

## AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

# enzalutamide **XTANDI 40 mg,** comprimé pelliculé Réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 15 février 2023

- ➔ Cancer de la prostate
- ➔ Secteurs : Hôpital et ville

### L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).

### Quel progrès ?

XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT apporte un progrès thérapeutique par rapport à l'ADT seule, dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

### Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT) en association à une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) : soit l'apalutamide, l'acétate d'abiratérone en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou l'enzalutamide. Un traitement par docétaxel en association à l'ADT peut être proposé chez les patients éligibles à la chimiothérapie. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule.

#### Place de XTANDI (enzalutamide) dans la stratégie thérapeutique :

XTANDI (enzalutamide) administré en association à l'ADT, est une option de première ligne dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

En l'absence de donnée comparative, la place de XTANDI (enzalutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne à savoir l'apalutamide, le docétaxel ou l'acétate d'abiratérone (en association avec la prednisone ou la prednisolone), reste à déterminer.

Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, de ses comorbidités, du choix éclairé du patient ainsi que du niveau de preuve et du profil de tolérance de chaque médicament.

<b>Motif de l'examen</b>	Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire sur la base de nouvelles données de survie globale.
<b>Indication concernée</b>	<b>Traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique.</b>
<b>SMR</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– D'une démonstration d'une supériorité de l'association enzalutamide + suppression androgénique (ADT) versus ADT, en termes de survie globale dans deux études randomisées (l'étude ARCHES ; HR = 0,66 ; IC<sub>95%</sub> [0,53 ; 0,81] et l'étude ENZAMET ; HR = 0,67 ; IC<sub>95%</sub> = [0,52 ; 0,86]) et de survie sans progression radiologique dans l'étude ARCHES (HR = 0,39, IC<sub>95%</sub> = [0,30 ; 0,50]),</li> </ul> <p>mais considérant d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Le profil de tolérance à long terme de XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT jugé acceptable par rapport à l'ADT et marqué notamment par la survenue d'EI de grades ≥ 3 de type hypertension dans l'étude ARCHES (4,7 % vs 1,9 %),</li> <li>– L'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, la Commission accorde à XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT, comme pour ZYTIGA (acétate d'abiratérone) et ERLEADA (apalutamide), <b>une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus ADT seule</b>, dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible en association avec l'ADT.</li> </ul>
<b>ISP</b>	<b>XTANDI (enzalutamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>XTANDI (enzalutamide) administré en association à l'ADT, est une option de première ligne dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.</p> <p>En l'absence de donnée comparative, la place de XTANDI (enzalutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne, à savoir l'apalutamide, le docétaxel ou l'acétate d'abiratérone (en association avec la prednisone ou la prednisolone), reste à déterminer.</p> <p>Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, de ses comorbidités, du choix éclairé du patient ainsi que du niveau de preuve et du profil de tolérance de chaque médicament.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible de XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes est de 13 500 patients par an.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Indications</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>5</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>6</b>
<b>5. Compareurs cliniquement pertinents</b>	<b>8</b>
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	10
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>11</b>
<b>7. Rappel des précédentes évaluations</b>	<b>11</b>
<b>8. Analyse des données disponibles</b>	<b>12</b>
8.1 Efficacité	13
8.2 Tolérance	16
8.3 Qualité de vie	17
8.4 Données d'utilisation	17
8.5 Résumé & discussion	18
8.6 Programme d'études	20
<b>9. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>20</b>
<b>10. Conclusions de la Commission</b>	<b>20</b>
10.1 Service Médical Rendu	20
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	21
10.3 Population cible	22
<b>11. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>22</b>
<b>12. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>23</b>
<b>13. Annexe</b>	<b>24</b>
13.1 Annexe I : Tableau face à face des modifications du RCP	24
13.2 Annexe II : Aspects méthodologiques de l'étude ARCHES	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Février 2023

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande de réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) à la demande du laboratoire de la spécialité XTANDI (enzalutamide) 40 mg, comprimé pelliculé, concernant leur 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 suivante : « traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ». XTANDI (enzalutamide) dispose d'une AMM dans cette indication depuis le 30 avril 2021.

XTANDI (enzalutamide) bloque de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés et leur fixation à l'ADN.

Pour rappel, dans cette indication, la Commission de la Transparence avait octroyé à XTANDI (enzalutamide), dans son avis du 21 juillet 2021<sup>1</sup>, un service médical rendu (SMR) important, et avait considéré que cette spécialité apportait une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'ADT seule, dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique.

Par ailleurs, la commission a souhaité être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude ARCHES, ainsi que des données sur les traitements ultérieurs reçus en date de l'analyse finale par les patients de l'étude ARCHES.

Le laboratoire sollicite donc une réévaluation de l'ASMR de XTANDI (enzalutamide) sur la base des données désormais disponibles de survie globale de l'étude ARCHES.

## 2. Indications

« Xtandi est indiqué dans :

- **Le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique.**
- Le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes.
- Le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
- Le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. »

## 3. Posologie

« Un traitement par enzalutamide doit être débuté et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate.

*Posologie*

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

---

<sup>1</sup> Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de XTANDI. 21 juillet 2021 : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19235\\_XTANDI\\_PIC\\_EI\\_Avis%20version%20d%C3%A9finitive\\_CT19235.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19235_XTANDI_PIC_EI_Avis%20version%20d%C3%A9finitive_CT19235.pdf)

La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

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

Cf. le RCP

## 4. Besoin médical

Le cancer de la prostate se situe au 1er rang des cancers chez l'homme, devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente 25 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. Il se situe au 3e rang des décès par cancer chez l'homme bien que sa mortalité connaisse une diminution depuis quelques années<sup>2</sup>.

L'histologie de la tumeur prostatique peut être différencié en une forme prédominante, les adénocarcinomes, et d'autres formes rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes. Le pronostic et la stratégie thérapeutique dépendent du stade du cancer (localisé, localement avancé ou métastatique)<sup>3</sup>.

Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (2 à 43 % des cancers de la prostate) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses et lymphatiques. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 30 %<sup>4</sup>.

La survie médiane du cancer métastatique hormono-sensible (mHSPC) varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, le score histopronostique de Gleason caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, le volume tumoral, la présence de métastases osseuses ou viscérales<sup>5</sup> et du caractère synchrone ou métachrone des métastases<sup>6</sup>.

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT) en association à une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) : soit l'apalutamide, l'acétate d'abiratérone en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou l'enzalutamide. Un traitement par docétaxel en association à l'ADT peut être proposé chez les patients éligibles à la chimiothérapie. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule<sup>7</sup>.

---

<sup>2</sup> INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> [consulté le 28/11/2022]

<sup>3</sup> AFU. Formation AFU : Chapitre 16 tumeur de la prostate. <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html> [consulté le 31/01/2023]

<sup>4</sup> EPAR Xtandi (enzalutamide). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-q-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-q-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [consulté le 31/01/2023]

<sup>5</sup> EPAR ZYTIGA. Disponible sur le site de l'EMA : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002321/WC500240749.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf) [consulté le 31/01/2023]

<sup>6</sup> Rozet, F., et al. "Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020." Progrès en Urologie 30.8-9 (2020): 430-438.

<sup>7</sup> Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie pour le cancer de la prostate : cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. Actualisation 2020. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-pour-le-cancer-de-la-prostate-cancer-de-prostate-metastatique-hormono-sensible-actualisation-2020/?date=&themes=1342&search=prostate> [consulté le 28/11/2022]

La suppression androgénique peut se faire soit par castration chimique : traitement hormonal bloquant la synthèse des androgènes (agonistes et antagonistes de la LH-RH +/- anti-androgènes), soit par castration chirurgicale<sup>3</sup>.

Dans le cadre des cancers de la prostate métastatiques d'emblée à faible volume tumoral, une irradiation prostatique est recommandée<sup>8</sup>.

