,5)
Stade ECOG, n (%)	400	806
- 0	311 (77,8)	623 (77,3)
- 1	89 (22,3)	183 (22,7)
Traitements antérieurs reçus		
Traitements antérieurs du cancer de la prostate, n (%)	401	803
- Chirurgie ou radiothérapie	307 (76,6)	617 (76,6)
• Chirurgie seule	69 (17,2)	159 (19,7)
• Radiothérapie seule	85 (21,2)	157 (19,5)
• Chirurgie et radiothérapie	153 (38,2)	301 (37,3)
- Traitement hormonal	400 (99,8)	801 (99,4)
• GnRHa	387 (96,5)	780 (96,8)
• Anti-androgène de 1 ^{ère} génération	290 (72,3)	592 (73,4)
o Bicalutamide	269 (67,1)	569 (70,6)
o Flutamide	33 (8,2)	84 (10,4)
o Nilutamide	7 (1,7)	21 (2,6)
o Cyproterone	39 (9,7)	48 (6,0)
• Orchidectomie	24 (6,0)	47 (5,8)
• Autre	9 (2,2)	17 (2,1)
- Chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante	7 (1,7)	17 (2,1)
- Autre	32 (8,0)	64 (7,9)
Traitement par agent ciblant l'os à la randomisation, n (%)		
- Oui	39 (9,7)	82 (10,2)
- Non	362 (90,3)	724 (89,8)
Principaux traitements concomitants reçus au cours de l'étude		
Principaux traitements concomitants reçus, n (%)	398	803
- Traitement hormonal	376 (94,5)	749 (93,3)
• Analogues de la GnRH	368 (92,5)	720 (89,7)
• Autre antagoniste hormonal : Degarelix	12 (3,0)	40 (5,0)

• Anti-androgènes	1 (0,3)	8 (1,0)
• Anti-œstrogène : Tamoxifène	0	2 (0,2)
- Antalgiques	225 (56,5)	491 (61,1)
- Agents du système rénine angiotensine	198 (49,7)	442 (55,0)
- Hypolipémiants	202 (50,8)	402 (50,1)

ET : écart type

► Résultats sur le critère de jugement principal : MFS

A l'issue d'un suivi médian de 20,3 mois (date d'analyse du 19 mai 2017), la survie sans métastase médiane a été de 40,5 mois dans le groupe apalutamide et 16,2 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 24,3 mois en faveur de l'apalutamide (HR = 0,28 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,35], p < 0,0001).

Le pourcentage de patients censurés a été de 77% dans le groupe apalutamide versus 52% dans le groupe placebo avec comme principales raisons la poursuite du traitement sans progression de la maladie (57% versus 27% respectivement) et la prise d'un traitement ultérieur anticancéreux sans confirmation de métastase par le comité de relecture indépendant (7% versus 12% respectivement).

Au regard de ces résultats, la levée de l'aveugle a été réalisée en juillet 2017 avec la possibilité pour les patients randomisés dans le groupe placebo de recevoir l'apalutamide (cross-over).

Tableau 3. Survie sans métastase, évaluée par le comité de relecture indépendant, règles de censure américaines (population ITT)

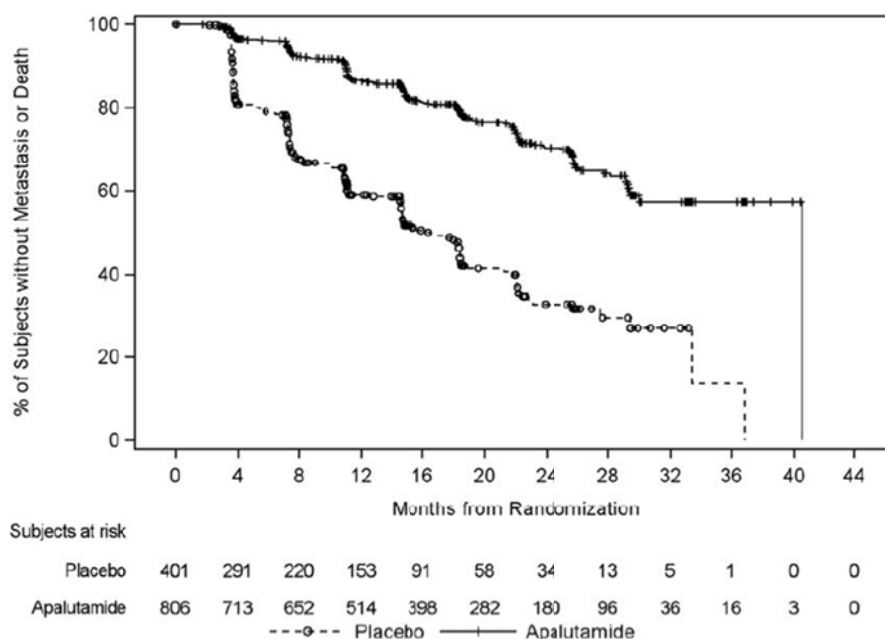
Critère de jugement principal	Placebo (n=401)	Apalutamide (n=806)
Survie sans métastase		
- Nombre d'événements	194 (48,4%)	184 (22,8%)
- Nombre de censures	207 (51,6%)	622 (77,2%)
- Survie sans métastase médiane, mois [IC _{95%}]	16,20 [14,59 ; 18,40]	40,51 [NE ; NE]
- Hazard ratio [IC _{95%}] ^a	0,28 [0,23 ; 0,35]	
- p ^b	<0,0001	

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%

^aHazard ratio calculé selon un modèle proportionnel stratifié avec un facteur simple pour le groupe de traitement, stratifié selon le PSADT (≤ 6 mois versus > 6 mois), utilisation d'un agent ciblant l'os (oui ou non) et la présence d'une atteinte locorégionale (N0 vs N1). Un hazard ratio < 1 est en faveur du traitement actif.

^bValeur de p calculée à partir d'un test de log rank stratifié selon le PSADT (≤ 6 mois versus > 6 mois), utilisation d'un agent ciblant l'os (oui ou non) et la présence d'une atteinte locorégionale (N0 vs N1).

Figure 1. Survie sans métastase, selon un modèle de Kaplan Meier, évaluée par le comité de relecture indépendant, règles de censure américaines (population ITT)



Au cours de l'étude, il a été noté que 152 patients (13%) ont été mal stratifiés à la randomisation. Une analyse de sensibilité de la MFS selon la stratification a été réalisée avec les facteurs corrigés de stratification et a rapporté des résultats similaires à ceux observés au cours de l'analyse principale.

De même, les résultats exploratoires des analyses en sous-groupes et les différentes autres analyses de sensibilité (selon les règles de censure européennes ou l'investigateur) ont rapporté des résultats similaires à ceux observés lors de l'analyse principale.

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés (cf. tableau 4)

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse a été poursuivie sur les critères de jugement secondaire hiérarchisés. La supériorité de l'apalutamide par rapport au placebo a été démontrée sur le délai médian jusqu'à apparition d'une première métastase, la survie sans progression et le délai jusqu'à progression symptomatique mais en revanche aucune différence significative n'a été observée sur la survie globale. L'analyse a par conséquent été interrompue.

- Délai médian jusqu'à apparition d'une première métastase : le délai médian jusqu'à apparition d'une première métastase a été de 40,5 mois dans le groupe apalutamide versus 16,6 mois dans le groupe placebo (HR= 0,27, IC_{95%}[0,22 ; 0,34], p <0,0001, inférieur au seuil significatif de 0,05).
- Survie sans progression (PFS) : après un suivi médian de 20,3 mois, la médiane de survie sans progression a été de 40,5 mois dans le groupe apalutamide et 14,7 mois dans le groupe placebo (HR = 0,29, IC_{95%} [0,24 ; 0,36] ; p<0,0001, inférieur au seuil significatif de 0,05).
- Délai jusqu'à progression symptomatique²¹ : le délai médian jusqu'à progression symptomatique n'a pas été atteint dans les deux groupes. Une progression symptomatique a été observée chez 7,9% des patients du groupe apalutamide et 15,7% des patients du groupe placebo (HR = 0,45, IC_{95%}[0,32 ; 0,63], p = 3,56.10⁻⁶, inférieur au seuil significatif de 8.10⁻⁵). A noter la proportion importante de patients censurés (92% dans le groupe apalutamide versus 84% dans le groupe placebo). Le détail des événements de progression symptomatique est présenté en annexe 4.

L'analyse du délai jusqu'à progression symptomatique ayant été significative, une seule analyse intermédiaire a été prévue pour la survie globale.

- Survie globale (analyse intermédiaire) : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe apalutamide et a été de 39 mois dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'ayant été observée entre les deux groupes (HR = 0,70 [0,47 ; 1,04] , NS), l'analyse hiérarchisée s'est interrompue.

Tableau 4. Résultats d'efficacité sur les critères de jugement secondaires selon l'analyse stratifiée dans l'étude SPARTAN - population ITT

Critères de jugement secondaires hiérarchisés	Placebo (n=401)	Apalutamide (n=806)
1. Délai médian jusqu'à apparition d'une 1^{ère} métastase		
- Nombre d'événements	191 (47,6%)	175 (21,7%)
- Nombre de censures	210 (52,4%)	631 (78,3%)
- Délai médian jusqu'à métastase à distance, mois [IC _{95%}]	16,59 [14,59 ; 18,46]	40,51 [NE ; NE]
- Hazard ratio [IC _{95%}] ^a	0,27 [0,22 ; 0,34]	
- p ^b	<0,0001	
2. Survie sans progression		
- Nombre d'événements	204 (50,9%)	200 (24,8%)
- Nombre de censures	197 (49,1%)	606 (75,2%)
- Survie sans progression médiane, mois [IC _{95%}]	14,72 (14,49 ; 18,37)	40,51 (NE ; NE)

²¹ Pour rappel, le délai jusqu'à progression symptomatique était défini par le délai entre la randomisation et la date d'observation de l'un des événements suivants :

- événement osseux : fracture pathologique, compression médullaire, radiothérapie ou chirurgie,
- progression de la douleur ou aggravation des symptômes nécessitant l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux systémique,
- apparition de symptômes cliniquement significatifs dus à une progression loco-régionale de la tumeur nécessitant une chirurgie ou une radiothérapie ;

- Hazard ratio [IC _{95%}] ^a	0,29 [0,24 ; 0,36]	
- p ^b	<0,0001	
3. Délai jusqu'à progression symptomatique		
- Nombre d'événements	63 (15,7%)	64 (7,9%)
- Nombre de censures	338 (84,3%)	742 (92,1%)
- Délai médian jusqu'à progression symptomatique, mois [IC _{95%}]	NE [36,83 ; NE]	NE [NE ; NE]
- Hazard ratio [IC _{95%}] ^a	0,45 [0,32 ; 0,63]	
- p ^b	3,56.10⁻⁶	
4. Survie globale		
- Nombre d'événements	42 (10,5%)	62 (7,7%)
- Nombre de censures	359 (89,5%)	744 (92,3%)
- Survie globale médiane, mois [IC _{95%}]	39,03 [39,03 ; NE]	NE [NE ; NE]
- Hazard ratio [IC _{95%}] ^a	0,70 [0,47 ; 1,04]	
- p ^b	NS	

IC_{95%} : intervalle de confiance à 95%, NE : non estimable

^aHazard ratio calculé selon un modèle proportionnel stratifié avec un facteur simple pour le groupe de traitement, stratifié selon le PSADT (≤ 6 mois versus > 6 mois), utilisation d'un agent ciblant l'os (oui ou non) et la présence d'une atteinte locorégionale (N0 vs N1). Un hazard ratio < 1 est en faveur du traitement actif.

^bValeur de p calculée à partir d'un test de log rank stratifié selon le PSADT (≤ 6 mois versus > 6 mois), utilisation d'un agent ciblant l'os (oui ou non) et la présence d'une atteinte locorégionale (N0 vs N1).

► Critère de jugement exploratoire : Traitements anticancéreux ultérieurs et survie sans progression post-traitement ultérieur (PFS-2)

A la date d'analyse du 19 mai 2017, le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement et ayant reçu un traitement anticancéreux ultérieur a été plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe apalutamide : 55 % (n=222/401) versus 22 % (n=175/806) respectivement.

Parmi les principaux traitements anticancéreux ultérieurs, ont été rapportés :

- l'homonothérapie majoritairement (87% , n=193/222 dans le groupe placebo versus 88%, n=154/175 dans le groupe apalutamide) avec comme principales molécules l'acétate d'abiratéron (73%, n=161/222 versus 71%, n=125/175 respectivement) et l'enzalutamide (13%, n=28/222 versus 11% (n=20/175) respectivement)).
- et la chimiothérapie par docetaxel : 8% (n=19/222) dans le groupe placebo et 9% (n=15/175) dans le groupe apalutamide

La médiane de survie sans progression post-traitement ultérieur a été non atteinte dans le groupe apalutamide et de 39,03 mois dans le groupe placebo (HR = 0,49, IC_{95%} [0,36 ; 0,66]). A noter un nombre élevé de censures lors de cette évaluation (89% dans le groupe apalutamide et 80% dans le groupe placebo).

► Données de suivi (> 1 an supplémentaire), suite à la levée de l'aveugle

A la demande du laboratoire, certaines données ont été masquées.

La levée de l'aveugle a été réalisée en juillet 2017 suite aux résultats sur la MFS avec la possibilité pour les patients randomisés dans le groupe placebo de recevoir l'apalutamide (cross-over).

Suite à un amendement du 4 mars 2019, une analyse intermédiaire de la survie globale a été intégrée au protocole

8.1.2 Autres données : comparaison indirecte ajustée apalutamide versus enzalutamide

Le laboratoire a fourni le rapport d'une comparaison indirecte (non publiée) qui a eu pour objectif de comparer l'efficacité de l'apalutamide et l'enzalutamide en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) en termes de survie sans métastase et de survie globale chez les patients atteints de nmCRPC.

L'approche méthodologique a consisté en deux étapes :

- la réalisation d'une comparaison indirecte ajustée par matching (MAIC) avec appariement par score de propension des données individuelles de l'étude SPARTAN d'une part, qui a comparé l'apalutamide en association à une ADT par rapport au placebo + ADT et des données publiées de l'étude PROSPER, d'autre part, qui a comparé l'enzalutamide en association à une ADT par rapport au placebo + ADT.
- et une méta-analyse bayésienne en réseaux avec modèle à effets fixes afin de comparer l'efficacité indirecte d'apalutamide versus enzalutamide en termes de survie sans métastase et de survie globale.

Les résultats ont suggéré une absence de différence entre apalutamide et enzalutamide en termes de survie sans métastase et de survie globale.

Concernant la réalisation des comparaisons indirectes, les réserves suivantes sont émises :

- aucune revue systématique préalable de la littérature n'a été réalisée afin d'identifier de manière exhaustive l'ensemble des études disponibles (comparatives et non comparatives) réalisées avec les deux molécules d'intérêts (apalutamide et enzalutamide) alors qu'il s'agit d'un prérequis indispensable aux comparaisons indirectes. Aucune justification de la sélection de ces deux seules études de phase III n'a ainsi été apportée,
- aucune recherche exhaustive des études cliniques de nature pronostique permettant l'identification a priori des facteurs pronostiques et prédictifs de la maladie n'a été réalisée ; la prise en compte de la totalité des facteurs de confusion est indispensable pour l'obtention d'un résultat non biaisé et une discussion argumentée aurait également dû s'attacher à démontrer qu'il est peu probable qu'existent d'autres facteurs de confusion (facteurs pronostiques) mal/non connus à ce jour,
- parmi les facteurs pronostiques considérés par le laboratoire, seuls l'âge, le PSA, le temps de doublement du PSA, le score ECOG, le score de Gleason, le recours à des agents ciblant les os et le recours à une procédure chirurgicale ont été pris en compte. Les données sur d'autres facteurs pronostics pertinents (tels que l'atteinte ganglionnaire locorégionale et le nombre de traitements antérieurs hormonaux) ne sont pas disponibles,
- un des critères majeur, qui est la survie globale, pris en compte pour la comparaison indirecte n'a pas été démontré comme supérieur au placebo dans chacune des études PROSPER et SPARTAN,
- le pourcentage de patients ayant reçu un traitement ultérieur par acétate d'abiratéronne a été différent entre les études (76% dans l'étude SPARTAN et 38% dans l'étude PROSPER), ayant pu conduire à un biais de mesure de l'effet du traitement sur la survie globale,

- aucune mise en perspective des données de tolérance n'a été considérée.

Au total, compte-tenu des limites méthodologiques majeures, ces données ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport d'ERLEADA par rapport au comparateur cliniquement pertinent XTANDI.

08.2 Qualité de vie

Les scores de qualité de vie (FACT-P et EQ-5D-3L) ont été globalement similaires entre les deux groupes tout au long du traitement. Compte-tenu de la décroissance du nombre de patients tout au long du traitement (de 1 192 patients à l'inclusion à 202 patients au cycle 29 de traitement) et de l'absence de méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples prévue au protocole, aucune conclusion formelle ne peut être rendue sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues de l'étude SPARTAN

A la date d'analyse des données, la durée médiane d'exposition au traitement était respectivement de 16,9 mois dans le groupe apalutamide et 11,2 mois dans le groupe placebo. Les événements indésirables (EI) ont été rapportés jusqu'à 28 jours après la dernière dose de traitement reçue.

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI a été de 97% dans le groupe apalutamide et 93% dans le groupe placebo ; les plus fréquents ont été respectivement :

- de la fatigue : 30% versus 21%
- une hypertension : 25% versus 20%
- des éruptions cutanées regroupées par termes préférentiels²³ : 24% versus 6%
- des diarrhées : 20% versus 15%
- des nausées : 18% versus 16%
- une perte de poids : 16% versus 6%
- une arthralgie : 16% versus 8%
- une chute : 16% versus 9%

Parmi l'ensemble des patients, 45% ont présenté un EI de grades ≥ 3 dans le groupe apalutamide et 34% dans le groupe placebo. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ont été les hypertensions (14% versus 12% respectivement) et les éruptions cutanées regroupées par termes préférentiels (5,2% versus 0,3%). Le pourcentage de décès a été de 1,2% (n=10 patients) dans le groupe apalutamide versus 0,3% (n=1 patient) dans le groupe placebo. Parmi les 10 décès dans le groupe apalutamide, la cause principale du décès a été la progression de la maladie pour 3 patients et un EI pour les 7 autres (cancer de la prostate (n=2), sepsis (n=2), infarctus du myocarde aigu (n=1), arrêt cardio-respiratoire (n=1), infarctus du myocarde (n=1), pneumonie (n=1), syndrome de déficience multiviscérale (n=1), hémorragie cérébrale (n=1)). Un décès a été considéré comme lié au traitement par apalutamide par l'investigateur (infarctus du myocarde aigu chez un patient présentant deux infarctus du myocarde avec une pose de stent).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été de 25% dans le groupe apalutamide et 23% dans le groupe placebo. Les EI graves les plus fréquents dans le groupe apalutamide ont été des fractures par regroupement de termes préférentiels (3,4% versus 0,8%) et d'ordre infectieux : infection urinaire (1,2% versus 0,8%), pneumonie (1,1% versus 0,5%) et sepsis (1,0% versus 0%).

²³ Regroupement des termes préférentiels suivants : rougeurs, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, érythème médicamenteux, ulcération buccale, éruption pustuleuse, bulle, papule, dermatose bulleuse, érosion cutanée et éruption vésiculaire

Les arrêts d'au moins un des traitements de l'étude pour EI ont été de 11% dans le groupe apalutamide et de 7 % dans le groupe placebo. Dans le groupe apalutamide, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été d'ordre cutané avec notamment les rashes maculo-papuleux (n=6), les rashes généralisés (n=4) ainsi que les rashes (n=3) et la fatigue (n=8). Le pourcentage d'EI ayant entraîné une interruption du traitement ou une réduction de dose a été de 33% dans le groupe apalutamide et 19% dans le groupe placebo avec comme principaux EI répertoriés des EI cutanés (rash [3,0 % versus 0,5%], rash maculo-papuleux [2,4% versus 0,3%] et rash généralisé [1,4% versus 0%]), gastro-intestinaux (diarrhée [2,4% versus 1,3%], nausées [1,5% versus 1%] et vomissements [1,1% versus 1,0%]) et la fatigue (2,2% versus 0,5%).

Parmi les EI d'intérêt particulier, ont été répertoriés notamment des fractures (12% versus 7%), une hypothyroïdie (8% versus 2%) et des convulsions (2% versus 0%).

8.3.2 Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue (30 %), éruption cutanée (24 % tous grades confondus et 5 % de grade 3 ou 4), perte de poids (16 %), arthralgie (16 %) et chutes (16 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (12 %) et hypothyroïdie (8 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques sont classés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables identifiés lors des études cliniques

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable et fréquence
Affections endocriniennes	Fréquent : hypothyroïdie*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent : hypercholestérolémie
	Fréquent : hypertriglycéridémie
Affections du système nerveux	Peu fréquent : convulsions (voir rubrique 4.4 du RCP)
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : éruption cutanée**
	Fréquent : prurit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent: fractures ⁺
	Très fréquent : arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : fatigue
Investigations	Très fréquent : perte de poids
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Très fréquent: chutes

* Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyroïdostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine

** Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables »

⁺ Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture de stress, fracture traumatique, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Éruption cutanée

L'éruption cutanée associée à Erleada était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut : éruption, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème

polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoïde bulleuse, érosion cutanée et éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 24 % des patients traités par Erleada. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 5,2 % des patients traités par Erleada.

Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 82 jours, avec un intervalle de 1 à 994 jours. Chez quatre-vingt-un pourcent des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 60 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les corticoïdes systémiques et les antihistaminiques oraux. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 12 % d'entre eux (voir rubrique 4.2). L'éruption cutanée est réapparue chez environ la moitié des patients qui ont été réexposés au médicament. Le traitement par Erleada a été arrêté chez 9% des patients ayant présenté une éruption cutanée.

Chutes et fractures

Dans l'étude SPARTAN, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par Erleada et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par Erleada versus 9,0 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4 du RCP).

Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8,1 % des patients traités par Erleada et 2,0 % des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyroïdostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 28 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras Erleada et chez 5,9 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 5,7 % des patients traités par Erleada et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose (voir rubrique 4.5 du RCP). »

8.3.3 Données issues du PGR

La spécialité ERLEADA fait l'objet d'un plan de gestion des risques définissant les risques liés à l'utilisation de l'apalutamide qui sont :

- Risques identifiés importants : convulsions, chute et fracture non pathologique
- Risques potentiels importants : sans objet
- Information manquante : utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, utilisation chez les patients avec maladie cardiovasculaire cliniquement significative, potentiel cancérogène

08.4 Données issues de l'ATU de cohorte

L'apalutamide a été disponible dans le cadre d'ATU nominatives à partir du 3 juillet 2018. Le dispositif d'ATU nominatives a été relayé par une ATU de cohorte octroyée le 2 août 2018.

Les données rapportées au cours de la période du 3 septembre 2018 au 20 février 2019 sont présentées.

Les critères d'éligibilité dans l'ATU de cohorte étaient les suivants :

- castration chimique ou chirurgicale,
- résistance à la castration avec un traitement par suppression androgénique (ADT) continu (testostéronémie < 50 ng/dl) avec progression biologique PSA confirmée,
- risque élevé de développement de métastases, défini par un temps de doublement du taux de PSA (PSADT) ≤ 10 mois,

- absence de preuve radiographique de métastases détectables par scintigraphie osseuse et tomодensitométrie,

A la demande de l'ANSM, une précaution supplémentaire a été mise en place concernant l'électrocardiogramme (ECG) : seuls les patients avec un intervalle QTc <480 ms pouvaient être inclus dans l'ATU de cohorte.

Au total, 52 patients ont été éligibles parmi lesquels 51 patients ont été traités.

L'âge médian des patients était de 74 ans. La durée médiane depuis le diagnostic du cancer de la prostate des patients traités par apalutamide était de 10,8 ans. La durée médiane entre le diagnostic et la première castration était de 3,6 ans et la durée médiane entre la première castration et la date de demande d'accès au traitement était de 4,9 ans.

En ce qui concerne les antécédents médicaux, 29,4% des patients (n = 15) avaient une hypertension rapportée par leur médecin. Aucun antécédent de torsade de pointes, de troubles neurologiques, de convulsions ou de maladies prédisposant aux convulsions n'a été signalé.

Au cours du suivi des patients (visites à 4 semaines pour 30 patients, à 3 mois pour 12 patients et à 6 mois pour 2 patients), aucun signe de progression du cancer de la prostate n'a été observé.

Concernant la tolérance pendant la période rapportée, 13 patients ont présenté un ou plusieurs effets ou événements indésirables. Ceux-ci correspondent à 13 cas, dont 12 cas graves et un cas non grave. Parmi ces 13 cas, 8 incluant au moins un effet indésirable (EI) considéré comme lié au traitement correspondent à un total de 16 EI, dont 11 graves (intervalle QT prolongé à l'ECG (3), fibrillation auriculaire (2); arythmie paroxystique; arythmie ventriculaire; asthénie;; perte de conscience; hallucination; dyspnée d'effort) et 5 EI non graves (vertige; asthénie; arthralgie; paresthésie; syndrome des jambes sans repos). Aucun cas de décès n'a été déclaré.

Quatre cas d'arrêt de traitement par apalutamide ont été rapportés : trois survenus deux mois après l'initiation et un survenu cinq jours après l'initiation du traitement. Ces arrêts sont dus à l'apparition des EI suivants :

- 1^{er} cas = intervalle QT prolongé à l'ECG, arthralgie et asthénie ;
- 2^{ème} cas : asthénie de grade 2 et hallucinations ;
- 3^{ème} cas : vertige et perte de conscience ;
- 4^{ème} cas : syndrome des jambes sans repos et fourmillements.

08.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription d'ERLEADA repose sur une étude pivot de phase III (SPARTAN) randomisée en double-aveugle qui a évalué l'efficacité de l'apalutamide en association avec l'ADT par rapport au placebo en association avec l'ADT chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) qui présentent un haut risque de développer des métastases défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) ≤ 10 mois.

Les patients ont été traités jusqu'à progression de la maladie (développement de métastases évalué par radiographie) évaluée par le comité de relecture centralisé indépendant (CRI), retrait du consentement ou toxicité inacceptable ou décès.

Les patients ayant progressé avec confirmation de métastase à distance évaluée par le CRI pouvaient recevoir un traitement ultérieur par ZYTIGA (acétate d'abiratéron + prednisone) et entraient dans la phase de suivi à long terme.

L'âge moyen des patients inclus était de 74 ans parmi lesquels 26% étaient âgés de 80 ans ou plus. Deux tiers des patients (66%) étaient d'origine caucasienne et 12% d'origine asiatique.

Le délai médian depuis le diagnostic du cancer de la prostate était de 8 ans et la majorité des patients avaient un stade tumoral T3 (39%) ou T2 au diagnostic (33%). A la date de randomisation, la majorité des patients (83%) n'avaient pas d'atteinte ganglionnaire régionale (stade N0). Le score de Gleason au moment du primo-diagnostic était < 7 (bon pronostic) pour 19 % des patients, de 7 (risque intermédiaire) pour 37% des patients et > 7 (cancer agressif) pour 44% des patients. La majorité des patients (77%) avaient un score ECOG de 0 et la concentration médiane en PSA et le

PSADT médian était respectivement de 8 ng/ml et de 4,4 mois (min-max : 0,7 – 10 mois) dans les deux groupes.

Au cours de l'étude, la quasi-totalité des patients a reçu de l'hormonothérapie (94%) dont la majorité un analogue de la GnRH (92% dans le groupe placebo et 90% dans le groupe apalutamide). Le pourcentage de patients ayant reçu un traitement concomitant par agent ciblant l'os indiqué dans l'ostéoporose (denosumab) a été de 7% environ dans les deux groupes.

A l'issue d'un suivi médian de 20,3 mois, la survie sans métastase médiane (critère de jugement principal) a été de 40,5 mois dans le groupe apalutamide et 16,2 mois dans le groupe placebo soit un gain absolu de 24,3 mois en faveur de l'apalutamide (HR = 0,28 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,35], p< 0,0001). Le pourcentage de patients censurés a été de 77% dans le groupe apalutamide versus 52% dans le groupe placebo avec comme principales raisons la poursuite du traitement sans progression de la maladie (57% versus 27% respectivement) et la prise d'un traitement ultérieur anticancéreux sans confirmation de métastase par le comité de relecture indépendant (7% versus 12% respectivement).

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse principale, l'analyse a été poursuivie sur les 4 critères de jugement secondaires hiérarchisés :

- Délai médian jusqu'à apparition d'une première métastase : le délai médian jusqu'à apparition d'une première métastase a été de 40,5 mois dans le groupe apalutamide versus 16,6 mois dans le groupe placebo (HR= 0,27 IC_{95%}[0,22 ; 0,34], p <0,0001, inférieur au seuil significatif de 0,05).
- Survie sans progression (PFS) : la médiane de survie sans progression a été de 40,5 mois dans le groupe apalutamide et 14,7 mois dans le groupe placebo (HR = 0,29 IC_{95%} [0,24 ; 0,36] ; p<0,0001, inférieur au seuil significatif de 0,05).
- Délai jusqu'à progression symptomatique : le délai médian jusqu'à progression symptomatique n'a pas été atteint dans les deux groupes. Une progression symptomatique a été observée chez 7,9% des patients du groupe apalutamide et 15,7% des patients du groupe placebo (HR = 0,45 (IC_{95%}[0,32 ; 0,63]), p = 3,56.10⁻⁶, inférieur au seuil significatif de 8.10⁻⁵). A noter la proportion importante de patients censurés (92% dans le groupe apalutamide versus 84% dans le groupe placebo).
- Survie globale (analyse intermédiaire) : la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe apalutamide et a été de 39 mois dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'ayant été observée entre les deux groupes (HR = 0,70 [0,47 ; 1,04] , NS), l'analyse hiérarchisée s'est interrompue.



Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable (EI) a été de 97% dans le groupe apalutamide et 93% dans le groupe placebo

Parmi l'ensemble des patients, 45% ont présenté un EI de grades ≥ 3 dans le groupe apalutamide et 34% dans le groupe placebo. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ont été les hypertension (14 % versus 12 % respectivement) et les éruptions cutanées regroupées par termes préférentiels (5,2 % versus 0,3 %). Le pourcentage de décès a été de 1,2% (n=10 patients) dans le groupe apalutamide versus 0,3% (n=1 patient) dans le groupe placebo. Parmi les 10 décès dans le groupe apalutamide, la cause principale du décès a été la progression de la maladie pour 3 patients et un EI pour les 7 autres patients (cancer de la prostate (n=2), sepsis (n=2), infarctus du myocarde aigu (n=1), arrêt cardio-respiratoire (n=1), infarctus du myocarde (n=1), pneumonie (n=1), syndrome de déficience multiviscérale (n=1), hémorragie cérébrale (n=1)). Un décès a été considéré comme lié au traitement par apalutamide par l'investigateur (infarctus du myocarde aigu chez un patient présentant deux infarctus du myocarde avec une pose de stent).

Le pourcentage de patients ayant présenté un EI grave a été similaire entre les deux groupes (25% dans le groupe apalutamide et 23% dans le groupe placebo). Les EI graves les plus fréquents dans le groupe apalutamide ont été des fractures par regroupement de termes préférentiels (3,4% versus 0,8%) et d'ordre infectieux : infection urinaire (1,2% versus 0,8%), pneumonie (1,1% versus 0,5%) et sepsis (1,0% versus 0%).

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour EI a été de 11% dans le groupe apalutamide et 7% dans le groupe placebo. Dans le groupe apalutamide, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été d'ordre cutané avec notamment les rashes maculo-papuleux (n=6), les rashes généralisés (n=4) ainsi que les rashes (n=3) et la fatigue (n=8).

Parmi les EI d'intérêt particulier, ont été répertoriés notamment des fractures (12% versus 7%), une hypothyroïdie (8% versus 2%) et des convulsions (2% versus 0%).

Au total, la supériorité d'ERLEADA en association à l'ADT par rapport au placebo en association à l'ADT a été démontrée en termes de délai de survie sans métastase (critère de jugement principal), de survie sans progression et de délai jusqu'à progression symptomatique. L'impact sur la mortalité d'ERLEADA à ce stade de la maladie n'est en revanche pas démontré à un suivi médian de 20,3 mois et compte-tenu de l'histoire naturelle de la maladie. Par ailleurs, aucun impact sur la qualité de vie n'a été démontré au regard du protocole, ce qui est regrettable dans cette situation clinique.

En conséquence, en l'état actuel des données, ERLEADA en association à l'ADT apporte une réponse au besoin de santé médical non couvert identifié au même titre que XTANDI.

08.6 Programme d'études

Les études suivantes sont en cours ou à venir :

- **Étude d'efficacité post-autorisation (PAES)** : dans le but d'évaluer d'avantage l'efficacité d'ERLEADA, le titulaire de l'AMM doit soumettre le rapport d'étude clinique final, incluant les résultats de la survie globale de l'étude SPARTAN comparant l'efficacité et la tolérance de l'apalutamide vs. placebo chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque (date prévue : juin 2023)
- **Suite à une recommandation du CHMP** : soumission d'analyse de sous-groupe de l'étude SPARTAN, comparant la MFS et la PFS post-traitement ultérieur entre les sujets exprimant des anomalies des récepteurs aux androgènes (AR) et ceux ne présentant pas d'anomalies des AR
- **Etude de phase III (NCT02257736) ACIS** évaluant l'apalutamide en association à l'acétate d'abiratéron et à la prednisone par rapport à l'acétate d'abiratéron en association à la prednisone chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration (résultats attendus en 2020).
- **Etude de phase III (NCT02489318) TITAN** évaluant l'apalutamide en association à un traitement par suppression androgénique chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (résultats publiés en juin 2019).
- **Etude de phase III (NCT02531516) ATLAS** évaluant l'apalutamide en association à un agoniste de la GnRH par rapport à un agoniste de la GnRH chez les patients atteints de cancer de la prostate localisé ou localement avancé à haut risque et recevant un premier traitement par radiothérapie (résultats attendus en 2022)
- **Etude de phase III (NCT03767244) PROTEUS** évaluant l'apalutamide en association à un traitement par suppression androgénique chez les patients présentant un cancer de la prostate localisé ou localement avancé à haut risque et éligibles à la prostatectomie (résultats attendus en 2025).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du cancer localisé dépend du risque de progression défini selon la classification de D'Amico²⁴ :

