

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZYTIGA (abiratérone), inhibiteur de la synthèse des androgènes

Progrès thérapeutique mineur dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, asymptomatique ou peu symptomatique, sans indication de chimiothérapie

L'essentiel

- ▶ ZYTIGA a désormais l'AMM en association à la prednisone ou à la prednisolone dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les patients 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 la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
- ▶ Il améliore la médiane de survie sans progression radiologique et le délai avant utilisation des opiacés pour des douleurs cancéreuses, sans impact démontré sur la survie globale.

Indication préexistante

- ZYTIGA avait déjà l'AMM en association à la prednisone ou à la prednisolone dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- En cas de progression du cancer de la prostate malgré une suppression androgénique de première intention, les options sont les suivantes :
 - Blocage androgénique complet par l'ajout d'un anti-androgène à l'analogue de la LH-RH (ou à la pulpectomie) ;
 - Hormonothérapie de deuxième ligne : bicalutamide à forte dose (150 à 200 mg/j), diéthylstilbestrol (DISTILBENE) ;
 - Chimiothérapie, seulement chez les patients symptomatiques : le docétaxel est proposé en première intention. Pour les patients ne pouvant pas, principalement en raison de leur âge ou de leur état général, tolérer les effets cytotoxiques du docétaxel et notamment la neutropénie, l'association mitoxantrone et corticoïdes peut être proposée. Chez les patients asymptomatiques, en l'absence d'élément justifiant de débiter précocement une chimiothérapie, celle-ci ne peut être discutée qu'individuellement et mise en balance avec une simple surveillance.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ZYTIGA est un traitement de première intention chez 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.

Données cliniques

Une étude randomisée a comparé en double aveugle l'acétate d'abiratérone au placebo, tous deux associés à la prednisone ou à la prednisolone, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration et non traités par chimiothérapie. Les patients devaient être asymptomatiques ou peu symptomatiques, c'est à dire avoir un score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures < 3 sur une échelle EVA de 0 à 10.

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

Les 1 088 patients randomisés avaient un âge médian de 70 ans et 32 % étaient âgés de 75 ans ou plus. Vingt-six pour cent des patients avaient été diagnostiqués d'emblée au stade métastatique, 81,4 % avaient des métastases osseuses et 52 % un score de Gleason ≥ 8.

- Avec l'abiratéronne, par rapport au placebo :
 - la médiane de survie sans progression radiologique, lors de l'analyse principale, a été « non atteinte » *versus* 8,3 mois (HR = 0,425 [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 *versus* 8,3 mois (HR = 0,530, [0,451 ; 0,623] ; p < 0,0001), soit un gain absolu de 8,2 mois.
 - la médiane de survie globale, lors de la troisième analyse intermédiaire, n'a pas différé : 35,3 mois *versus* 30,1 mois.
 - le délai médian avant instauration d'une chimiothérapie a été de 25,2 mois vs 16,8 mois (HR = 0,580 ; [0,487 ; 0,691], p < 0,0001).
 - le délai médian avant utilisation des opiacés pour des douleurs cancéreuses a été « non atteint » *versus* 23,7 mois (HR = 0,686 ; IC 95 % : [0,566 ; 0,833], p = 0,0001).
- Les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 les plus fréquemment rapportés ont été (groupe abiratéronne *versus* groupe placebo) : une hypertension artérielle (4 % vs 3 %), des douleurs dorsales (3 % vs 4 %), une augmentation de l'alanine aminotransférase (5,4 % vs 0,7 %) et de l'aspartate aminotransférase (3,0 % vs 0,9 %).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ZYTIGA est important dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les patients asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
- ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

