

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ERLEADA (apalutamide), anti-androgène



Intérêt clinique important en association à la suppression androgénique dans le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique et progrès thérapeutique modéré dans la stratégie thérapeutique.

L'essentiel

- ERLEADA a l'AMM dans le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (défini par un temps de doublement de PSA ≤ 10 mois).
- ERLEADA a montré par rapport au placebo, tous deux en association à la suppression androgénique (ADT), un gain absolu de 24,3 mois du délai de survie sans métastase.
- La supériorité de ERLEADA par rapport au placebo a été également démontrée en termes de survie sans progression et de délai jusqu'à progression symptomatique. Il n'a en revanche pas été démontré de gain en survie globale, compte-tenu du nombre limité d'événements à ce stade de la maladie.
- Il a été observé plus d'événements indésirables de grades ≥ 3 dans le groupe ERLEADA (45%) que dans le groupe placebo (34 %).

Stratégie thérapeutique

- La prise en charge du cancer de la prostate localisé dépend du risque de progression définit selon la classification de D'Amico :
 - faible risque (stade $\leq T2a$, score de Gleason ≤ 6 et taux de PSA sérique < 10 ng/ml) : surveillance active ou traitement immédiat par prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie ;
 - risque intermédiaire (stade T2b, score de Gleason de 7 ou taux de PSA sérique de 10 à 20 ng/mL) : prostatectomie ou radiothérapie locale (+/- hormonothérapie courte) ;
 - haut risque (stades T2c ou T2c-T3a, score de Gleason élevé > 7 ou taux de PSA sérique > 20 ng/ml,) : prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans) ;
 - stade avancé (T3b-T4) : radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)
- La prise en charge du cancer au stade métastatique avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+) (classification TNM) repose sur une hormonothérapie pouvant être associée à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration) et/ou radiothérapie pelvi-prostatique (dans le sous-groupe de tumeurs N+).
- Dans le cas des récidives locales, les traitements de rattrapage principalement proposés sont les suivants :
 - en cas de récidive après prostatectomie : radiothérapie de rattrapage associée ou non à une hormonothérapie,
 - en cas de récidive après radiothérapie : prostatectomie de rattrapage et/ou hormonothérapie.

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

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

■ Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ERLEADA en association à l'ADT est un traitement de 1^{ère} intention chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

Aucune donnée ne permet de positionner les deux anti-androgènes ERLEADA et XTANDI l'un par rapport à l'autre dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement. La Commission rappelle que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère et les patients présentant des antécédents de convulsions ou de maladie exposant à un risque de convulsion n'étaient pas inclus par le protocole de l'étude SPARTAN et que par conséquent aucune donnée clinique n'est disponible dans ces populations.

Données cliniques

- Une étude randomisée en double-aveugle (SPARTAN) a évalué l'efficacité de l'apalutamide par rapport au placebo, tous deux en association avec l'ADT, chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique qui présentent un haut risque de développer des métastases.
A l'issue d'un suivi médian de 20,3 mois, la survie sans métastase médiane (critère de jugement principal) a été de 40,5 mois dans le groupe apalutamide et 16,2 mois dans le groupe placebo soit un gain absolu de 24,3 mois en faveur de l'apalutamide (HR = 0,28 ; IC_{95%} [0,23 ; 0,35], $p < 0,0001$).
La supériorité a été démontrée sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés suivants : survie sans progression (avec une médiane de survie sans progression de 40,5 mois dans le groupe apalutamide et 14,7 mois dans le groupe placebo (HR = 0,29 IC_{95%} [0,24 ; 0,36] ; $p < 0,0001$) et délai jusqu'à progression symptomatique (avec un délai médian jusqu'à progression non atteint entre les deux groupes et une progression symptomatique observée chez 7,9% des patients du groupe apalutamide et 15,7% des patients du groupe placebo (HR = 0,45 (IC_{95%} [0,32 ; 0,63]), $p = 3,56.10^{-6}$).
- La médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans le groupe apalutamide et a été de 39 mois dans le groupe placebo. Aucune différence significative n'ayant été observée entre les deux groupes, l'analyse hiérarchisée de l'étude s'est interrompue.
- Le pourcentage de patients ayant présenté un événement indésirable de grades ≥ 3 a été de 45 % dans le groupe apalutamide et 34 % dans le groupe placebo. Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquents ont été les hypertension (14 % versus 12 % respectivement) et les éruptions cutanées regroupées par termes préférentiels (5,2 % versus 0,3 %). Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement pour EI a été de 11% dans le groupe apalutamide et 7% dans le groupe placebo.

Conditions particulières de prescription

- Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ERLEADA est important en association à l'ADT dans le traitement des adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.
- ERLEADA apporte une amélioration du service médical rendu** (ASMR III, modérée) comme XTANDI dans la stratégie thérapeutique.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 12 juin 2019 (CT-17640) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »