

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 novembre 2013

XTANDI 40 mg, capsule molle

Boîte de 112 (CIP : 34009 274 324 8 4)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA S.A.S.

DCI	Enzalutamide
Code ATC	Non encore attribué
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Xtandi est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. »

SMR	Le service médical rendu par XTANDI est important dans l'indication de l'AMM.
ASMR	XTANDI comme ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.
Place dans la stratégie thérapeutique	XTANDI constitue une alternative à l'acétate d'abiratérone chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	21 juin 2013 (européenne centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	Non encore attribué (à la date du 20 novembre 2013)

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de XTANDI sur les listes sécurité sociale et collectivités dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

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

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« Xtandi est indiqué dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. »

04 POSOLOGIE

« Posologie :

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

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

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

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8

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

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration correspond au stade avancé de la maladie métastatique. Son pronostic est mauvais, avec une médiane de survie de 9 à 18 mois¹. Après échec d'un traitement par suppression androgénique, le traitement fait appel à une chimiothérapie par docétaxel chez les patients symptomatiques ou à l'acétate d'abiratérone chez les patients peu ou pas symptomatiques.

En deuxième ligne de traitement, une reprise du docétaxel chez les patients ayant eu une bonne réponse initiale au docétaxel avec un intervalle libre de plusieurs mois peut être envisagée. Chez les autres patients sont proposés soit le cabazitaxel soit l'acétate d'abiratérone.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)
ZYTIGA (abiratérone) JANSSEN- CILAG	Oui	« ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. »	29/02/2012	Important	ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité et de tolérance dans la prise en charge du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant pendant ou après un traitement par docétaxel.
JEVTANA (cabazitaxel) SANOFI- AVENTIS	Non	« JEVTANA en association à la prednisone ou la prednisolone est indiqué dans le traitement des patients avec un cancer de la prostate métastatique, hormono-résistant précédemment traités par un traitement à base de docétaxel. »	17/10/2012	Important	La Commission de la transparence considère que JEVTANA apporte une ASMR modérée (niveau III) et constitue une alternative à ZYTIGA dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-résistant précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel.

Conclusion

ZYTIGA est une hormonothérapie et JEVTANA une chimiothérapie. Par conséquent, la spécialité ZYTIGA constitue le comparateur cliniquement pertinent de XTANDI dont le mécanisme d'action est aussi hormonal (inhibiteur des récepteurs aux androgènes).

¹ Alexandre I, Rixe O. Cancer de la prostate hormonorésistant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Urologie, 18-560-A-18, 2007

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Pays de l'union européenne	Evaluation en cours	
Etats unis	Oui (31/08/2012)	Population superposable à celle de l'AMM en Europe
Canada	Oui (03/06/2013)	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude pivot AFFIRM analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude AFFIRM²

Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'enzalutamide (XTANDI) au placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate en progression, résistant à la castration et précédemment traités par docétaxel.

Selon la randomisation les patients recevaient soit :

- l'enzalutamide (XTANDI), à raison de 4 capsules molles de 40 mg par jour en une seule prise (160 mg/j) ; toutefois, en cas d'événement indésirable ≥ 3 , non maîtrisé par une intervention médicale appropriée, le traitement pouvait être interrompu transitoirement ou la posologie réduite ;
- un placebo : 4 capsules molles par jour en une seule prise.

Les traitements ont été attribués de façon aléatoire avec un ratio 2 :1 pour recevoir respectivement enzalutamide ou placebo selon une procédure centralisée et stratifiée sur :

- le score ECOG (cf. infra) : 0-1 vs 2 ;
- le score à l'inclusion à la question 3 du Brief Pain Inventory (BPI) [score de douleur la plus intense de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur la plus intense) : score < 4 vs score ≥ 4 .

Le critère de jugement principal était la survie globale, définie comme la durée entre la date de randomisation et celle du décès quelle qu'en soit la cause.

Les critères secondaires étaient les suivants :

Temps sans progression du PSA

Le temps sans progression du PSA était défini selon les critères PCWG2. La progression était définie par une augmentation de plus de 25 % et de plus de 2 ng/mL du PSA (confirmée à 2 prélèvements séparés de plus de 3 semaines) par rapport à la valeur la plus basse observée au cours de l'étude.