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

---

<sup>8</sup> Ploussard, G., et al. "French AFU Cancer Committee Guidelines-Update 2022-2024: prostate cancer-Management of metastatic disease and castration resistance." Progrès en Urologie 32.15 (2022): 1373-1419.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) de XTANDI (enzalutamide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique recommandés dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes au même stade de la stratégie en 1ère ligne soit seuls ou en association : les analogues de LH-RH ou les antagonistes de LH-RH, les médicaments ayant une action de blocage périphérique sur les androgènes, les anti-androgènes ainsi que la chimiothérapie par docétaxel.

### 5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Analogues de la LH-RH</b>						
ZOLADEX (groséraline) AstraZeneca	Non	« Cancer de la prostate métastasé. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA). »	07/09/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR II dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé en 1999.	Oui
DECAPEPTYL (triptoréline) Ipsen pharma	Non	« Cancer de la prostate hormono-dépendant métastatique, ou cancer localement avancé seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie. »	16/03/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé en 2006.	Oui
GONAPEPTYL (triptoréline) Ferring	Non	« Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique. »	01/07/2015 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison en 2001.	Oui
ENANTONE (leuprénéline) Takeda	Non	« Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé. Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (3,75 mg et 11,25 mg). Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre	05/12/2018 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH en 2007.	Oui

		formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (30 mg). »				
<b>ELIGARD</b> (leuprroléline) <i>Recordati</i>	Non	« Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant. »	22/06/2016 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le cancer de la prostate à un stade avancé en 2007 et ASMR V dans la prise en charge pour l'indication en association à la radiothérapie en 2015.	Oui
<b>Antagonistes de la LH-RH</b>						
<b>FIRMAGON</b> (dégarelix) <i>Ferring</i>	Non	« Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant. »	17/02/2021 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V en 2021 dans la stratégie de traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant au stade avancé.	Oui
<b>Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (CYP17)</b>						
<b>ZYTIGA</b> (acétate d'abiratérone) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	« En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible (mHSPC) à haut risque nouvellement diagnostiquée chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »	16/05/2018 (inscription)	Important	ASMR III par rapport à l'ADT seul, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormonosensible à haut risque nouvellement diagnostiquée, en association avec la prednisone ou la prednisolone.	Oui
<b>Anti-androgène</b>						
<b>ERLEADA</b> (apalutamide) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	« Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »	10/06/2020 (inscription)	Important	ASMR III versus ADT seul, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »	Oui
<b>Chimiothérapie associée à l'ADT</b>						
<b>TAXOTERE**</b> (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	« TAXOTERE en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible. »	10/06/2020 (inscription)	Important	ASMR IV versus ADT seul, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »	Oui

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\* Depuis le 29 octobre 2019 et le 14 novembre 2019, deux spécialités à base de docétaxel (TAXOTERE et docétaxel ZENTIVA) sont indiquées, en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

A noter que ZYTIGA (acétate d'abiratérone) (AMM le 15/11/2017), ERLEADA (apalutamide) (AMM le 27/01/2020) et TAXOTERE (docétaxel) (AMM le 14/11/2019) n'étaient pas disponibles à la date de réalisation des études ENZAMET et ARCHES de XTANDI (enzalutamide) (début des inclusions en mars 2014 et mars 2016 respectivement) compte tenu d'un développement concomitant.

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

Castration chirurgicale.

### Conclusion

Les CCP de XTANDI (enzalutamide) dans l'indication AMM évaluée sont ERLEADA (apalutamide), ZYTIGA (acétate d'abiratérone), TAXOTERE (docétaxel) et docétaxel ZENTIVA (docétaxel). Compte tenu d'un développement concomitant dans cette indication, une comparaison directe entre ces médicaments n'est pas attendue à la date de la présente évaluation.

L'indication de ZYTIGA (acétate d'abiratérone) étant restreinte aux patients ayant un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué et à haut risque<sup>9</sup>, il s'agit d'un comparateur uniquement dans une sous-partie de l'indication AMM.

<sup>9</sup> Il s'agit des patients ayant au moins 2 des 3 facteurs pronostiques suivants :

- score de Gleason  $\geq 8$
- présence de  $\geq 3$  lésions osseuses détectables par scintigraphie osseuse
- présence de métastase viscérale mesurable par tomodensitométrie ou IRM

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### ➔ AMM aux Etats-Unis

La spécialité XTANDI (enzalutamide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé d'indication qui ne précise pas explicitement son utilisation dans le cadre d'une association à une suppression androgénique :

« *XTANDI is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with:*

- *castration-resistant prostate cancer.*
- *metastatic castration-sensitive prostate cancer* ».

### ➔ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Population de l'AMM
Allemagne		Population restreinte
Pays-Bas		Population restreinte uniquement aux patients non répondreurs au Docétaxel
Espagne		
Belgique	En cours	Non applicable
Italie	En cours	

## 7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	21/07/2021 (Extension d'indication)
Indication	« Traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »
SMR	« Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XTANDI (enzalutamide) est <b>important</b> dans l'indication de l'AMM. »
ASMR	« La Commission de la Transparence considère que XTANDI (enzalutamide) en association à la suppression androgénique (ADT) apporte une amélioration du service médical rendu mineure ( <b>ASMR IV</b> ) par rapport à l'ADT seule, dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC). »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>« XTANDI (enzalutamide) administré en association à l'ADT, est une option de traitement de première ligne du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.</p> <p>En l'absence de donnée comparative, la place de XTANDI (enzalutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne à savoir l'apalutamide, le docétaxel ou l'acétate d'abiratérone (en association avec la prednisone ou la prednisolone), reste à déterminer. Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités, le choix éclairé du patient ainsi que du niveau de preuve et du profil de tolérance de chaque médicament. »</p>
Études demandées	-
Autres recommandations	<p>« La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude ARCHES (CSR attendu pour novembre 2021), ainsi que des données sur les traitements ultérieurs reçus en date de l'analyse finale par les patients de l'étude ARCHES.</p> <p>Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament. »</p>

## 8. Analyse des données disponibles

L'examen initial de XTANDI (enzalutamide) dans cette indication avait principalement reposé sur deux études cliniques :

- L'étude ARCHES : étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'enzalutamide en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) versus placebo + ADT, chez les patients atteints de cancer de la prostate hormonosensible métastatique.
- L'étude ENZAMET : étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association enzalutamide + ADT versus un blocage androgénique complet associant anti androgène non stéroïdien (AANS) (bicalutamide/nilutamide/flutamide) + ADT, chez les hommes atteints de mHSPC.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 21 juillet 2021<sup>1</sup> sont rappelés ci-après (cf.8.1.1. Rappels des données cliniques précédemment examinées par la Commission).

**Les nouvelles données fournies par le laboratoire** à l'appui de la demande de réévaluation sont les résultats de l'analyse finale de la survie globale de l'étude ARCHES (après un suivi médian de 44,6 mois), dont les résultats de l'analyse intermédiaire avaient été examinés par la CT lors de l'examen initial, ainsi que des données actualisées de tolérance.

## 8.1 Efficacité

### 8.1.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 21 juillet 2021<sup>1</sup>)

#### ➔ Etude ARCHES

Il s'agit d'une étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'enjalutamide en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) versus placebo + ADT, chez les patients atteints de cancer de la prostate hormono-sensible métastatique.

Au total, 1150 patients ont été randomisés dans l'étude (n = 574 dans le groupe enjalutamide + ADT et n = 576 dans le groupe placebo + ADT) entre mars 2016 et octobre 2018.

Dans cette étude, lors de l'analyse principale (suivi médian de 14,4 mois), la supériorité de l'association enjalutamide + ADT versus placebo + ADT a été démontrée en termes de survie sans progression radiologique (rPFS) qui était le critère de jugement principal, avec une médiane de rPFS non atteinte dans le groupe enjalutamide + ADT et de 19,0 mois dans le groupe comparateur (HR = 0,39, IC<sub>95%</sub> = [0,30 ; 0,50], p<0,0001).

Néanmoins, l'analyse intermédiaire de la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) réalisée après un suivi médian de 14,4 mois (octobre 2018)<sup>10</sup> n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (HR = 0,81 ; IC<sub>95%</sub> = [0,53 ; 1,25] ; p = 0,336 (NS)). La médiane de la survie globale n'a été atteinte pour aucun des deux groupes.

