

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
12 juin 2013****ZYTIGA 250 mg, comprimé**

Flacon de 120 (CIP : 217 497-4)

Laboratoire JANSSEN CILAG

DCI	acétate d'abiratéron
Code ATC (année)	L02BX03 (inhibiteur de la biosynthèse des androgènes)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration 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 »

SMR	Le service médical rendu est important
ASMR	ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
Place dans la stratégie thérapeutique	ZYTIGA constitue un traitement de première intention chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	5 septembre 2011 (européenne centralisée) ; Rectificatif du 18 décembre 2012 (extension d'indication à évaluer)
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	2012 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02B Antagonistes et agents apparentés L01BX Autres antagonistes d'hormone et agents apparentés L02BX03 abiratérone

02 CONTEXTE

Le présent avis concerne une demande de modification des conditions d'inscription de ZYTIGA sur les listes Sécurité sociale et Collectivités faisant suite à une extension d'indication dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les patients pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« 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 asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1 du RCP)**
- 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

« La dose recommandée est de 1000 mg (quatre comprimés de 250 mg) en une seule prise quotidienne et ne doit pas être administrée avec de la nourriture (voir l'information sur le mode d'administration). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratérone (voir RCP).

ZYTIGA doit être pris avec de faibles doses de prednisone ou de prednisolone. La dose quotidienne recommandée de prednisone ou de prednisolone est de 10 mg.

Les taux de transaminases sériques doivent être dosés avant le début du traitement, toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois de traitement puis tous les mois ensuite. La tension artérielle, le taux de potassium sérique et la rétention hydrique doivent être surveillés mensuellement (voir RCP). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate résistant à la castration est défini par une reprise évolutive biologique ou clinique malgré une castration efficace. Elle survient dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique.

Les recommandations de l'Association Française des Urologues (AFU) préconisent à ce stade de la maladie les options suivantes :

La prise en charge est orientée par la présence de douleurs liées aux métastases osseuses ainsi que le caractère progressif des lésions métastatiques.

Chez les patients symptomatiques, une chimiothérapie par docétaxel est proposée en première intention. Pour les patients ne pouvant pas recevoir du docétaxel, principalement en raison de leur âge ou de leur état général ne permettant pas de tolérer les effets cytotoxiques (neutropénie notamment), l'association mitoxantrone et corticoïdes peut être proposée.

Chez les patients asymptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier une chimiothérapie qui doit être discutée individuellement et mise en balance avec une simple surveillance.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

► Conclusion

Il n'existe pas de comparateur médicamenteux disposant d'une AMM superposable à celle de ZYTIGA dans le cadre de cette extension d'indication.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Pays de l'union européenne	Evaluation en cours	
Etats unis	oui	Population superposable à celle de l'AMM en Europe

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte les résultats de l'étude pivot COU-AA-302 analysée ci-après.

08.1 Efficacité

Etude COU-AA-302

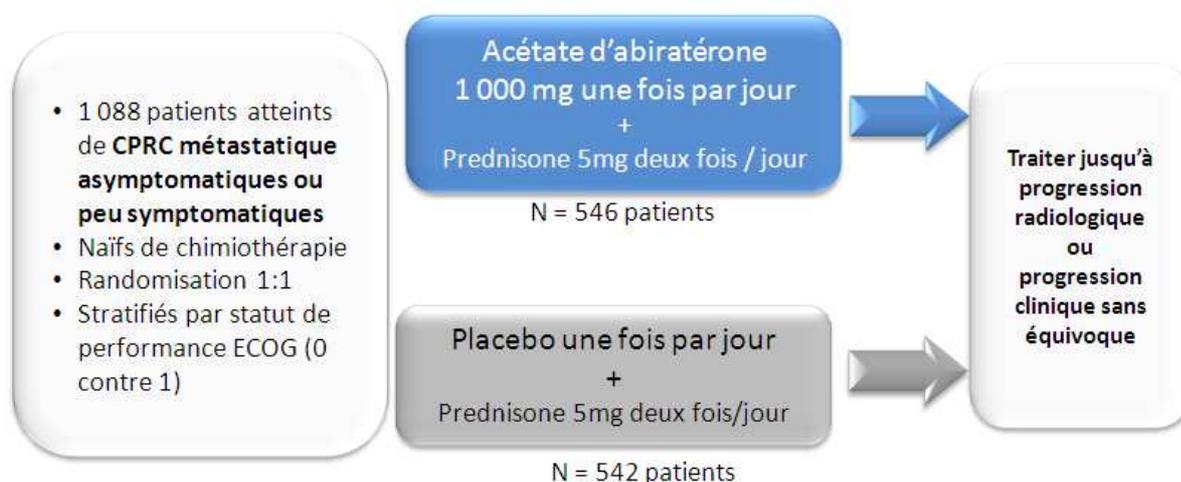
Etude de phase III randomisée en double aveugle ayant comparé l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) au placebo, tous deux associés à la prednisone ou la prednisolone, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques¹ et non prétraités par chimiothérapie.