Survie sans progression radiographique

La progression radiographique était définie selon les critères PCWG2. La progression des métastases viscérales ou ganglionnaires était définie en fonction des critères RECIST V1.1 et la progression osseuse était définie par l'apparition d'au moins deux nouvelles lésions.

Temps de survenue du premier événement osseux

Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse, une fracture pathologique, une compression médullaire, un changement de traitement antinéoplasique, conforme au protocole, pour traiter la douleur osseuse.

► Autres critères secondaires d'efficacité

- Qualité de vie (FACT-P)

La qualité de vie a été analysée à l'aide du questionnaire FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) (Cella 1993, Esper 1997). Le questionnaire de qualité de vie FACT-P comprend 39 questions (5 domaines : bien-être physique, bien-être social et familial, bien-être émotionnel, bien-être fonctionnel et sous-échelle du cancer de la prostate). Un patient répondeur en termes de qualité de vie était défini par une amélioration

² Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97.

d'au moins 10 points du score FACT-P par rapport à l'inclusion et à au moins deux consultations faites à 3 semaines d'intervalles.

- Taux de réponse du PSA

Les taux de réponse du PSA $\geq 50\%$ et $\geq 90\%$ ont été analysés.

- Pourcentage de patients obtenant une réduction de $\geq 30\%$ de leur douleur à la semaine 13

Ce critère concernait les patients qui, à l'inclusion, avaient des métastases osseuses, avaient répondu à la question 3 du BPI (Brief Pain Inventory) au moins 4j sur 7j dans la période de sélection, avaient une douleur stable à l'inclusion, avec une consommation d'antalgique stable ($< 30\%$ de variation) et une douleur > 4 à l'inclusion.

Dans le protocole il était prévu que les trois critères secondaires « clés » d'efficacité comprenant :

- le temps sans progression du PSA,
 - la survie sans progression radiographique, et
 - le temps de survenue du premier événement osseux,
- soient analysés, d'une part si le critère principal montrait une différence statistiquement significative au seuil préfixé, et d'autre part de façon "hiérarchique" dans cet ordre pré spécifié en n'analysant le critère suivant que si le précédent montrait une différence statistiquement significative.

Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion

Critères d'inclusion :

- adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement ou cytologiquement, en l'absence de caractéristiques de différenciation neuro-endocrine ou à petites cellules.
- traitement en cours par un analogue de la LH-RH ou antécédent d'orchidectomie.
- les patients n'ayant pas eu d'orchidectomie poursuivaient leur traitement par un analogue de la LH-RH durant toute l'étude.
- taux de testostérone sérique < 50 ng/dL (ou $1,7$ nmol/L) à la visite de sélection.
- en cas de traitement par bisphosphonates, traitement à dose stable depuis au moins 4 semaines.
- pas plus de 2 lignes de chimiothérapie antérieures mais au moins une ligne de traitement antérieure comprenant du docétaxel.
- maladie en progression selon les critères PCWG2 (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2) malgré la castration et après chimiothérapie contenant du docétaxel ; progression définie par la présence d'au moins un des critères suivants :
 - o Progression du taux de PSA sur au moins 3 prélèvements espacés d'au moins une semaine ; le taux de PSA devait à la visite de sélection être ≥ 2 ng/ml ;
 - o Progression métastatique ganglionnaire ou viscérale selon les critères RECIST³ ;
 - o Progression des métastases osseuses, définie par l'apparition d'au moins 2 nouvelles lésions en scintigraphie.
- score ECOG⁴ compris entre 0 et 2.
- espérance de vie supérieure à 6 mois.

Critères de non-inclusion :

- métastases cérébrales ou méningite carcinomateuse en cours.
- neutropénie $< 1500 / \text{mm}^3$; thrombopénie $< 100\ 000 / \text{mm}^3$; hémoglobine < 9 g/L à la visite de sélection (les patients ne devaient pas avoir été traités par facteurs de croissance hématopoïétiques ou transfusion dans les 7 jours précédant l'examen).
- bilirubine totale, ALAT, ASAT > 2 fois la normale supérieure à la visite de sélection.

³ Correspondent aux critères utilisés pour évaluer la réponse dans les tumeurs solides et sont résumés comme suit :

- Réponse complète : disparition de toutes les lésions tumorales
- Réponse partielle : réduction de 30% du diamètre le plus élevé des lésions

⁴ Score d'état général de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): 0 = activité normale; 1 = maladie symptomatique chez un patient ambulatoire; 2 = malade alité moins de 50 % du temps; 3 = malade alité plus de 50 % du temps. 4 = malade confiné au lit ; 5 = décès.