Pour rappel, la supériorité de l'association enjalutamide + ADT versus placebo + ADT a été démontrée sur les autres critères de jugement secondaires hiérarchisés<sup>11</sup> :

- Délai jusqu'à progression du PSA :

Le délai médian jusqu'à progression du PSA n'a été atteint pour aucun des deux groupes, HR = 0,19 ; IC<sub>95%</sub> = [0,13 ; 0,26] ; p < 0,0001.

- Délai jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux :

Le délai médian jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux n'a pas été atteint dans aucun des deux groupes : 8,0 % des patients du groupe enjalutamide + ADT 23,1 % du groupe placebo + ADT ont débuté un nouveau traitement anticancéreux. Le HR a été en faveur du groupe enjalutamide + ADT (HR = 0,28 ; IC<sub>95%</sub> = [0,20 ; 0,40] ; p < 0,0001).

- Pourcentages de patients avec un PSA indétectable :

Le pourcentage des patients ayant un PSA détectable à l'inclusion devenu indétectable au cours du traitement était de : 68,1% dans le groupe enjalutamide + ADT et de 17,6% dans le groupe placebo + ADT, soit une différence absolue de 50,5 % entre les deux groupes (p < 0,0001).

- Pourcentage de réponse objective (ORR) évaluée par lecture centralisée indépendante :

L'ORR évalué par une lecture centralisée indépendante était de 83,1 % chez les patients du groupe enjalutamide + ADT et de 63,7 % chez les patients du groupe placebo + ADT, soit une différence absolue de 19,3% (IC<sub>95%</sub> = [10,4 ; 28,2] ; p <0,0001).

<sup>10</sup> Un total de 84 décès était survenu : 39 décès (6,8 %) dans le groupe enjalutamide + ADT et 45 décès (7,8 %) dans le groupe placebo + ADT

<sup>11</sup> Les autres critères secondaires sont hiérarchisés avec un schéma en parallèle et ne sont pas annulés par les résultats non significatifs de l'analyse intermédiaire de la survie globale (cf. annexe II)

## ➔ Etude ENZAMET

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association enzalutamide + ADT versus un blocage androgénique complet associant anti androgène non stéroïdien (AANS) + ADT, chez les hommes atteints de mHSPC.

Dans cette étude, lors de l'analyse intermédiaire<sup>12</sup> de la SG (critère de jugement principal), réalisée après un suivi médian de 33,8 mois (28 février 2019)<sup>13</sup>, la supériorité de l'association enzalutamide + ADT versus AANS + ADT a été démontrée (HR = 0,67 ; IC<sub>95%</sub> = [0,52 ; 0,86] ; p = 0,002). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

### 8.1.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

Depuis la dernière évaluation de 2021<sup>1</sup>, les résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude ARCHES sont disponibles et sont présentés ci-après.

## ➔ Etude ARCHES

Après la démonstration de la supériorité en termes de rPFS (critère de jugement principal), une levée de l'aveugle a été réalisée et un cross-over a été autorisé pour les patients du groupe comparateur (placebo + ADT).

Au total, 365 patients (63,6 %) du groupe enzalutamide + ADT versus 180 patients (31,3 %)<sup>14</sup> du groupe placebo + ADT ont été suivis dans le cadre de la phase d'extension en ouvert.

**Lors de l'analyse finale de la SG (28 mai 2021)<sup>15</sup>, après un suivi médian de 44,6 mois, la supériorité du groupe enzalutamide + ADT a été démontrée versus le groupe placebo + ADT (HR = 0,66 ; IC<sub>95%</sub> = [0,53 ; 0,81] ; p<0,0001).**

La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les deux groupes de l'étude. Un total de 356 décès étaient survenus : 154 patients (26,8%) dans le groupe enzalutamide + ADT et 202 (35,1%) dans le groupe placebo.

<sup>12</sup> Une première analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée à 50 % du nombre de décès nécessaires à l'analyse finale.

<sup>13</sup> Un total de 245 décès étaient survenus : 18,1 % dans le groupe enzalutamide et 25,4 % dans le groupe contrôle (AANS + ADT)

<sup>14</sup> Ces patients ont reçu enzalutamide+ADT (cross-over)

<sup>15</sup> une analyse finale de la SG a été prévue après la survenue de 342 décès.

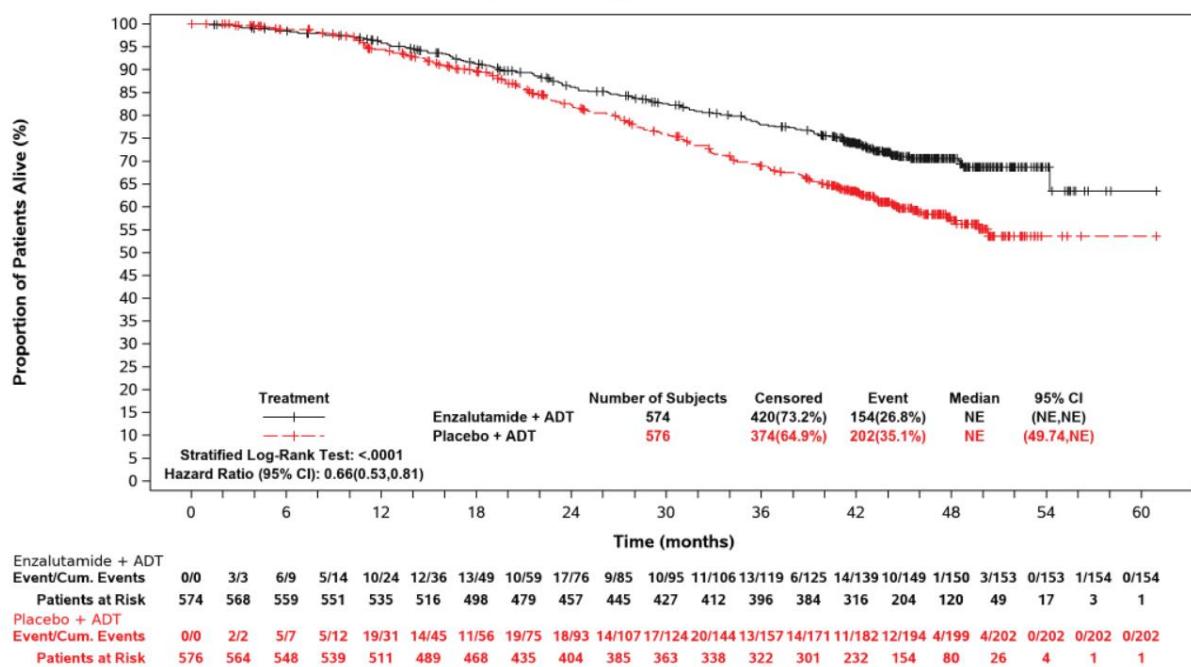


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de l'analyse finale de survie globale OS (population ITT)

## Traitements ultérieurs

Lors de l'analyse finale, 131 patients (22,8 %) du groupe enzalutamide + ADT, 221 patients (38,4 %) du groupe placebo + ADT et 15 patients (8,2 %) du groupe cross-over placebo → enzalutamide avaient reçu au moins un traitement ultérieur (Cf. Tableau 1).