Les patients étaient randomisés 1:1 dans l'un des deux groupes suivants :

- groupe abiratérone : les patients recevaient 1 000 mg d'acétate d'abiratérone par jour (4 comprimés de 250 mg/jour administrés en une seule prise, per os, 1 heure avant ou 2 heures après le repas) et 5 mg de prednisone ou prednisolone 2 fois/jour, tous les jours pendant des « cycles » de 28 jours ;
- groupe placebo : les patients recevaient 4 comprimés de placebo par jour en une seule prise (1 heure avant ou 2 heures après le repas) et 5 mg de prednisone ou prednisolone 2 fois/jour, tous les jours pendant des « cycles » de 28 jours.

La randomisation des patients était stratifiée à l'inclusion selon le score de performance ECOG, statut de performance PS 0 versus PS 1.

Schéma 1 : Etude COU-AA-302 – Schéma de l'étude



Les patients devaient être maintenus sous traitement jusqu'à progression radiologique confirmée. Cependant :

- si le patient montrait une progression radiologique en l'absence de progression clinique sans équivoque (*unequivocal clinical progression*) et si aucun autre traitement n'était indiqué, le patient pouvait continuer à recevoir le traitement en cours à la discrétion de l'investigateur ;

¹ douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures sur une échelle EVA de 0 à 10 (asymptomatiques = score 0 ou 1 ; peu symptomatique = score 2 ou 3)

- si le patient montrait une progression clinique sans équivoque sans progression radiologique, il pouvait arrêter le traitement de l'étude pour bénéficier du traitement standard disponible.

Pour précision, la progression clinique sans équivoque était définie comme :

- o la présence de douleurs cancéreuses nécessitant le recours à un traitement chronique par morphiniques (utilisation de morphiniques *per os* plus de 3 semaines ou parentéral plus de 7 jours). L'investigateur pouvait alors évaluer le besoin de mettre en place un traitement par chimiothérapie cytotoxique ou non ;
- o le besoin immédiat d'avoir recours à un traitement par chimiothérapie cytotoxique ou par radiothérapie, ou de réaliser une intervention chirurgicale en raison de complications liées à la tumeur (même en cas d'absence de progression radiologique) ;
- o la détérioration du statut de performance ECOG au grade PS 3 ou plus. Les patients dont le statut de performance ECOG s'était détérioré pour atteindre le grade PS 2 devaient être surveillés vis-à-vis de leur besoin en chimiothérapie.

Les deux co-critères principaux de l'étude étaient la survie sans progression radiologique (rPFS) et la survie globale.

La survie sans progression radiologique (rPFS : radiographic progression free survival) était définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression radiologique ou le décès. La progression radiologique était définie², selon les critères PCWG2 (scintigraphie osseuse) ou RECIST modifiés (scanner-tomodensitométrie ou IRM), soit respectivement par :

- o une progression de la maladie constatée par scintigraphie montrant de nouvelles lésions confirmées par une seconde scintigraphie (critères PCWG2) :
 - si la première scintigraphie montrait au moins 2 nouvelles lésions par rapport à l'inclusion à moins de 12 semaines depuis la randomisation et était confirmée par une seconde scintigraphie au moins 6 semaines plus tard montrant au moins 2 lésions supplémentaires (au moins 4 nouvelles lésions par rapport à l'inclusion) ;
 - si la première scintigraphie montrait au moins 2 nouvelles lésions par rapport à l'inclusion plus de 12 semaines après la randomisation et était confirmée au moins 6 semaines après par une seconde scintigraphie montrant ces mêmes lésions (au moins 2 nouvelles lésions par rapport à l'inclusion) ;
- o une progression de la maladie dans les tissus mous selon les critères RECIST³ modifiés constatée par scanner-tomodensitométrie ou IRM.

La survie globale était définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause.

Les principaux critères secondaires étaient les suivants:

- délai jusqu'au recours à un traitement par opiacés défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'utilisation d'un opiacé pour le traitement des douleurs cancéreuses ;
- délai jusqu'à initiation d'une chimiothérapie cytotoxique défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'administration d'une chimiothérapie cytotoxique pour le traitement du cancer de la prostate ;
- délai jusqu'à détérioration du statut de performance ECOG défini comme la durée entre la date de randomisation et la date à laquelle le score PS ECOG était détérioré d'au moins 1 point/grade (correspondant à une aggravation du statut de performance par rapport à l'inclusion). L'appréciation du temps jusqu'à détérioration confirmée du statut de performance ECOG (évalué à la visite suivante) a fait l'objet d'une analyse *post-hoc*⁴ ;

² Scintigraphie ou IRM réalisée à l'inclusion puis cycle 3, 5, 7, 10 puis tous les 3 cycles.

³ RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumor

⁴ Analyse *post-hoc* effectuée lors du deuxième et troisième temps d'évaluation (20 décembre 2011 et 22 mai 2012).

- temps jusqu'à progression du PSA⁵ défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression du PSA selon les critères du PCWG2 ;
- taux de réponse du PSA défini comme la proportion des patients montrant une diminution du PSA d'au moins 50% par rapport à l'inclusion selon les critères du PCWG2 ;
- taux de réponse objective défini comme la proportion de patients montrant une réponse objective (c'est-à-dire une réponse complète [CR⁶] ou une réponse partielle [PR⁷]) constatée par scanner-tomodensitométrie ou IRM ;
- durée de la réponse définie comme la durée entre la date de première réponse et la date d'apparition d'une progression constatée par scanner-tomodensitométrie ou IRM ;
- délai jusqu'à augmentation de l'utilisation d'analgésiques défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'augmentation de $\geq 30\%$ du score d'utilisation des analgésiques sur un intervalle de 4 semaines ;
- la qualité de vie mesurée selon l'échelle de statut fonctionnel spécifique du cancer de la prostate : questionnaire de qualité de vie FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) et le BPI-SF
- tolérance.

Analyse statistique

Le niveau de significativité a été fixé à 5% pour les conclusions de supériorité de l'abiratérone (+ prednisone/prednisolone) sur le placebo (+ prednisone/prednisolone), le risque α ayant été partagé entre les deux co-critères de jugement principaux :

- $\alpha = 0,01$ pour la rPFS. Considérant un modèle de risque proportionnel pour les 2 bras de traitement, il a été estimé que 378 événements seraient nécessaires pour mettre en évidence une différence de 2 mois sur la médiane (4 mois dans le groupe placebo et 6 mois dans le groupe abiratérone) avec une puissance de 91 % et un risque α à 0,01 (HR=0,667) ;
- $\alpha = 0,04$ pour la survie globale. Considérant un modèle de risque proportionnel pour les 2 bras de traitement, il a été estimé que 773 événements seraient nécessaires pour mettre en évidence une différence de 5,5 mois sur la médiane de survie globale (22 mois dans le groupe placebo et 27,5 mois dans le groupe abiratérone) avec une puissance de 85 % et un risque α à 0,04 (HR=0,80).
- Ces seuils de significativité devaient être utilisés pour l'analyse finale de chacun des co-critères principaux.

Analyses statistiques prévues au protocole

Les temps exacts de réalisation des évaluations des deux co-critères étaient pré-spécifiés et ont été déterminés de la façon suivante :

- une seule analyse était prévue au protocole pour la survie sans progression radiologique (rPFS) ; cette analyse principale était effectuée avec une revue centralisée par un Comité de Revue Indépendant (IDMC).
- trois analyses intermédiaires et une analyse finale étaient prévues pour la survie globale (OS) :
 - o la première analyse sur l'OS était prévue après la survenue de 15% des décès (116 décès) ;
 - o la seconde analyse intermédiaire de l'OS était prévue après la survenue de 40% des décès (311 décès) ;
 - o la troisième analyse intermédiaire de l'OS était prévue après la survenue de 55% des décès (425 décès).

⁵ Une progression est définie par une augmentation du PSA $\geq 25\%$ par rapport à la valeur à l'inclusion et ≥ 2 ng/mL au-dessus du nadir confirmée par un deuxième dosage au moins 3 semaines plus tard. En l'absence d'une diminution du PSA par rapport à l'inclusion, une progression est aussi définie par une augmentation $\geq 25\%$ par rapport à la valeur à l'inclusion et ≥ 2 ng/mL au-dessus du Nadir à 12 semaines.