- tumeur localisée à faible risque (stade $\leq$ T2a, score de Gleason $\leq$ 6 et taux de PSA sérique $<$ 10 ng/ml, classification de D'Amico) : surveillance active ou traitement immédiat par prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie ;
- tumeur localisée à risque intermédiaire (stade T2b, score de Gleason de 7 ou taux de PSA sérique de 10 à 20 ng/mL, classification de D'Amico) : traitement local par prostatectomie ou radiothérapie (+/- hormonothérapie courte) ;
- haut risque ((stades T2c ou T2c-T3a, score de Gleason élevé $>$ 7 ou taux de PSA sérique élevé ($>$ 20 ng/ml), classification de D'Amico) : prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans) ;
- stade avancé (T3b-T4) : radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)

La prise en charge du cancer au stade métastatique avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+) (classification TNM) repose sur une hormonothérapie pouvant être associée à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration) et/ou radiothérapie pelvi-prostatique (dans le sous-groupe de tumeurs N+).

Après traitement local (prostatectomie ou radiothérapie), un suivi est mis en place avec notamment toucher rectal et mesure régulière du taux de PSA afin de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. Dans le cas des récurrences locales, les traitements de rattrapage principalement proposés sont les suivants :

- en cas de récurrence après prostatectomie : radiothérapie de rattrapage associée ou non à une hormonothérapie,
- en cas de récurrence après radiothérapie : prostatectomie de rattrapage et/ou hormonothérapie.

En cas de nouvelle récurrence suite au traitement de rattrapage et après confirmation de l'absence de métastases à distance suite à un examen d'imagerie, un traitement continu par hormonothérapie anti-androgénique est instauré afin de maintenir la testostéronémie $<$ 50 ng/dL.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), par une testostéronémie $<$ 50 ng/dL associée à une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir avec un PSA $>$ 2 ng/mL) ou à une progression radiologique ($\geq$ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale.

Les recommandations récentes du CCAFU²⁵ ont intégré l'utilisation de l'enzalutamide et de l'apalutamide dans leurs préconisations en vue de compléter le traitement par suppression androgénique par l'un de ces deux inhibiteurs de récepteurs aux androgènes (enzalutamide ou apalutamide) chez les patients en récurrence biologique après traitement local et sans métastase apparentes et chez qui survient une résistance à la castration (nmCRPC).

Les recommandations américaines (NCCN²⁶ et AUA²⁷) soutiennent ces recommandations en précisant que ces traitements doivent être administrés chez les patients à haut risque avec un PSADT $\leq$ 10 mois.

²⁴ Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer de la prostate. Janvier 2012. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf [accédé le 04/07/2018]

²⁵ Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

²⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Guidelines Prostate Cancer - Version 1.2019 – Mars 2019.

²⁷ Lowrance WT, Murad MH, Oh WK et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. J Urol. 2018 ; 200 :1264-72.

Place dans la stratégie thérapeutique d'ERLEADA :

Considérant les résultats de l'étude SPARTAN, ERLEADA en association à l'ADT est un traitement de première intention chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) ≤ 10 mois.

Aucune donnée ne permet de positionner les deux anti-androgènes ERLEADA et XTANDI l'un par rapport à l'autre dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement.

La Commission rappelle que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère (angor instable ou sévère, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque symptomatique, événement thrombo-embolique veineux ou artériel, arythmie ventriculaire) et les patients présentant des antécédents de convulsions ou de maladie exposant à un risque de convulsion (AVC récent, malformation artério-veineuse cérébrale, schwannome, méningiome ou autre atteinte du SNC ou méningée) n'étaient pas inclus par le protocole de l'étude SPARTAN et que par conséquent aucune donnée clinique n'est disponible dans ces populations (cf. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP).

De même, la Commission souligne que les données de tolérance de l'étude SPARTAN ont été rapportées à l'issue d'un suivi médian de 20,3 mois et d'une durée d'exposition à l'apalutamide de 16,9 mois. Aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▮ ERLEADA est un traitement spécifique du cancer de la prostate à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ERLEADA est important.
- ▮ A la date de réalisation de l'étude pivot SPARTAN, il n'existait pas de comparateur cliniquement pertinent. Aujourd'hui, le comparateur cliniquement pertinent est XTANDI (enzalutamide) (cf. section « 0.6. Comparateurs cliniquement pertinents »).
- ▮ ERLEADA est un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
 - de son incidence,
 - du besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques afin de retarder l'apparition des métastases dans le cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration à haut risque,
 - de la démonstration d'un impact de ERLEADA par rapport au placebo, tous deux en association à un traitement de suppression androgénique, en termes de délai de survie sans métastase, de survie sans progression et de délai jusqu'à progression symptomatique,
 - de l'absence d'impact démontré à ce jour sur la mortalité et sur la qualité de vie,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur l'organisation des soins,
- ERLEADA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERLEADA en association à l'ADT est important dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) ≤ 10 mois.

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 et aux posologies de l'AMM.

- ▮ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de ERLEADA par rapport au placebo, tous deux en association à la suppression androgénique (ADT), en termes de délai de survie sans métastase (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet supplémentaire importante correspondant à un gain absolu de 24,3 mois, après un suivi médian de 20,3 mois,
- de la supériorité démontrée en termes de survie sans progression et de délai jusqu'à progression symptomatique (critères de jugements secondaires hiérarchisés),

- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère de jugement secondaire hiérarchisé, compte-tenu du nombre limité d'événements à ce stade de la maladie (HR = 0,70 [0,47 ; 1,04]),
- du profil de tolérance de ERLEADA en association à l'ADT par rapport à l'association placebo plus ADT avec respectivement 45 % et 34 % d'événements indésirables de grades ≥ 3 et 1,2 % (n=10) versus 0,3 % (n=1) de décès au regard des durées médiane de traitement respectives de 16,9 et 11,2 mois dans les deux groupes,

la Commission considère que ERLEADA en association à l'ADT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) comme XTANDI dans la stratégie de traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

010.3 Population cible

La population-cible d'ERLEADA est représentée par les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (PSA-DT ≤ 10 mois après un traitement local).