Tableau 1 : Traitements ultérieurs administrés dans l'étude ARCHES (analyse finale - mai 2021)

	Enzalutamide + ADT (n = 574)	Placebo + ADT (n = 576)	Cross-over (placebo => enzalutamide) (n = 180)
<b>Patients ayant reçu ≥1 traitement ultérieur, n (%)</b>	131 (22,8%)	221 (38,4%)	15 (8,2%)
<b>Premier traitement ultérieur administré :</b>			
<b>Docétaxel</b>	48 (8,4%)	71 (12,3%)	5 (2,7%)
<b>Acétate d'abiratérone</b>	26 (4,5%)	42 (7,3%)	3 (1,6%)
<b>Enzalutamide</b>	7 (1,2%)	61 (10,6%)	0
<b>Bicalutamide / flutamide</b>	8 (1,4%)	23 (4,0%)	1 (0,5%)
<b>Cabazitaxel</b>	11 (1,9%)	6 (1,0%)	1 (0,5%)
<b>Sipuleucel-T</b>	4 (0,7%)	6 (1,0%)	0
<b>Radium</b>	6 (1,0%)	4 (0,7%)	0
<b>Autres*</b>	23 (4,0%)	12 (2,1%)	6 (3,3%)

\* différentes chimiothérapies et vaccins

## 8.2 Tolérance

### 8.2.1 Données issues des études cliniques

#### 8.2.1.1 Rappel des données de tolérance issues des études cliniques précédemment évalués par la Commission (avis du 21 juillet 2021)

Dans l'étude ARCHES, l'incidence des EI de grades  $\geq 3$  et des EI graves a été comparable entre les deux groupes de traitement (respectivement : 23,6 % des patients du groupe enzalutamide versus 24,7 % des patients du groupe contrôle, et 18,2 % versus 19,5 %).

Dans l'étude ouverte ENZAMET, les EI de grade 3 ou 4 sont survenus chez 57 % des patients du groupe enzalutamide + ADT versus 42,5 % des patients du groupe contrôle (bicalutamide/nilutamide/flutamide + ADT) et les EI graves chez 3 % versus 0,4 %.

Il est à noter qu'une neuropathie sensorielle périphérique de grades  $\geq 3$  est survenue chez 4 patients du groupe enzalutamide dont 3 patients traités par docétaxel, et chez un patient du groupe comparateur traité par docétaxel. Des convulsions ont été rapportées chez 6 patients du groupe enzalutamide (1,1 %) et chez aucun patient du groupe contrôle.

#### 8.2.1.2 Nouvelles données issues des études cliniques

Le laboratoire a fourni les données de tolérance à long terme (suivi de 44,6 mois) de l'étude ARCHES.

Les EI les plus fréquents (rapportés par au moins 5 % des patients d'un des deux groupes) ont été : les bouffées de chaleur (29,9 % dans le groupe enzalutamide + ADT versus 22,8 % dans le groupe placebo + ADT et 8,3 % dans le groupe cross-over placebo → enzalutamide), la fatigue (25,0 %, 16,0 % et 21,7 %), les arthralgies (18,2 %, 11,3 % et 6,7 %) et les douleurs dorsales (13,3 %, 12,0 % et 10,6 %).

La fréquence des EI de grades  $\geq 3$  a été de 41,4 % versus 29,1 % et de 31,1 % dans le groupe cross-over placebo → enzalutamide. Les plus fréquemment rapportés ont été : l'hypertension (4,7 % vs 1,9 %), la progression d'un néoplasme malin (1,9 % vs 0,5 %), l'asthénie (1,7 % vs 0,5 %) et l'anémie (1,6 % vs 0,9 %).

La fréquence des EIG graves a été de 34,4 % versus 22,3 % et de 20 % dans le groupe cross-over placebo → enzalutamide. Les plus fréquemment rapportés ont été : la progression d'un néoplasme malin (1,9 % vs 0,5 %), la fibrillation auriculaire (1,4 % vs 1,2 %) et la chute (1,4 % vs 0,7 %).

Le pourcentage d'arrêt de traitement après la survenue d'événements indésirables a été de : 13,8 % dans le groupe enzalutamide + ADT versus 5,6 % dans le groupe placebo + ADT et de 7,2 % dans le groupe cross-over placebo → enzalutamide.

Le pourcentage de décès après la survenue d'un EI a été de : 5,2 % dans le groupe enzalutamide + ADT versus 2,1 % dans le groupe placebo + ADT et 1,7 % dans le groupe cross-over placebo → enzalutamide. Les causes principales de décès ont été : une progression d'un néoplasme malin (1,2 % vs 0,3 %), une embolie pulmonaire (0,7 % vs 0) et une insuffisance cardio-pulmonaire (0,3 % vs 0). Un décès lié au traitement a été rapporté dans le groupe placebo + ADT et aucun dans le groupe enzalutamide + ADT.

### 8.2.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la dernière évaluation de XTANDI (enzalutamide)<sup>1</sup>, aucune modification du PGR n'a été effectuée.

Le résumé des risques du PGR de XTANDI (enzalutamide) (version 16.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Convulsions ;</li><li>– Chute ;</li><li>– Fracture non pathologique ;</li><li>– Cardiopathie ischémique.</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	Aucun
<b>Informations manquantes</b>	Aucun

### 8.2.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier PSUR, couvrant la période 31/08/2017 au 30/08/2020 et déjà transmis lors d'une précédente évaluation<sup>1</sup>.

Au cours de la période du PSUR, un signal a été détecté concernant la survenue de réactions cutanées sévères. Après analyse de ce signal, les réactions cutanées sévères ont été ajoutées à la rubrique 4.8 du CCDS (Company Core Data Sheet).

### 8.2.4 Données issues du RCP

Les principales modifications apportées au RCP depuis la dernière évaluation<sup>1</sup> sont :

- **La section 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** avec l'ajout des effets indésirables cutanés sévères (EICS) (rectificatif du 30/04/2021).
- **La section 4.8 Effets indésirables** du RCP avec l'ajout d'un effet indésirable de type dysgueuse (rectificatif du 17/06/2021).

Un tableau comparatif du RCP est soumis en annexe I.

## 8.3 Qualité de vie

L'évaluation du temps jusqu'à dégradation des symptômes urinaires par le score QLQ-PR25<sup>16</sup> (critère secondaire hiérarchisé) n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre XTANDI (enzalutamide) et le placebo dans l'étude ARCHES, ce qui ne permet pas de tirer de conclusion sur ce critère. Par ailleurs, dans la mesure où l'étude ENZAMET était réalisée en ouvert et que l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie dans ce contexte.

## 8.4 Données d'utilisation

L'ATU d'extension d'indication a pris fin le 30 juin 2021. Depuis la dernière évaluation par la Commission de la Transparence le 21 juillet 2021, aucune nouvelle donnée d'utilisation n'est disponible.

<sup>16</sup> Le questionnaire QLQ-PR25 évalue 25 items relatifs à la qualité de vie chez les patients atteints de cancer de la prostate, notamment : les symptômes urinaires (PRURI), les symptômes intestinaux, les symptômes liés au traitement du cancer ainsi que l'activité et la fonction sexuelles. Chaque item est quantifié de 1 à 4. Pour les items fonctionnels (activité/ fonction sexuelle et statut global de qualité de vie), plus le score est élevé, meilleur est le niveau de fonctionnement. Pour les items symptomatiques (symptômes intestinaux, urinaires, liés au traitement), plus le score est élevé, plus les symptômes sont importants.

## 8.5 Résumé & discussion

L'efficacité et la tolérance de XTANDI (enzalutamide) pour le traitement de première ligne du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ont été évaluées dans les études de phase III, randomisées ARCHES et ENZAMET.

Lors de l'évaluation initiale<sup>1</sup> de XTANDI (enzalutamide), la supériorité de l'association enzalutamide + ADT versus placebo + ADT a été démontrée en termes de survie sans progression radiologique (rPFS) qui était le critère de jugement principal, avec une médiane de rPFS non atteinte dans le groupe enzalutamide + ADT et de 19,0 mois dans le groupe comparateur (HR = 0,39, IC<sub>95%</sub> = [0,30 ; 0,50]), lors de l'analyse principale dans l'étude ARCHES (suivi médian de 14,4 mois). Néanmoins, l'analyse intermédiaire de la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (HR = 0,81 ; IC<sub>95%</sub> = [0,53 ; 1,25] ; p = 0,336 (NS)). La médiane de la survie globale n'a été atteinte pour aucun des deux groupes.

Pour rappel, dans l'étude ENZAMET, après un suivi médian de 33,8 mois, la supériorité du groupe enzalutamide + ADT a été démontrée versus le groupe blocage androgénique complet associant un anti androgène non stéroïdien (AANS) + ADT en termes de SG (HR = 0,67 ; IC<sub>95%</sub> = [0,52 ; 0,86] ; p<0,002).