⁶ Réponse complète : disparition des lésions après traitement

⁷ Réponse partielle : diminution $\geq 30\%$ de la somme des diamètres de toutes les lésions (par rapport à la valeur initiale)

- Afin de contrôler l'inflation du risque α , la méthode de O'Brien-Fleming a permis d'ajuster les seuils pour la multiplicité des analyses de la survie globale; le seuil de significativité à atteindre devait être $<0,0001$ pour la première analyse intermédiaire de l'OS, $\leq 0,0005$ pour la deuxième et $\leq 0,0034$ pour la troisième analyse intermédiaire. Cet ajustement permet de contrôler le risque d'erreur de type I tout au long des analyses intermédiaires et permettra de conclure à l'efficacité lors de l'analyse finale au risque prédéfini de 4%.

Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion

Critères d'inclusion :

- âge > 18 ans
- adénocarcinome de la prostate au stade métastatique confirmé histologiquement ou cytologiquement (excepté métastases hépatiques, viscérales ou cérébrales)
- progression tumorale documentée par une élévation du taux de PSA (selon les critères PCWG2) ou selon les critères radiologiques (selon les critères RECIST modifiés)
- antécédents de traitement anti-androgénique et de progression après retrait de l'anti-androgène
- statut de performance ECOG 0 ou 1
- castration médicale ou chirurgicale avec testostérone < 50 ng/dL
- asymptomatiques ou peu symptomatiques (selon la question n°3 du BPI-SF allant de 0 à 10 [douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures]) : asymptomatiques = score 0 ou 1 ; peu symptomatique = score 2 ou 3.

Critères de non-inclusion :

- antécédents de chimiothérapie cytotoxique et de traitement biologique pour le cancer de la prostate résistant à la castration
- antécédents de traitement par kétoconazole de plus de 7 jours pour le cancer de la prostate
- métastases cérébrales ou métastases viscérales ou hépatiques connues
- utilisation d'analgésiques opiacés pour la douleur liée au cancer, notamment la codéine et le dextropropoxyphène, actuellement ou au cours des quatre semaines précédant Jour 1 du cycle 1.

Résultats :

Un total de 1 088 patients a été randomisé et constitue la population ITT :

- 546 patients dans le groupe abiratérone ;
- 542 patients dans le groupe placebo.

Quatre patients dans le groupe abiratérone et 2 patients dans le groupe placebo n'ont pas reçu le traitement de l'étude et ont été exclus de la population évaluable pour la tolérance (population de la tolérance N = 1082 patients ; abiratérone n = 542 patients ; placebo n = 540 patients).

L'âge médian à l'inclusion était de 70 ans ; 32% des patients étaient âgés de 75 ans ou plus (part des plus de 75 ans : 34% dans le groupe abiratérone et 30% dans le groupe placebo).

Vingt-six pour cent (26%) des patients avaient été diagnostiqués d'emblée au stade métastatique et 52% montraient un score de Gleason ≥ 8 à l'inclusion.

Plus de quatre-vingt pour cent (81,4%) des patients présentaient des métastases osseuses ; 50% des patients n'avaient que des métastases osseuses et 19% des patients avaient seulement des métastases des tissus mous ou des ganglions lymphatiques. Les patients présentant des métastases viscérales, hépatiques ou cérébrales étaient exclus.

Résultats sur les co-critères principaux

- survie sans progression radiologique (rPFS)

Lors de l'analyse réalisée le 20 décembre 2010, analyse principale pour la rPFS, 27,5% (n=150) des patients dans le groupe abiratérone et 46,3% (n=251) de ceux du groupe placebo avaient rapporté un événement (progression radiologique ou décès). Le suivi médian des patients lors de cette analyse était de 8,3 mois.

La médiane de survie sans progression radiologique a été de 8,3 mois dans le groupe placebo et non atteinte dans le groupe abiratérone (HR = 0,425 (IC95% : [0,347 ; 0,522] ; p<0,0001).

Une analyse réalisée dans le cadre de la seconde analyse de la survie globale a montré une médiane de survie sans progression radiologique de 8,3 mois dans le groupe placebo et de 16,5 mois dans le groupe abiratérone, HR = 0,530 (IC95% : [0,451 ; 0,623] ; p<0,0001).