- créatininémie > 177 µmol/L (2 mg/dL) à la visite de sélection.
- albuminémie < 30g/L à la visite de sélection.
- antécédent de cancer dans les 5 ans autre qu'un cancer cutané non mélanomateux traité.
- traitement par antagoniste du récepteur androgénique, inhibiteur de la 5α réductase, œstrogène, ou chimiothérapie durant les 4 semaines précédant la période de sélection ; ou projet d'utiliser de tels traitements en cours d'étude.

Résultats :

Un total de 1 199 patients a été randomisé et constitue la population ITT :

- 800 patients dans le groupe enzalutamide ;
- 399 patients dans le groupe placebo.

Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques	Enzalutamide N=800	Placebo N=399
Age		
Moyenne, années (SD)	68,8 (8,0)	68,6 (8,4)
< 65 ans, n (%)	232 (29,0%)	130 (32,6%)
65 – 74 ans, n (%)	369 (46,1%)	165 (41,4%)
≥ 75 ans, n (%)	199 (24,9%)	104 (26,1%)
Temps depuis le diagnostic initial (mois), Moyenne : mois (SD)	86,1 (54,8)	81,9 (50,9)
Stade tumoral pathologique au moment du diagnostic		
pT2	125 (15,8%)	61 (15,5%)
pT3	193 (24,4%)	101 (25,7%)
pT4	21 (2,7%)	10 (2,5%)
inconnu	451 (57,1%)	221 (56,2%)
Preuve de la progression		
Augmentation des PSA seulement	326 (41,0%)	164 (41,2%)
Progression radiographique avec ou sans ↑PSA	470 (59,0%)	234 (58,8%)
Extension métastatique		
Osseuse	730 (92,2%)	364 (91,5%)
Ganglions	442 (55,8%)	219 (55,0%)
Poumons	122 (15,4%)	59 (14,8%)
Foie	92 (11,6%)	34 (8,5%)
Autres viscères	147 (18,6%)	70 (17,6%)
Score de performance ECOG		
0	298 (37,3%)	156 (39,1%)
1	432 (54,0%)	211 (52,9%)
2	70 (8,8%)	32 (8,0%)
Douleur (score BIP-SF 0-3) (peu de douleur) (score BIP-SF 4-10) (douleur importante)	574 (71,8%) 226 (28,3%)	284 (71,2%) 115 (28,8%)
Traitements antérieurs		
Chirurgie	531 (66,4%)	243 (60,9%)
Radiothérapie	571 (71,4%)	287 (71,9%)
Hormonothérapie	794 (99,3%)	398 (99,7%)
Chimiothérapie incluant docétaxel	800 (100%)	399 (100%)
Temps depuis la dernière dose de chimiothérapie par docétaxel, Médiane, mois Min- Max	6,1 (1,0 ; 80,0)	5,8 (0,9 ; 94,3)
Nombre de lignes de chimiothérapie antérieure		
1	579 (72,4%)	296 (74,2%)
2	196 (24,5%)	95 (23,8%)
≥ 3	25 (3,1%)	8 (2,0%)
Taux moyen de PSA (ng/mL) Moyenne (SD)	415,6 (930,8)	389,4 (1105,7)

L'âge médian à l'inclusion était de 69 ans. La majorité des patients (91,5%) présentaient un bon état général et 51,1% montraient un score de Gleason ≥ 8 à l'inclusion.

Résultat sur le critère de jugement principal :

Lors d'une analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisée après la survenue de 520 décès (308 dans le groupe enzalutamide et 212 dans le groupe placebo), la médiane de survie globale (critère de jugement principal) a été de 18,4 mois dans le groupe enzalutamide versus 13,6 mois dans le groupe placebo, soit une différence en valeur absolue de 4,8 mois en faveur du groupe enzalutamide (HR=0,631 (IC 95% [0,53 ; 0,75] ; p<0,0001).

Suite à ces résultats, le comité de surveillance a recommandé d'interrompre prématurément l'étude et que les patients du groupe placebo soient traités par enzalutamide. L'analyse intermédiaire est devenue l'analyse principale pour l'étude.

Résultats pour les critères secondaires :

► Critères secondaires « clés » d'efficacité :

- temps sans progression du PSA

La médiane du temps sans progression du PSA a été de 8,3 mois dans le groupe enzalutamide versus 3,0 mois dans le groupe placebo, soit une différence en valeur absolue de 5,3 mois en faveur du groupe enzalutamide (p<0,0001).