Dans l'avis du 21 juillet 2021<sup>1</sup>, la commission a souhaité être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude ARCHES, ainsi que des données sur les traitements ultérieurs reçus en date de l'analyse finale.

La présente demande de réévaluation du niveau d'ASMR repose principalement sur les résultats de l'analyse finale de la survie globale (critère secondaire hiérarchisé) dans l'étude ARCHES, après un suivi médian de 44,6 mois.

### ➔ Nouvelles données d'efficacité – Etude ARCHES

Après la démonstration de la supériorité en termes de rPFS (critère de jugement principal), une levée de l'aveugle a été réalisée et un cross-over a été autorisé pour les patients du groupe comparateur (placebo + ADT).

Au total, 365 patients (63,5%) du groupe enzalutamide + ADT versus 180 patients (31,3%) du groupe placebo + ADT ont été suivis dans le cadre de la phase d'extension en ouvert.

Lors de l'analyse finale de la SG (28 mai 2021), après un suivi médian de 44,6 mois, la supériorité de l'association enzalutamide + ADT a été démontrée versus l'ADT seule (HR = 0,66 ; IC<sub>95%</sub> = [0,53 ; 0,81] ; p<0,0001).

La médiane de survie globale n'était pas atteinte dans les deux groupes de l'étude. Un total de 356 décès étaient survenus : 154 patients (26,8 %) dans le groupe enzalutamide + ADT et 202 (35,1%) dans le groupe placebo.

Concernant les traitements ultérieurs, 131 patients (22,8 %) du groupe enzalutamide + ADT et 236 patients (41%) du groupe placebo + ADT avaient reçu au moins un traitement ultérieur. Les plus fréquents ont été : docétaxel (8,4% vs 12,3%), l'acétate d'abiratérone (4,5% vs 7,3%) et le cabazitaxel (1,9% vs 1%).

### ➔ Qualité de vie

L'évaluation du score QLQ-PR25 de qualité de vie n'a pas mis en évidence de différence entre l'association XTANDI (enzalutamide) et l'ADT versus l'ADT seule dans l'étude ARCHES, ce qui ne permet pas de tirer de conclusion sur ce critère. Par ailleurs, dans la mesure où l'étude ENZAMET a été

réalisée en ouvert et que l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie dans ce contexte.

### ➔ Tolérance

Le laboratoire a fourni les données de tolérance à long terme (suivi de 44,6 mois) de l'étude ARCHES.

La fréquence des EI de grades  $\geq 3$  a été de 41,4 % versus 29,1 % et de 31,1 % dans le groupe cross-over placebo → enzalutamide. Les plus fréquemment rapportés ont été : l'hypertension (4,7 % vs 1,9 %), la progression d'un néoplasme malin (1,9 % vs 0,5 %), l'asthénie (1,7 % vs 0,5 %) et l'anémie (1,6 % vs 0,9 %).

La fréquence des EIG graves a été de 34,4 % versus 22,3 % et de 20 % dans le groupe cross-over placebo → enzalutamide. Les plus fréquemment rapportés ont été : la progression d'un néoplasme malin (1,9 % vs 0,5 %), la fibrillation auriculaire (1,4 % vs 1,2 %) et la chute (1,4 % vs 0,7 %).

Le pourcentage de décès après la survenue d'un EI a été de : 5,2 % dans le groupe enzalutamide + ADT versus 2,1 % dans le groupe placebo + ADT et 1,7 % dans le groupe cross-over placebo → enzalutamide. Les causes principales de décès ont été : une progression d'un néoplasme malin (1,2 % vs 0,3 %), une embolie pulmonaire (0,7 % vs 0) et une insuffisance cardio-pulmonaire (0,3 % vs 0). Un décès lié au traitement a été rapporté dans le groupe placebo + ADT et aucun dans le groupe enzalutamide + ADT.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans le dernier PSUR déposé par le laboratoire et aucun nouveau risque n'a été ajouté au PGR du produit depuis sa dernière évaluation (cf. avis du 21 juillet 2021<sup>1</sup>).

### ➔ Discussion

Les données disponibles à l'appui de la présente réévaluation reposent principalement sur les résultats de l'analyse finale de la SG, dans l'étude ARCHES.

L'actualisation des données de survie globale rapporte une amélioration statistiquement significative de la survie globale dans le groupe enzalutamide + ADT par rapport à l'association placebo + ADT (HR = 0,66 ; IC<sub>95%</sub> = [0,53 ; 0,81] ; p < 0,0001), malgré un cross-over de 31,3 % des patients randomisés dans le groupe placebo + ADT vers le groupe enzalutamide + ADT.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- Le cross-over autorisé après la levée de l'aveugle, qui a concerné 31,3 % des patients du groupe placebo + ADT vers le groupe enzalutamide + ADT.
- Les données disponibles sur la qualité de vie ne permettant pas de tirer de conclusion sur ce critère (absence de bénéfice démontré dans l'étude ARCHES).
- Les données de tolérance cohérentes avec celles déjà décrites lors de l'examen initial malgré une fréquence plus élevée des EI de grades  $\geq 3$  dans le groupe enzalutamide + ADT versus l'ADT seule (41,4 % vs 29,1 %), notamment de type hypertension.

On ne dispose pas de donnée comparative versus les alternatives disponibles (apalutamide, docétaxel ou acétate d'abiratérone en association avec la prednisone ou la prednisolone), qui ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule dans ce contexte. Toutefois, cette comparaison n'était pas attendue en raison d'un développement concomitant.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance actualisées, il est attendu un impact supplémentaire de XTANDI (enzalutamide) sur la morbi-mortalité. Par ailleurs, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, XTANDI (enzalutamide) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

## 8.6 Programme d'études

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans le cadre de cette indication.

## 9. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT) en association à une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) : soit l'apalutamide, l'acétate d'abiratérone en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou l'enzalutamide. Un traitement par docétaxel en association à l'ADT peut être proposé chez les patients éligibles à la chimiothérapie. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule<sup>7</sup>.

Dans le cadre des cancers de la prostate métastatiques d'emblée à faible volume tumoral, une irradiation prostatique est recommandée<sup>8</sup>.

### Place de XTANDI (enzalutamide) dans la stratégie thérapeutique :

XTANDI (enzalutamide) administré en association à l'ADT, est une option de première ligne dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

En l'absence de donnée comparative, la place de XTANDI (enzalutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne, à savoir l'apalutamide, le docétaxel ou l'acétate d'abiratérone (en association avec la prednisone ou la prednisolone), reste à déterminer.

Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, de ses comorbidités, du choix éclairé du patient ainsi que du niveau de preuve et du profil de tolérance de chaque médicament.

## 10. Conclusions de la Commission

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

### 10.1 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible est une maladie qui engage le pronostic vital.
- ➔ La spécialité XTANDI (enzalutamide) en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) est un traitement à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de XTANDI (enzalutamide), en association à l'ADT est important.

- ➔ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ➔ Cette spécialité est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne. Sa place par rapport aux autres alternatives reste à déterminer faute de donnée comparative.

### ➔ **Intérêt de santé publique**

Compte tenu :

- de la gravité du cancer de la prostate métastatique et son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité de XTANDI (enzalutamide) en association à un traitement par ADT par rapport à l'ADT seule, dans deux études randomisées (ARCHES et ENZAMET),
  - de l'absence de gain démontré sur la qualité de vie des patients,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation et le parcours des soins du fait de son utilisation en association à l'ADT,

XTANDI (enzalutamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XTANDI (enzalutamide) est important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 AMM et aux posologies de l'AMM.**

**Taux de remboursement proposé : 100 %**

## 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- d'une démonstration d'une supériorité de l'association enzalutamide + suppression androgénique (ADT) versus ADT, en termes de survie globale dans deux études randomisées (l'étude ARCHES ; HR = 0,66 ; IC95% [0,53 ; 0,81] et l'étude ENZAMET ; HR = 0,67 ; IC95% = [0,52 ; 0,86]) et de survie sans progression radiologique dans l'étude ARCHES (HR = 0,39, IC95% = [0,30 ; 0,50]),

mais considérant d'autre part :

- le profil de tolérance à long terme de XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT jugé acceptable par rapport à l'ADT et marqué notamment par la survenue d'EI de grades  $\geq 3$  de type hypertension dans l'étude ARCHES (4,7 % vs 1,9 %),
- l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,

la Commission accorde à XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT, comme pour ZYTIGA (acétate d'abiratérone) et ERLEADA (apalutamide), une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus ADT seule, dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible en association avec l'ADT.