- survie globale

Lors de la première analyse intermédiaire, effectuée le 20 décembre 2010 conjointement à l'analyse principale de la rPFS, la médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Lors de la deuxième analyse intermédiaire, réalisée un an plus tard le 20 décembre 2011, la médiane de survie globale n'était pas encore atteinte dans le groupe abiratérone et elle a été de 27,24 mois dans le groupe placebo.

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes lors de la troisième analyse intermédiaire de la médiane de survie globale (35,3 mois dans le groupe abiratérone versus 30,1 mois dans le groupe placebo avec une valeur du $p = 0,0151$ supérieure au seuil initialement fixé de 0,0034 pour conclure à une supériorité).

La 3ème analyse intermédiaire a été effectuée après 434 décès soit un peu plus que la moitié (56%) des événements prévus pour l'analyse finale (773 événements). Cette analyse a été effectuée après la levée de l'aveugle, décidée par le comité indépendant à la vue du bénéfice clinique observé sur la rPFS et les critères secondaires lors de la deuxième analyse intermédiaire. A cette date déjà 14,4% des patients du groupe placebo avaient reçu de l'abiratérone.

Résultats sur les critères secondaires (2^{ème} analyse intermédiaire)

- Le délai médian jusqu'à progression du PSA, basé sur les critères PCWG2, a été de 11,1 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 5,6 mois pour les patients recevant le placebo (HR = 0,488 ; IC à 95% : [0,420 ; 0,568], $p < 0,0001$).

La proportion de patients ayant une réponse confirmée sur le taux de PSA a été plus grande dans le groupe ZYTIGA que dans le groupe placebo (62% versus 24% ; $p < 0,0001$).

- Délai jusqu'à l'utilisation des opiacés pour les douleurs cancéreuses : le délai médian n'a pas été atteint pour les patients recevant ZYTIGA et a été de 23,7 mois pour les patients recevant le placebo (HR = 0,686 ; IC à 95% : [0,566 ; 0,833], $p = 0,0001$).

- Délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie par agent cytotoxique : le délai médian a été de 25,2 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 16,8 mois pour les patients recevant le placebo (RR = 0,580 ; IC à 95% : [0,487 ; 0,691], $p < 0,0001$).

- Délai jusqu'à la détérioration de l'indice de performance à l'échelle ECOG ≥ 1 point : le délai médian a été de 12,3 mois pour les patients recevant ZYTIGA et de 10,9 mois pour les patients recevant le placebo (HR = 0,821 ; IC à 95% : [0,714 ; 0,943], $p = 0,0053$).

- La réponse objective : la proportion des patients avec une maladie mesurable initiale ayant une réponse objective a été de 36% dans le groupe ZYTIGA et de 16% dans le groupe placebo ($p < 0,0001$).

- Douleur : le délai médian jusqu'à la progression a été de 26,7 mois dans le groupe ZYTIGA et de 18,4 mois dans le groupe placebo.

- Délai jusqu'à la dégradation du FACT-P (score total) : le traitement par ZYTIGA a réduit le risque de dégradation du FACT-P (score total) de 22% par rapport au placebo ($p = 0,0028$). Le délai médian jusqu'à la dégradation du FACT-P (score total) a été de 12,7 mois dans le groupe ZYTIGA et de 8,3 mois dans le groupe placebo.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

La fréquence des arrêts de traitement pour événements indésirables a été de 7,4% dans le groupe abiratérone et de 5,4% dans le groupe placebo. L'hépatotoxicité a été à l'origine d'arrêt de traitement chez 2,2% des patients du groupe abiratérone versus 0,2% dans le groupe placebo.

Les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 (groupe abiratérone versus groupe placebo) les plus fréquemment rapportés ont été : une hypertension artérielle (4% contre 3%), des douleurs dorsales (3% contre 4%), une augmentation de l'alanine aminotransférase (5,4% versus 0,7%) et aspartate aminotransférase (3,0% versus 0,9%).

08.3 Résumé & discussion

Une étude de phase III randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité et la tolérance de l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) au placebo, tous deux associés à la prednisone ou la prednisolone, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, et non prétraités par chimiothérapie.

Les patients peu symptomatiques devaient avoir un score pour la douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle EVA de 0 à 10 (asymptomatiques = score 0 ou 1).

Deux co-critères principaux ont été définis : survie sans progression radiologique (rPFS) et survie globale.