- survie sans progression radiographique

La médiane de survie sans progression radiographique a été de 8,3 mois dans le groupe enzalutamide versus 2,9 mois dans le groupe placebo, soit une différence en valeur absolue de 5,4 mois en faveur du groupe enzalutamide (p<0,0001).

- Temps de survenue du premier événement osseux

La médiane de temps de survenue du premier événement osseux a été de 16,7 mois dans le groupe enzalutamide versus 13,3 mois dans le groupe placebo, soit une différence en valeur absolue de 3,4 mois en faveur du groupe enzalutamide (p<0,0001).

► Autres critères secondaires d'efficacité

- Répondeurs qualité de vie

Un patient répondeur en termes de qualité de vie était défini comme un patient qui avait une amélioration d'au moins 10 points du score FACT-P par rapport à l'inclusion et à au moins deux consultations à 3 semaines d'intervalle.

Le pourcentage de répondeurs sur le score de qualité de vie a été de 43,2% (281/651) dans le groupe enzalutamide et de 18,3% (47/257) dans le groupe placebo. La différence de 24,9 % a été qualifiée de significative [IC 95 % :18,8% - 30,9% (p<0,0001)]. Cette évaluation n'ayant pas été exhaustive car a concerné 81% des patients du groupe enzalutamide et 64% des patients du groupe placebo, ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

- réponse du PSA

Le pourcentage de réponse du PSA ≥ 50 % a été supérieur dans le groupe enzalutamide par rapport au groupe placebo (54% versus 1,5% respectivement ; p<0,0001).

- pourcentage de patients obtenant une réduction de ≥ 30 % de leur douleur

Ce critère concernait les patients qui, à l'inclusion : - présentaient des métastases osseuses, - avaient répondu à la question 3 du BPI au moins 4j sur 7j dans la période de sélection, - ressentaient une douleur stable à l'inclusion avec une consommation d'antalgique stable (< 30 % de variation) et une douleur ≥ 4 à l'inclusion.

Cette analyse a concerné un faible nombre de patients (64 patients : 49 dans le groupe enzalutamide et 15 dans le groupe placebo). Elle ne permet donc pas de tirer des conclusions sur l'effet du traitement sur ce critère.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 7,6% dans le groupe enzalutamide versus 9,8% dans le groupe placebo.

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI) a été de 98,1% dans le groupe enzalutamide versus 97,7% dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquents ont été : une fatigue (33,6% des patients du groupe enzalutamide versus 29,1% des patients du groupe placebo), des nausées (33,1% versus 41,9%), une constipation (23,5% versus 27,6%), une diarrhée (21,4% versus 17,5%), des bouffées de chaleur (20,3% versus 10,3%), des vomissements (16,3% versus 22,1%), une anémie (14,4% versus 19,0%), des douleurs osseuses (13,9% versus 17,0%), des douleurs musculaires (13,6% versus 10,0%) et des céphalées (11,6% versus 5,5%).

Le pourcentage de patients ayant eu au moins un EI de grade 3 ou plus a été de 45,3% dans le groupe enzalutamide versus 53,1% dans le groupe placebo.

Les EI de grade 3 ou plus les plus fréquents (groupe enzalutamide versus groupe placebo) ont été : une anémie (7,8% versus 9,5%), une fatigue (6,3% versus 7,3%) et une compression médullaire (5,8% versus 3,8%).

Au cours de l'étude AFFIRM, six (0,8 %) des 800 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions ; aucune convulsion n'a été observée chez les patients ayant reçu le placebo. Les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions n'étaient pas acceptés à participer à l'étude AFFIRM.

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'enzalutamide (XTANDI) au placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate en progression, résistant à la castration et précédemment traités par docétaxel.

Les 1 199 patients randomisés (800 patients dans le groupe enzalutamide et 399 patients dans le groupe placebo) constituent la population ITT.

L'âge médian à l'inclusion était de 69 ans. La majorité des patients (91,5%) présentaient un bon état général et 51,1% montraient un score de Gleason ≥ 8 à l'inclusion.