## 10.3 Population cible

En l'absence de nouvelles données épidémiologiques, la population cible précédemment estimée n'est pas modifiée (cf. avis du 21 juillet 2021<sup>1</sup>).

**Au total, la population cible de XTANDI (enzalutamide) pour cette extension d'indication est estimée à 13 500 patients par an.**

## 11. Autres Recommandations de la Commission

### ➔ Conditionnement

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

## 12. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 14 décembre 2021. Date d'examen et d'adoption : 15 février 2023.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Non
<b>Présentations concernées</b>	<b>XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé</b> - 4 plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 301 176 4 4)
<b>Demandeur</b>	ASTELLAS PHARMA
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 21/09/2017 AMM : 30/04/2021 Extension d'indication mHSPC : 30/04/2021</p> <p>Date et teneur des rectificatifs survenus depuis la dernière évaluation à la Commission :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Avis du CHMP 04/03/2021, EC décision 30/04/2021 : Ajout des effets indésirables cutanés sévères (EICS)</li> <li>- Avis du CHMP 22/04/2021, EC décision 30/04/2021 : Ajout de l'effet indésirable fréquent dysgueusie</li> <li>- Avis du CHMP 22/04/2021, EC décision 17/06/2021 : Ajout de l'effet indésirable fréquent dysgueusie (dans le cadre de l'évaluation du PSUR)</li> </ul>
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.
<b>Code ATC</b>	L02BB04

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

## 13. Annexe

### 13.1 Annexe I : Tableau face à face des modifications du RCP

AMM du 04/02/2021	AMM en vigueur (rectificatif en date du 30/04/2021) AMM en vigueur (rectificatif en date du 17/06/2021)								
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8).</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>[...]</p> <p>Réactions d'hypersensibilité</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8). Des effets indésirables cutanés sévères (EICS) ont été rapportés avec l'enzalutamide. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées.</p>								
<p>4.8 Effets indésirables</p> <table border="1"> <tr> <td>Classes de systèmes d'organes selon MedDRA</td> <td>Effet indésirable et fréquence</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos</td> </tr> </table>	Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Effet indésirable et fréquence	Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos	<p>4.8 Effets indésirables</p> <table border="1"> <tr> <td>Classes de systèmes d'organes selon MedDRA</td> <td>Effet indésirable et fréquence</td> </tr> <tr> <td>Affections du système nerveux</td> <td>Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, dysgueusie, syndrome des jambes sans repos</td> </tr> </table>	Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Effet indésirable et fréquence	Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, dysgueusie, syndrome des jambes sans repos
Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Effet indésirable et fréquence								
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, syndrome des jambes sans repos								
Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Effet indésirable et fréquence								
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, dysgueusie, syndrome des jambes sans repos								

### 13.2 Annexe II : Aspects méthodologiques de l'étude ARCHES

Référence	Etude ARCHES <sup>17</sup>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02677896
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité du traitement par enzalutamide en association à l'ADT par rapport au placebo + ADT, en termes de survie sans progression radiologique (rPFS), chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC).
Type de l'étude	<p>Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle, ayant comparé enzalutamide + ADT versus placebo + ADT.</p> <p>Les patients ont été randomisés entre les deux groupes selon un ratio 1 : 1.</p> <p>Les critères de stratification de la randomisation étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>volume métastatique</b> (faible ou haut). Un haut volume métastatique était défini par la présence d'au moins une métastase viscérale ou, en l'absence de lésions viscérales, d'au moins quatre lésions osseuses, dont au moins une située au-delà de la colonne vertébrale et du pelvis.</li> <li>– <b>traitement antérieur par docétaxel</b> dans le cadre du mHSPC (absence de docétaxel préalable vs 1-5 cycles vs 6 cycles).</li> </ul>
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement (1er patient inclus – dernier patient inclus) : mars 2016 – octobre 2018</p> <p>Date de fin de recrutement et de l'extraction des données pour l'analyse finale de la survie globale : 28 mai 2021 (suivi médian : 44,6 mois)</p> <p>Étude conduite dans 203 centres dans 24 pays.</p>

<sup>17</sup> Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. « Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. » J Clin Oncol. 2022 Avril 40(15):1616-1622

<b>Principaux critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Patient diagnostiqué d'un adénocarcinome de prostate avec une confirmation histologique et cytologique sans différenciation neuroendocrine, sans cellules en bagues à chaton ou petites cellules à l'histologie.</li> <li>— Cancer métastatique de la prostate documenté par une scintigraphie osseuse positive (en cas de métastases osseuses) ou par des lésions métastatiques des tissus mous en tomodensitométrie ou en IRM (évaluations par le centre investigator). Les patients dont la maladie était limitée aux ganglions lymphatiques pelviens régionaux n'étaient pas admissibles.</li> <li>— Une fois randomisé au jour 1, traitement par suppression androgénique (ADT: avec un analogue de la LH-RH) maintenu pendant toute la durée de l'étude ou patient ayant eu une castration chirurgicale (orchidectomie bilatérale).</li> <li>— Score de performance ECOG 0 à 1 ;</li> <li>— Espérance de vie estimée <math>\geq 12</math> mois, évaluée par l'investigateur.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non-inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Patients préalablement traités par pharmacothérapie, radiothérapie ou chirurgie, dans le cadre de leur cancer de la prostate métastatique.</li> <li>— Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant J1.</li> <li>— Traitement préalable par un inhibiteur de 5-a reductase (finasteride, dutasteride) dans les 4 semaines précédant l'inclusion</li> <li>— Traitement par oestrogènes, acétate de cyprotérone ou androgènes dans les 4 semaines précédant l'inclusion.</li> <li>— Traitement par glucocorticoïdes systémiques à une dose supérieure à l'équivalent de 10 mg de prednisone par jour dans les 4 semaines précédant J1, dans le cadre du traitement du cancer de la prostate.</li> <li>— Traitement préalable par aminoglutéthimide, kéroconazole, acétate d'abiratérone ou enzalutamide dans le cadre du cancer de la prostate ou participation à une étude clinique concernant un médicament expérimental inhibant la synthèse des androgènes ou les récepteurs de ces derniers.</li> <li>— Antécédents de maladie cardiovasculaire cliniquement significative.</li> <li>— Traitement par bisphosphonates ou dénosumab dans les 2 semaines précédant J1, sauf dans les cas d'une administration à dose stable ou d'un traitement d'une ostéoporose diagnostiquée</li> </ul>
<b>Schéma de l'étude</b>	<p><b>Dans la phase d'extension en ouvert :</b></p> <p>Les critères d'exclusion s'appliquent uniquement aux patients ayant commencé un nouveau traitement par l'enzalutamide après avoir reçu un placebo pendant la période en double aveugle. Les patients seront exclus de la participation si l'une des situations suivantes s'applique :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Le patient a pris de l'enzalutamide (Xtandi) disponible dans le commerce.</li> <li>— La maladie a progressé radiographiquement au cours de la période en double aveugle de l'étude et le traitement avec le médicament étudié a été arrêté avant la levée de l'insu dans l'ensemble de l'étude. (Note : Les patients dont la maladie a progressé radiographiquement pendant la partie en double aveugle et qui ont poursuivi le traitement conformément au protocole sont autorisés à participer à la phase d'extension).</li> </ul> <p>Les patients ont été randomisés dans 2 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Enzalutamide + ADT (agoniste/antagoniste LHRH ou orchidectomie bilatérale préalable),</li> <li>— Placebo + ADT (agoniste/antagoniste LHRH ou orchidectomie bilatérale préalable).</li> </ul> <p>Le traitement de l'étude était poursuivi aussi longtemps que les patients le toléraient ou jusqu'à ce que la progression radiologique soit confirmée par lecture centralisée indépendante, ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement du cancer de la prostate.</p> <p>Trente jours après la dernière dose du médicament de l'étude ou avant le début d'un nouveau traitement anticancéreux spécifique du cancer de la prostate, une visite de suivi de tolérance était prévue. Au-delà de ces 30 jours, un suivi à long terme était assuré toutes les 12 semaines, permettant d'évaluer la survie globale (OS) des patients de l'étude.</p>