Un total de 1 088 patients a été randomisé (546 patients dans le groupe abiratérone et 542 patients dans le groupe placebo).

L'âge médian à l'inclusion était de 70 ans ; 32% des patients étaient âgés de 75 ans ou plus (la part des plus de 75 ans a été de 34% dans le groupe abiratérone et de 30% dans le groupe placebo).

Vingt-six pour cent (26%) des patients avaient été diagnostiqués d'emblée au stade métastatique et 52% montraient un score de Gleason ≥ 8 à l'inclusion. Plus de quatre-vingt pour cent (81,4%) des patients avaient des métastases osseuses.

Avec abiratérone par rapport au placebo :

- la médiane de survie sans progression radiologique (co-critère principal) lors de l'analyse principale, a été non atteinte vs 8,3 mois (HR = 0,425 (IC95% : [0,347 ; 0,522] ; $p < 0,0001$).
- la médiane de survie sans progression radiologique lors de la seconde analyse a été de 16,5 mois vs 8,3 mois (HR = 0,530, IC95% : [0,451 ; 0,623] ; $p < 0,0001$), soit un gain absolu de 8,2 mois
- la médiane de survie globale (co-critère principal) lors de la troisième analyse intermédiaire n'a pas été différente : 35,3 mois versus 30,1 mois ; $p = 0,0151$ supérieure au seuil initialement fixé de 0,0034 pour conclure à une supériorité.
- le délai médian avant instauration d'une chimiothérapie a été de 25,2 mois vs 16,8 mois (HR = 0,580 ; IC à 95% : [0,487 ; 0,691], $p < 0,0001$).
- le délai médian avant utilisation des opiacés pour des douleurs cancéreuses a été non atteint vs 23,7 mois (HR = 0,686 ; IC à 95% : [0,566 ; 0,833], $p = 0,0001$).

Les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 (groupe abiratérone versus groupe placebo) les plus fréquemment rapportés ont été : une hypertension artérielle (4% contre 3%), des douleurs dorsales (3% contre 4%), une augmentation de l'alanine aminotransférase (5,4% versus 0,7%) et aspartate aminotransférase (3,0% versus 0,9%).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) est une maladie très hétérogène en termes de survie. La reprise évolutive biologique du CPRC se traduit par une élévation du PSA de 50% par rapport au nadir sous traitement, à 2 dosages à au moins 15 jours d'intervalle. Elle survient dans un délai de 18 à 24 mois après la mise en route de la privation androgénique chez le patient métastatique.

En cas de progression suite à une suppression androgénique de première intention, les recommandations de l'Association Française des Urologues (AFU)⁸ préconisent les options suivantes : 1 Le blocage androgénique complet, 2 Hormonothérapies de deuxième ligne, 3 chimiothérapie par docétaxel pour les patients symptomatiques.

- Le blocage androgénique complet

Ajout d'un anti-androgène à l'aLH-RH (ou à la pulpectomie), qui permet d'obtenir une réponse biologique dans 60 à 80% des cas avec une durée médiane de réponse de 4 à 6 mois.

Après progression sous blocage androgénique complet, la règle est de rechercher un syndrome de retrait des anti-androgènes observé chez un tiers des patients à l'arrêt de l'anti-androgène sous la forme d'une baisse de plus de 50% du PSA avec une durée médiane de 4 mois.

- Hormonothérapies de deuxième ligne :

- le bicalutamide à forte dose (150 à 200 mg/j) diminue les douleurs et améliore les symptômes, subjectifs sans réponse objective chez 25% des patients;

- le diethylstilbestrol (DES) apporte près de 50% de réponse objective sur le PSA et 20% sur l'amélioration subjective des symptômes. L'usage de faibles doses (1 mg) réduit le risque thromboembolique qui reste élevé, pouvant atteindre près d'un tiers des patients