Une analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisée après la survenue de 520 décès (308 dans le groupe enzalutamide et 212 dans le groupe placebo) a montré une médiane de survie globale (critère de jugement principal) plus élevée dans le groupe enzalutamide que dans le groupe placebo (18,4 mois versus 13,6 mois ; HR=0,631 (IC 95% : [0,53 ; 0,75] ; $p < 0,0001$), soit une différence absolue de 4,8 mois en faveur du groupe enzalutamide.

Compte tenu de ces résultats, le comité de surveillance a recommandé d'interrompre prématurément l'étude et de traiter les patients du groupe placebo par enzalutamide. L'analyse intermédiaire est donc devenue l'analyse principale de l'étude.

Avec enzalutamide par rapport au placebo :

- la médiane du temps sans progression du PSA a été de 8,3 mois versus 3,0 mois, soit un gain absolu de 5,3 mois ($p < 0,0001$).
- la médiane de survie sans progression radiographique a été de 8,3 mois versus 2,9 mois soit un gain absolu de 5,4 mois ($p < 0,0001$).
- la médiane de temps de survenue du premier événement osseux a été de 16,7 mois versus 13,3 mois, soit un gain absolu de 3,4 mois ($p < 0,0001$).
- le pourcentage de réponse du PSA ≥ 50 % a été de 54% versus 1,5% ($p < 0,0001$).
- l'évaluation de la qualité de vie n'a pas été exhaustive car a concerné 81% des patients du groupe enzalutamide et 64% des patients du groupe placebo. Ces résultats suggérant une amélioration en faveur du groupe traité par enzalutamide doivent être interprétés avec prudence.

- l'analyse du pourcentage de patients obtenant une réduction de $\geq 30\%$ de leur douleur a concerné un faible effectif (64 patients au total : 49 dans le groupe enzalutamide et 15 dans le groupe placebo) et ne permet pas de tirer des conclusions sur l'effet du traitement sur ce critère.

La Commission note la faible proportion de patients (0,5%) préalablement traités par la séquence abiratérone puis docétaxel incluse dans l'étude. Or, depuis l'introduction récente de l'acétate d'abiratérone avant le docétaxel (AMM datant du 18 décembre 2012) les patients qui pourront bénéficier de l'enzalutamide seront ceux préalablement traités par docétaxel seul ou par la séquence abiratérone puis docétaxel.

Les principaux événements indésirables plus fréquents avec enzalutamide qu'avec placebo ont été des bouffées de chaleur (20,3% versus 10,3%) et des céphalées (11,6% versus 5,5%). Par ailleurs des convulsions ont été rapportés chez 0,8% des patients du groupe enzalutamide versus aucun dans le groupe placebo alors que les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de risque de convulsions étaient exclus de l'étude pivot. En conséquence une étude destinée à évaluer le risque de convulsions chez des patients à risque élevé de convulsions sera réalisée dans les cinq années à venir (Plan de Gestion des Risques).

08.4 Programme d'études

8.4.1 Plan de gestion des risques (PGR)

Quatre études post-AMM sont proposées dans le Plan de Gestion des Risques soumis à l'EMA. :

	Description de l'activité	Etape(s)	Date(s) d'échéance
Convulsions	Etude de tolérance post-autorisation destinée à évaluer le risque de convulsions avec l'enzalutamide 160 mg/jour chez des patients atteints de CPRC métastatique à risque élevé de convulsions. Une approche harmonisée à l'exigence post-commercialisation 1918-2 formulée par la FDA sera mise en œuvre par le demandeur.	Soumission du protocole final	Juin 2013
		Date de fin de l'essai	Juin 2018
		Soumission du rapport final	Mars 2019
Patients présentant une insuffisance hépatique sévère	Essai clinique chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et des patients présentant une insuffisance hépatique severe préexistante, destiné à évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide et du N-desméthyl enzalutamide, après l'exigence post-commercialisation 1918-3 formulée par la FDA.	Soumission du protocole final†	31 mars 2013
		Date de fin de l'essai	Mai 2014
		Soumission du rapport final	Novembre 2014
Patients présentant une insuffisance hépatique modérée	Essai clinique chez des sujets ayant une fonction hépatique normale et des patients présentant une insuffisance hépatique modérée préexistante, destiné à évaluer l'effet de l'insuffisance hépatique modérée sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide et du N-desméthyl enzalutamide.	Soumission du protocole final	Février 2014
		Soumission du rapport final	Décembre 2015
Patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration métastatique préalablement traités par l'acétate d'abiratéron	Recueil de données d'efficacité de l'enzalutamide chez des patients atteints de cancer de la prostate résistant à la castration métastatique préalablement traités par l'acétate d'abiratéron.	Soumission du protocole final Rapport de l'analyse intermédiaire Soumission du rapport final	Juin 2013 Juin 2015 Décembre 2016

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration correspond au stade avancé de la maladie métastatique. Son pronostic est mauvais, avec une médiane de survie de 9 à 18 mois¹. Après échec d'un traitement par suppression androgénique, le traitement du cancer de la prostate métastatique fait appel à une chimiothérapie par docétaxel chez les patients symptomatiques ou à l'acétate d'abiratéron chez les patients peu ou pas symptomatiques.

En deuxième ligne de traitement, une reprise du docétaxel chez les patients ayant eu une bonne réponse initiale au docétaxel peut être envisagée avec un intervalle libre de plusieurs mois ; elle permet d'obtenir une réponse biologique chez plus de la moitié des patients pour une durée médiane de réponse d'environ six mois^{5,6} mais sans bénéfice démontré en survie globale.

Chez les autres patients sont proposés soit le cabazitaxel soit l'acétate d'abiratéron. Cependant, on ne dispose pas de donnée évaluant l'apport de l'acétate d'abiratéron ou le cabazitaxel chez des patients en échec à la séquence abiratéron puis docétaxel.

L'enzalutamide constitue une alternative à l'acétate d'abiratéron. Par ailleurs le profil de tolérance de l'enzalutamide comme celui de l'acétate d'abiratéron permet d'élargir leur utilisation à certains patients dont la reprise d'une chimiothérapie ne pouvait être envisagée en raison notamment d'un cumul de toxicité des taxanes.

⁵ Beer TM, Gaezotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;81:1425-7.

⁶ Eymard JC, Oudard S, Gravis G, Ferrero JM, Theodore C, Joly F, et al. Docetaxel reintroduction in patients with metastatic hormone-refractory, docetaxel-sensitive, prostate cancer: A retrospective multicenter study (TRIADE) *BJU International* 2010;106:974-8.

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.
- ▶ Cette spécialité est un traitement spécifique du cancer de la prostate à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▶ Intérêt de santé publique :

En France, le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers par sa fréquence : il représente à lui seul 34% de l'ensemble des cancers incidents masculins⁷ et son incidence, estimée à environ 71 000 nouveaux cas par an (projections InVS 2011⁸), a fortement augmenté ces dix dernières années, par l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration des moyens diagnostiques et de la diffusion de la technique de dépistage individuel par dosage de l'antigène spécifique prostatique (dit PSA)⁹, et ce malgré l'absence de preuve suffisante justifiant une stratégie de dépistage systématique en population générale¹⁰ ou chez les sujets à risque¹¹.

En 2002, la prévalence réelle (le nombre d'hommes atteints de cancer de la prostate en traitement initial ou en rechute - nombre de cas prévalents vrais hors cas prévalents en rémission), était estimée à environ 115 000¹².

En termes de mortalité, ce cancer constitue la 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme et représente 10% de l'ensemble des décès masculins par cancer². Le taux de mortalité (standardisé monde) par cancer de la prostate a quant à lui diminué de manière notable (23%), de 16,4 à 12,6 pour 100 000 entre 1994-98 et 2004-08.

Le fardeau de santé publique représenté par le cancer de la prostate est donc important (environ 380 000 DALYs Zone Euro A, 2004). Malgré le plus faible nombre de patients diagnostiqués ou évoluant vers un stade métastatique, le fardeau concernant la sous-population de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistants à la castration et susceptibles de recevoir XTANDI reste modéré en raison de la plus forte mortalité associée. L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011).

Au vu des résultats disponibles de l'étude de phase III versus placebo sur la médiane de survie globale (18,4 mois dans le groupe enzalutamide versus 13,6 mois dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 4,8 mois en faveur du groupe enzalutamide (HR=0,631 [0,53 ; 0,75] ; p<0,0001), il peut être attendu de XTANDI un impact modéré en termes de réduction de la mortalité. Les résultats sur les critères secondaires (temps sans progression du PSA, survie sans progression radiographique, temps de survenue du premier événement osseux), tous en faveur de XTANDI, suggèrent un impact faible de XTANDI sur la morbidité.

⁷ Inca. Etats des lieux et des connaissances. La situation du cancer en France en 2012.