En l'absence de données de prévalence, la population est approchée comme suit :

- selon les données actualisées de l'Invs, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 50 430 nouveaux cas/an en France en 2015²⁸
- les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate rapportent la part des stades au diagnostic qui est estimée à 85% pour les stades localisés (n=42 866)²⁹
- d'après la littérature, le pourcentage de patients diagnostiqués à haut risque de progression selon la classification d'Amico parmi les patients au stade localisé est de 15 %³⁰ soit 6 355 patients.
- La prostatectomie étant plus réalisée que la radiothérapie²⁹ et les résultats étant équivalents à ce stade de la maladie entre les deux procédures²⁹. D'après la littérature³¹, une rechute survient chez 20 à 40 % des patients suite à une prostatectomie totale représentant environ 1271 à 2542 patients.
- Parmi ceux-là :
 - o un sous-groupe avec un score de Gleason faible (< 7) et un PSA-DT > 10 mois relèverait d'une surveillance active
 - o un sous-groupe sera retraité par radiothérapie (+/- hormonothérapie) ou chirurgie en fonction du traitement initial,

Après échec des traitements locaux, le sous-groupe dont la rechute est limitée au PSA-DT ≤ 10 mois serait éligible à un traitement par ERLEADA.

On ne dispose pas de données précises sur le pourcentage des deux premiers sous-groupes. Par conséquent, le pourcentage de patients susceptibles de bénéficier du traitement par ERLEADA est approché par la fourchette basse (20%) du taux de rechute globale soit 1271 patients/an.

L'étude KANTAR³² rapporte 67% de patients avec un doublement du PSADT < 10 mois dans un échantillon de patients recrutés sur 3 ans (avec un recrutement irrégulier selon les années) de patients plus graves ou sévères et donc non représentatifs de la population.

²⁸ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate> [accédé le 28/05/2019]

²⁹ Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate - OPEPS (Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé) <https://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf>

³⁰ Rozet F, Hennequin C, Fromont G et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Progrès en urologie (2011) 21, 901-8.

³¹ Lesourd M, Roumiguié M., Beauval J.-B Récidive biologique après prostatectomie totale dans le cancer de la prostate : quel bilan et quel traitement en 2019 ? Progrès en urologie – FMC (2019) 29, F13-17

³² Etude Kantar Health 2019 réalisée sur 321 patientes atteintes de cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration du sein métastatique HER2+.

Au total, la population-cible incidente d'ERLEADA peut être estimée à 1270 patients par an. Il s'agit d'une surestimation en l'absence de données sur le pourcentage de patients ayant un PSA-DT ≤ 10 mois parmi cette population.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

► Annexe 1. Critères de progression de la maladie RECIST version 1.1 au cours de l'étude SPARTAN

Dans l'étude SPARTAN, la progression était définie selon les critères RECIST version 1.1 comme ci-dessous :

- Chez les patients ayant au moins une lésion mesurable : augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme la plus faible observée pendant l'étude (y compris à l'inclusion), associée à une augmentation absolue d'au moins 5 mm. L'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions était considérée comme une progression ;
- Chez les patients ne présentant que des lésions non mesurables sur les clichés IRM ou tomodensitométrie : une progression sans équivoque (représentative du changement global du statut de la maladie) ou l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est considérée comme une progression. Les nouvelles lésions osseuses détectées par scanner devaient être confirmées par un second examen (IRM ou tomodensitométrie).

► Annexe 2. Critères PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group) – Délai de réponse du PSA et taux de réponse PSA (étude SPARTAN)

Une progression biologique était définie par une augmentation du PSA $\geq 25\%$ par rapport à la valeur à l'inclusion et ≥ 2 ng/mL au-dessus du nadir confirmé par un deuxième dosage au moins 3 semaines plus tard. En l'absence d'une diminution du PSA par rapport à l'inclusion, une progression était aussi définie par une augmentation $\geq 25\%$ par rapport à la valeur à l'inclusion et ≥ 2 ng/mL au-dessus du nadir à 12 semaines.

► Annexe 3. Règles de censure additionnelles appliquées au cours de l'étude SPARTAN

Cas de figure	Recommandations américaines	Recommandations européennes
- Patient perdu de vue - Patient ayant progressé ou décédé après au moins 2 évaluations consécutives de la maladie manquantes ou non évaluable	Censure à la date de dernière évaluation de la tumeur au cours de laquelle il était établi que le patient ne présentait pas de métastase	Délai de progression calculé avec la première date documentant une progression ou un décès, indépendamment de données manquantes ou non évaluable
Patient ayant reçu un nouveau traitement antinéoplasique avant la documentation de la progression de la maladie ou le décès	Censure à la date de dernière évaluation de la tumeur avant le début du nouveau traitement	Délai de progression calculé avec la première date documentant une progression ou un décès, indépendamment du changement de traitement

► Annexe 4. Détail des événements de progression symptomatique (étude SPARTAN)

	Placebo (n=401)	Apalutamide (n=806)
Délai jusqu'à progression symptomatique		
Nombre d'événements, n(%)	63 (15,7%)	64 (7,9%)
- uniquement progression de la douleur ou aggravation des symptômes de la maladie	23 (36,5)	24 (37,5)
- uniquement événement osseux	12 (19,0)	15 (23,4)
- uniquement progression loco-régionale de la tumeur	17 (27,0)	12 (18,8)
- événement osseux, progression de la douleur ou aggravation des symptômes de la maladie	1 (1,6)	5 (7,8)
- non documenté	4 (6,3)	4 (6,3)
- progression de la douleur ou aggravation des symptômes de la maladie, progression loco-régionale de la tumeur	2 (3,2)	2 (3,1)
- événement osseux, progression loco-régionale de la tumeur	4 (6,3)	1 (1,6)
- événement osseux, progression de la douleur ou aggravation	0	1 (1,6)