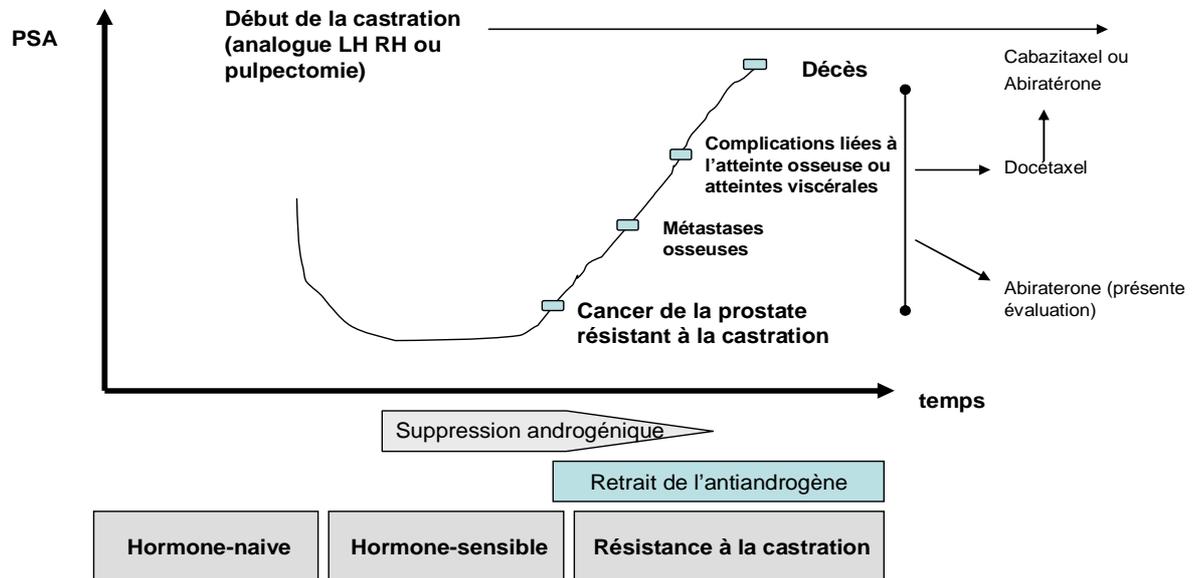
L'inhibition de la sécrétion surrénalienne d'androgènes (kétocazole, corticoïdes...) n'est pas proposée en routine.

Chez les patients symptomatiques, une chimiothérapie par docétaxel est proposée en première intention. Pour les patients ne pouvant pas recevoir de docétaxel, principalement en raison de leur âge ou de leur état général ne permettant pas de tolérer les effets indésirables cytotoxiques (neutropénie notamment), l'association mitoxantrone et corticoïdes peut être proposée.

Chez les patients asymptomatiques, il n'existe pas de preuve pour justifier de débiter précocement une chimiothérapie qui doit être discutée individuellement et mise en balance avec une simple surveillance (abstention thérapeutique).

ZYTIGA constitue un traitement de première intention chez les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures ≤ 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

⁸ Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, et al, et les membres du Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Recommandations en Onco-Urologie 2010 : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2010;20 (Suppl 4) : S215-S240.



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/effet indésirables est important.
- ▀ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse disposant d'une AMM superposable à celle de ZYTIGA dans le cadre de cette extension d'indication.

▀ Intérêt de santé publique :

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à environ 71 000 nouveaux cas par an (projections InVS 2011⁹). Il se situe au 1^{er} rang des cancers par sa fréquence, représentant à lui seul 34% de l'ensemble des cancers incidents masculins¹⁰. Son incidence est très faible avant 50 ans, puis augmente progressivement avec l'âge. Ainsi, près de 70 % des cancers de la prostate surviennent après 65 ans. L'âge moyen au diagnostic n'est pas disponible pour 2011. Il était de 71 ans en 2005. Au cours de ces dix dernières années, l'incidence du cancer de la prostate a fortement augmenté, 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)¹¹, malgré l'absence de preuve suffisante justifiant une stratégie de dépistage systématique en population générale¹² ou chez les sujets à risque¹³.

En 2002, la prévalence réelle c'est-à-dire 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 000¹⁴.

En termes de mortalité, le cancer de la prostate constitue la 3^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme et représente à lui seul 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 : il est passé de 16,4 à 12,6 pour 100 000 entre les périodes 1994-98 et 2004-08, soit une baisse de 23 %.

La survie relative à 5 ans varie avec le stade de la maladie lors du diagnostic. Selon des données américaines, les taux de survie à 5 ans pour les patients diagnostiqués en 1999-2005 sont de 100% pour le stade local ou le stade régional (envahissement ganglionnaire) contre 30,6 % pour le stade métastatique¹⁵. En France, la survie relative à 5 ans des cancers incidents de la prostate déclarés en Ile-de-France à l'Assurance Maladie à partir des admissions en ALD pour tumeur maligne sur la période 1994-1999 est estimée à 100% pour le stade I, 92% pour le stade II, 74% pour le stade III, et 60% au stade IV^{16,17}.