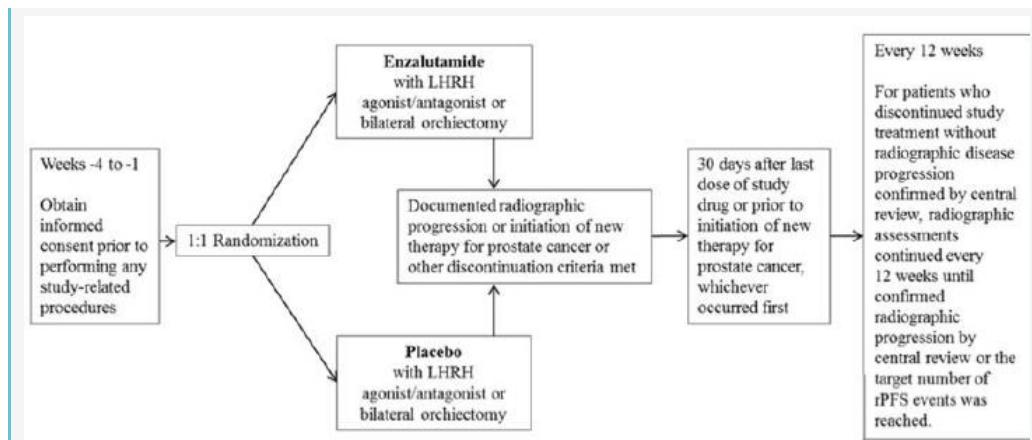


Figure 2. Schéma de l'étude de phase III ARCHES

Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisées (1 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe Enzalutamide : enzalutamide + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enzalutamide, 160 mg par jour (4 capsules de 40 mg), par voie orale, en une seule prise (pendant ou hors des repas).</li> <li>En association à un traitement par suppression androgénique (agoniste/antagoniste de la LH-RH) pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale, dans le cadre de leur AMM.</li> </ul> <p>Groupe comparateur : placebo + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo, 4 comprimés en une seule prise quotidienne</li> <li>En association à un traitement par suppression androgénique (agoniste/antagoniste de la LH-RH) pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale, dans le cadre de leur AMM.</li> </ul> <p>Durée du traitement :</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, instauration d'un autre traitement du cancer de la prostate, retrait du consentement, toxicité, ou décès.</p> <p>La progression de la maladie était confirmée par une progression radiologique selon les critères RECIST 1.1 au niveau des tissus mous, ou la détection d'au moins 2 nouvelles lésions osseuses d'après scintigraphie osseuse.</p>
Critère de jugement principal	<p>Survie sans progression radiologique (rPFS) : temps entre la randomisation et, selon l'événement qui se produit le premier :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la 1ère preuve objective de progression radiologique par lecture centralisée indépendante ou,</li> <li>le décès survenu sous traitement ou au cours des 24 semaines suivant l'arrêt du traitement.</li> </ul> <p>La progression radiologique était définie par une progression selon les critères RECIST 1.1 au niveau des tissus mous, ou la détection d'au moins 2 nouvelles lésions osseuses d'après scintigraphie osseuse.</p> <p>Il s'agit d'une analyse sur la population ITT.</p>
Principaux critères de jugement secondaires	<p>Critères de jugement hiérarchisés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Survie Globale (OS) : temps entre la randomisation et le décès du patient, toutes causes confondues.</li> <li>Temps jusqu'à progression du PSA (TTPP) : temps entre la randomisation et la date de la 1ère observation d'une progression du PSA. La progression du PSA était définie par une augmentation <math>\geq 25\%</math> et <math>\geq 2</math> ng/mL (en valeur absolue) au-dessus du nadir (plus faible valeur du PSA mesurée à compter de l'inclusion), devant être confirmée sur un 2ème échantillon biologique consécutif au moins 3 semaines plus tard.</li> <li>Temps jusqu'à instauration d'un nouveau traitement anticancéreux (TTNAnti) : temps entre la randomisation et la première administration d'un autre traitement anticancéreux.</li> <li>Taux de PSA indétectable (PSADecR) : pourcentage de patients ayant un taux de PSA détectable à l'inclusion (<math>\geq 0,2</math> ng/mL), qui devient indétectable au cours du traitement de l'étude (<math>&lt; 0,2</math> ng/mL).</li> <li>Taux de réponse objective (ORR) : pourcentage de patients (ITT) ayant une maladie radiologiquement mesurable à l'inclusion au niveau des tissus mous, et bénéficiant d'une réponse complète (CR) ou partielle (PR) confirmée selon les critères RECIST 1.1, au cours</li> </ul>

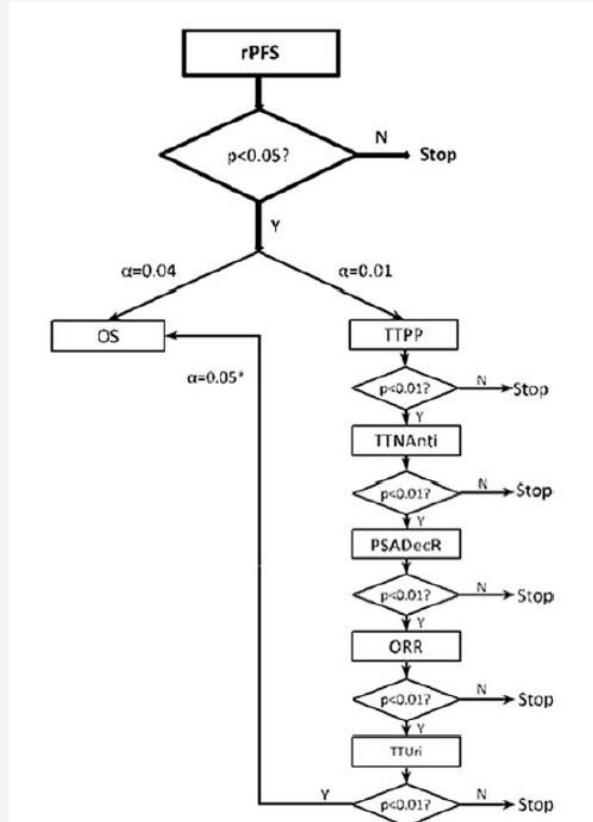
	<p>du traitement de l'étude. La réponse selon les critères RECIST était évaluée par lecture centralisée indépendante.</p> <p>— Temps jusqu'à dégradation des symptômes urinaires (QLQPR25) (TTUri) : temps entre la randomisation et la date de 1ère détérioration des symptômes urinaires définie par une augmentation du score modifié PRURI17 <math>\geq 50\%</math> par rapport à l'inclusion, du questionnaire patient EORTC QLQ-PR2518.</p> <p>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</p> <p>— Temps jusqu'au premier événement osseux symptomatique : temps entre la randomisation et le premier événement osseux symptomatique (recours à une radiothérapie osseuse ou une chirurgie osseuse, fracture osseuse liée à la maladie, ou compression médullaire)</p>
Taille de l'échantillon	<p>La détermination du nombre de sujets a été basée sur le critère de jugement principal la survie sans progression radiologique (rPFS) et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé la survie globale (OS).</p> <p>Pour la rPFS, en considérant un risque <math>\alpha</math> de 0,05, en supposant une distribution exponentielle, l'obtention de 262 événements de rPFS était nécessaire pour détecter un hazard ratio (HR) de 0,67 avec une puissance de 90 %. Ce HR correspondait à un gain en médiane de survie sans progression radiologique de 50 % (10 mois) dans le groupe enzalutamide + ADT (médiane de 30 mois) par rapport au groupe traité par ADT seule (médiane de 20 mois).</p> <p>L'analyse finale du critère de jugement principal (rPFS) planifiée coïncidait avec l'analyse intermédiaire de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé).</p> <p>Pour l'OS, en considérant un risque alpha de 0,04 (critère secondaire hiérarchisé avec contrôle de l'inflation du risque alpha), en supposant une distribution exponentielle, l'obtention de 342 décès permettrait de détecter un HR = 0,73, avec une puissance de 80 %. Cet hazard ratio correspondait à un gain en médiane de survie globale de 15 mois dans le groupe enzalutamide + ADT par rapport au groupe ADT seule, selon l'estimateur de Kaplan Meier (survie médiane estimée à 40 mois dans le groupe placebo + ADT et à 55 mois dans le groupe enzalutamide + ADT).</p> <p>Selon ces hypothèses, la taille de l'échantillon a été estimée à environ 1100 patients (550 patients par groupe de traitement).</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p>Analyse du critère de jugement principal :</p> <p>L'effet de l'association enzalutamide + ADT par rapport à l'association placebo + ADT a été évalué par test de log-rank stratifié, <math>\alpha= 0,05</math> (bilatéral). Les facteurs de stratification sont les facteurs utilisés pour la randomisation : le traitement antérieur par docétaxel (oui ou non) et le volume de la maladie métastatique (faible ou haut).</p> <p>Les hypothèses statistiques étaient les suivantes :</p> <p>— Hypothèse nulle H0 : pas de différence de rPFS entre les groupes enzalutamide+ADT et placebo+ADT ;</p> <p>— Hypothèse alternative H1 : la rPFS entre les groupes enzalutamide+ADT et placebo+ADT est différente.</p> <p>Un modèle de Cox stratifié selon les strates de randomisation (traitement antérieur par docétaxel et volume métastatique) a été utilisé afin d'estimer le HR et son IC<sub>95%</sub>.</p> <p>Une analyse de sensibilité a été effectuée pour évaluer la robustesse des résultats de rPFS sur la population ITT sans contrôle de la multiplicité des analyses.</p> <p>Analyses en sous-groupes :</p> <p>Des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal rPFS étaient prévues au protocole. Pour éviter les problèmes liés aux faibles nombres d'événements, les analyses en sous-groupes n'ont pas été ajustées sur les facteurs de stratification utilisés lors de la randomisation. Les sous-groupes prédéfinis au protocole étaient :</p> <p>— Catégories d'âge (&lt; 65 et <math>\geq 65</math> ans)</p> <p>— Région géographique (Europe, Amérique du nord, reste du monde)</p> <p>— Score ECOG (0 vs 1) à l'inclusion</p> <p>— Score de Gleason (&lt; 8 vs <math>\geq 8</math>) au diagnostic initial</p> <p>— Localisation de la maladie (tissu osseux seul vs tissu mou seul vs les deux) à l'inclusion</p> <p>— PSA à l'inclusion (<math>\leq</math> médiane vs <math>&gt;</math> médiane)</p> <p>— Volume métastatique à l'inclusion (faible ou haut)</p> <p>— Traitement antérieur par docétaxel (oui vs non)</p> <p>— Traitement antérieur par ADT ou orchidectomie (oui vs non)</p> <p>Analyse des critères de jugement secondaires :</p>

L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée au moment de l'analyse finale du critère de jugement principal rPFS (262 événements rPFS).

En raison de la multiplicité des analyses et afin de contrôler le risque  $\alpha = 0,05$ , un ajustement du seuil de significativité statistique a été réalisé grâce à une approche séquentielle en parallèle entre la survie globale ( $\alpha = 0,04$ ) et les 5 autres critères secondaires ( $\alpha = 0,01$  pour chaque critère) (cf. Figure 3)

Si le critère de jugement principal (rPFS) était significatif, l'analyse des 6 critères secondaires hiérarchisés peut être effectuée, avec contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$ :

- Survie globale (OS) ( $\alpha = 0,04$ ), et en parallèle, l'analyse des autres critères secondaires hiérarchisés est effectuée dans l'ordre suivant ( $\alpha = 0,01$  pour chaque critère) :
- Temps jusqu'à progression du PSA (TTPP)
- Temps jusqu'à instauration d'un nouveau traitement anticancéreux (TTNAnti)
- Taux de PSA indétectable (PSADecR)
- Taux de réponse objective (ORR)
- Temps jusqu'à dégradation des symptômes urinaires (QLQ-PR25) (TTUri)



**Figure 3. Hiérarchisation statistique des analyses des critères de jugement d'efficacité et de qualité de vie, avec contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$**

ORR : taux de réponse objective ; OS : survie globale ; PSADecR : taux de PSA indétectable ; rPFS : survie sans progression radiologique ; TTNAnti : temps jusqu'à instauration d'un nouveau traitement anticancéreux ; TTPP : temps jusqu'à progression du PSA ; TTUri : temps jusqu'à dégradation des symptômes urinaires

\*la survie globale (OS) sera analysée avec  $\alpha = 0,05$  seulement si les autres critères hiérarchisés sont significatifs

Analyses du critère de jugement secondaire : Survie globale (OS)

Une analyse initiale de la survie globale a été prévue au moment de l'analyse finale de la rPFS (au moins 262 événements rPFS).

L'analyse intermédiaire de la survie globale est réalisée à un risque  $\alpha$  calculé selon la méthode de O'Brien-Fleming pour contrôler l'inflation du risque  $\alpha$ .

Si l'analyse initiale de la survie globale était significative, cette dernière a été considérée comme une analyse finale. Sinon, l'analyse finale de la survie globale est réalisée lorsque 342 décès ont été observés.

Une analyse de sensibilité supplémentaire a été effectuée pour estimer l'effet du traitement avant 6 mois et après 6 mois par rapport à la date de randomisation.

Population d'analyse :

Les analyses d'efficacité et l'analyse des caractéristiques des patients ont été réalisées sur la population ITT (Intent-To-Treat), définie comme la population correspondant à l'ensemble des patients randomisés et comptabilisés dans le groupe dans lequel ils ont été randomisés, quel que soit le traitement effectivement reçu.

La population de tolérance a été définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. La population de tolérance a été utilisée pour effectuer les analyses de tolérance par groupe de traitement.

Principaux amendements au protocole

Amendement 1 – le 2 juin 2016

- Ajout de 2 critères de non-inclusion : patients ayant été traités par biphosphonates ou denosumab (sauf si diagnostic d'ostéoporose) et hypersensibilité aux excipients des capsules de traitement.

Amendement 2 – le 14 décembre 2017

- Révision du nombre d'événements pour le critère de jugement principal (analyse lorsque 262 événements rPFS sont survenus et confirmés par lecture centralisée indépendante). Tous les critères secondaires sont évalués au moment de l'analyse principale (et considérés comme analyses finales sauf pour la survie globale)
- Spécification de l'approche statistique de contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$  (en parallèle) pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés :  $\alpha = 0,04$  pour la survie globale et  $\alpha = 0,01$  pour les autres critères hiérarchisés. Si les résultats de l'analyse intermédiaire de la survie globale sont significatifs, aucune autre analyse ne sera nécessaire et cette analyse sera considérée comme une analyse finale.
- Une levée de l'aveugle peut être faite si le patient a eu une progression de la maladie et si l'investigateur juge la nécessité d'une levée de l'aveugle.

Amendement 3 – le 10 décembre 2018

- Ajout de la phase d'extension en ouvert à la fin de l'étude en double aveugle.
- Spécification de l'évaluation des symptômes urinaires (critère de jugement secondaire)

En France, un amendement du protocole a été effectué le 2 avril 2016 pour intégrer le diagnostic histologique de l'adénocarcinome de la prostate (critère d'inclusion).