⁸ Hospices civils de Lyon / Institut de veille sanitaire / Institut national du cancer / Francim / Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Juin 2011. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers> [Accès 16 04 21013].

⁹ Belot et al. 2008. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005

¹⁰ Haute Autorité de Santé. Rapport d'orientation. Dépistage du cancer de la prostate : Analyse critique des articles issus des études ERSPC et PLCO publiés en mars 2009. Juin 2010.

¹¹ Haute Autorité de Santé. Rapport d'orientation. Cancer de la prostate : identification des facteurs de risque et pertinence d'un dépistage par dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) de populations d'hommes à haut risque ? Février 2012.

¹² Réseau Francim. Estimation de la prévalence partielle du cancer en France en 2002 et de la prévalence réelle pour les cancers du sein, du colon rectum, de la prostate et du rein. Rapport d'étude. Octobre 2007. 36 p

Cependant, en l'absence de données comparatives versus comparateur actif, l'impact supplémentaire de XTANDI en termes de morbi-mortalité n'est pas quantifiable.

Les données de qualité de vie, parcellaires, ne permettent pas de quantifier l'impact de XTANDI sur la qualité de vie des patients traités.

La transposabilité des résultats présentés semble acceptable en termes de profil des patients inclus, cependant, compte tenu de l'utilisation actuelle de l'acétate d'abiratéronne à un stade plus précoce (avant le docétaxel) chez ces mêmes patients, il est difficile de pouvoir transposer les résultats observés à la pratique courante.

En l'absence de données, l'impact attendu de XTANDI sur l'organisation des soins (notamment en raison de sa voie d'administration orale ne nécessitant pas d'hospitalisation en hôpital de jour), n'est pas quantifiable.

La spécialité XTANDI est donc susceptible d'apporter une réponse partielle au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, XTANDI présente un intérêt de santé publique faible dans cette indication.

► Il s'agit d'un traitement de seconde intention après échec du docétaxel chez des patients dont la tumeur est résistante à la castration.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XTANDI est important dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

XTANDI comme ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant après un traitement par docétaxel.

010.3 Population cible

La population cible de XTANDI correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique, résistant à la castration précédemment traités par un traitement à base de docétaxel.

La population au stade métastatique correspond à deux sous groupes :

- patients diagnostiqués au stade métastatique,
- patients initialement diagnostiqué au stade localisé ou localement avancé et ayant évolué ultérieurement vers un stade métastatique.

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 71 577 nouveaux cas par an⁸.

- Patients diagnostiqués au stade métastatique :

Selon une étude fournie pour l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate¹³, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 84% pour les stades localisés ;
- 3% pour les stades localement avancés ;
- 10% pour les stades métastatiques.

Le nombre de patients diagnostiqués au stade métastatique peut donc être estimé à 7 160 patients en 2010.

¹³ M. Bernard Debré, Député. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. Conclusion et Etude réalisée pour l'OPEPS en 2008 (cohorte FRANCIM-InVS 2001). 2009 : 154-172.

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

Le pourcentage de progression à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate, et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2 de la classification TNM)¹⁴. D'après la répartition des stades cliniques T1 (27%) et T2 (58%) de l'étude OPEPS, on peut approcher le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique à environ 20%.

On estime le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique à 12 030 patients.

- Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40% à cinq ans¹⁵. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 860 patients.

Au total, le nombre de patients au stade métastatique est estimé à 20 050 patients par an.

Les patients atteints d'un cancer métastatique sont traités à 96% par hormonothérapie soit 19 250 patients. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration, soit 9 240 patients.

Parmi les patients résistants à la castration, 60% des patients sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie. Ces patients sont traités à 97% par docétaxel en première ligne de chimiothérapie soit 5 380 patients.

Parmi ces patients, environ 75% (avis d'experts) seraient candidats à un traitement de seconde ligne par XTANDI, soit 4 000 patients.

Compte tenu de l'introduction récente de l'acétate de l'abiratérone en prédocétaxel (AMM datant du 18 décembre 2012) et l'absence de données sur l'apport de l'enzalutamide chez les patients en échec à la fois à l'acétate d'abiratérone et au docétaxel, les experts estiment que la population cible de XTANDI serait au maximum de **4 000** patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans cette indication et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnements

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

► Taux de remboursement proposé : 100%

¹⁴ Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire. 2008 ; 32 : 46–50.

¹⁵ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie 2010;14 : 493–499.