En France, 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-

⁹ 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].

¹⁰ Inca. Etats des lieux et des connaissances. La situation du cancer en France en 2012.

¹¹ Belot et al. 2008. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005

¹² 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.

¹³ 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.

¹⁴ 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

¹⁵ Horner MJ, and al. SEER cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009

¹⁶ Observatoire Régional de santé d'Ile-de-France. Epidémiologie des cancers en Ile-de-France. Juin 2006.

¹⁷ InCa. Survie attendue des patients atteints de cancers en France : état des lieux. Avril 2010.

population de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistants à la castration et susceptibles de recevoir ZYTIGA 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 survie sans progression radiologique (gain absolu de 8,2 mois à la 2^{ème} analyse intermédiaire), il peut être attendu un impact modéré de l'acétate d'abiratéronne en termes de réduction de la morbidité. Toutefois, l'impact attendu sur la réduction de la mortalité reste difficilement appréciable dès lors que la médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de la seconde analyse intermédiaire et en absence de significativité statistique (HR= 0,752 IC 95% [0,606; 0,934], p=0,0097 > à la limite établie de 0,00008) et dès lors que la troisième analyse intermédiaire ait été réalisée après permutation de traitement permise chez les patients présentant une progression documentée de la maladie.

Les résultats sur les délais de progression de la maladie, de détérioration du statut de performance ECOG et de détérioration de la qualité de vie (gain absolu de 4,4 mois à la 2^{ème} analyse intermédiaire) sont concordants et confortent l'impact probable de ZYTIGA sur le ralentissement de l'évolution de la maladie et la préservation de la qualité de vie sans toutefois permettre d'en déterminer la pertinence clinique.

Par ailleurs, la transposabilité des résultats présentés à la pratique clinique paraît acceptable, la population incluse paraît représentative des patients vus en pratique médicale malgré le faible nombre de patients français inclus dans l'essai (n=53).

Enfin, le mode d'administration oral de ce médicament ainsi que son effet sur le retard à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique (gain absolu de 8,4 mois à la 2^{ème} analyse intermédiaire) et donc d'une hospitalisation, pourraient avoir un impact positif sur l'organisation des soins.

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

En conséquence, les limites et incertitudes inhérentes à l'ensemble des données de santé publique présentées permettent, à ce stade, de conclure à un intérêt de santé publique de ZYTIGA qui ne peut être que faible.

► Il s'agit d'un traitement de première intention après échec de la castration.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZYTIGA est important dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration 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.

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 extension d'indication et à la posologie de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

010.3 Population cible

La population cible de ZYTIGA est représentée par les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatiques ou peu symptomatiques après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

L'estimation de la population cible de ZYTIGA dans cette extension d'indication peut ainsi être effectuée selon les étapes suivantes.

La population de patients atteints d'un cancer de la prostate au stade métastatique correspond à deux sous-groupes :

- patients diagnostiqués d'emblée au stade métastatique ;
- patients initialement diagnostiqués au stade localisé ou localement avancé et ayant évolué ultérieurement vers un stade métastatique.

Patients diagnostiqués au stade métastatique :

En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée, en 2010, à 71 577 nouveaux cas par an.

Selon une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate, 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 avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 7 160 patients.

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

Chez ces patients, le pourcentage de progression vers un stade métastatique à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate (stade clinique T1 de la classification TNM), et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2)¹⁸. D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27%) et T2 (58%), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique peut être estimé 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 ans¹⁹. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués 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 (7 160 + 12 030 + 860).

Patients métastatiques résistants la castration :

Les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate sont traités à 96% par hormonothérapie soit 19 250 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration, soit 9 240²⁰ patients métastatiques résistants à la castration.

¹⁸ Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire. 2008 ; 32 : 46-50.

¹⁹ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14 : 493-499.

²⁰ Avis de la CT sur JEVTANA 2011

Patients métastatiques résistants la castration asymptomatiques ou peu symptomatiques :

Parmi les patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et naïfs de chimiothérapie, 78% des patients sont asymptomatiques ou peu symptomatiques²¹, soit 7 200 patients.

Sur ces bases, la population cible de ZYTIGA dans sa nouvelle indication est estimée à 7 200 patients par an.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Taux de remboursement proposé : 100%

²¹ Etude KANTAR Health (étude non publiée réalisée par la firme). Prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration par les urologues et les oncologues. Rapport d'étude. Octobre 2012.