



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 mars 2017

acétate d'abiratéronne

ZYTIGA 250 mg, comprimé

1 flacon de 120 comprimés (CIP : 34009 217 497 4 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	L02BX03 (inhibiteur de la biosynthèse des androgènes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 - 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 05/09/2011 Rectificatif : 09/11/2016 (cf. tableau face/face en annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Renouvellement non restreint
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02B Antagonistes et apparentés L02BX Autres antagonistes d'hormones et agents apparentés L02BX03 abiratéronne

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/06/2012.

Dans ses derniers avis d'inscription du 29/02/2012 et de réévaluation du 17/06/2015, la Commission a considéré que le SMR de ZYTIGA était important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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)
- 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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni les données issues de l'analyse finale de l'étude COU-AA-301 randomisée, double aveugle, comparative versus placebo en ajout à la prednisone ou la prednisolone, réalisée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, précédemment traités par une chimiothérapie à base de docétaxel¹. Les résultats issus de l'analyse principale de cette étude ont déjà été examinés par la Commission (cf. avis d'inscription de ZYTIGA du 29/02/2012).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 28/10/2015 au 27/04/2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « effets indésirables » et « mises en garde et précautions d'emploi », cf. tableau face/face en annexe.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

4.3.1 Données observationnelles

► Données issues de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU)

ZYTIGA a fait l'objet d'une ATU entre le 17/12/2010 et le 14/09/2011 (ATU nominative puis de cohorte). Dans ce dossier de réinscription, le laboratoire a déposé le rapport final d'analyse des données issues de cette ATU. Au total, 271 patients ont été traité par abiratéronne dans le cadre d'une ATU nominative avant la mise en place du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT) et 1 452 ont été traités par abiratéronne dans le cadre d'une ATU nominative avec PUT ou d'une ATU de cohorte. Les caractéristiques de ces 1 452 patients sont résumées ci-dessous :

Caractéristiques	Nombre de patients analysables
Age, années	N=1445
Moyenne (ET)	71,5 (8,2)
Age (classes)	N=1445
≤60] ans	148 (10,2%)
]60 ; 70] ans	469 (32,5%)
]70 ; 75] ans	328 (22,7%)
Index ECOG	N=1442
0	482 (33,9%)
1	749 (52,7%)
2	190 (13,4%)
4	1 (0,1%)
Ancienneté du diagnostic (ans)	N=1432
Moyenne (ET)	7,3 (4,6)
Médiane [Min – Max]	6,3 [0,2 – 28,3]
Traitements antérieurs	N=1440

¹ Fizazi K et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012; 13: 983-92

Docetaxel uniquement	1199 (83,3%)
Docetaxel et au moins un autre traitement (en association ou sur une autre ligne)	239 (16,6%)
Pas de traitement antérieur par docetaxel	2 (0,4%)
Autres traitements que le docetaxel (≥10%)	N=234
Mitoxantrone	140 (59,8%)
Vinorelbine	56 (23,9%)
Etoposide	47 (20,1%)
Carboplatine	41 (17,5%)
Motif du dernier arrêt de traitement par le docetaxel (plusieurs possibles)	N=1282
Progression/inefficacité	778 (60,7%)
Toxicité	326 (25,4%)
Fin prévue du traitement	119 (9,3%)
Réponse/stabilisation	122 (9,5%)
Asthénie	51 (4,0%)
Dose totale cumulée	14 (1,1%)
Demande du patient	6 (0,5%)
Nombre de sites métastatiques	N=1450
0	29 (2,0%)
1	946 (65,2%)
2	405 (27,9%)
≥3	70 (4,8%)
Nature des sites métastatiques	N=1421
Os	1301 (91,6%)
Foie	102 (7,2%)
Poumons	83 (5,8%)
Envahissement ganglionnaire	422 (29,7%)
Autres	63 (4,4%)

Le nombre important de données manquantes (seulement 146 fiches de suivi reçues pour le 2^{ème} trimestre) ne permet pas l'analyse des données d'efficacité.

► Autres données observationnelles

Le laboratoire a déposé les résultats intermédiaires d'une étude observationnelle, prospective réalisée en Europe depuis 2013 et dont l'objectif est de décrire les caractéristiques de prise en charge des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique traités ou non par abiratéron. La représentativité de cette étude n'est pas assurée. Par ailleurs, le suivi médian de ces patients ne permet pas encore l'analyse des critères d'efficacité et de qualité de vie. Par conséquent, ces résultats préliminaires ne seront pas détaillés dans cet avis.

4.3.2 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2016), ZYTIGA a fait l'objet de 2 345 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer métastatique de la prostate et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2 3 4 5}.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 29/02/2012 et du 17/06/2015, la place de ZYTIGA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

² NCCN clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer. Janvier 2017.

³ Parker C et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (suppl_5): v69-v77

⁴ Rozet F et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2016 ; 27: 95-143

⁵ European association of urology. Guidelines on prostate cancer. 2016

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 29/02/2012 et du 17/06/2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention après échec de la castration lorsque la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée et de 2^{ème} intention après échec du docétaxel chez des patients dont la tumeur est résistante à la castration.

▮ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : ZYTIGA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZYTIGA reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

▮ **Conditionnement :**

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

06 ANNEXE

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

RCP en vigueur au 1 ^{er} janvier 2015 (approuvé le 20 novembre 2014)	RCP actuellement en vigueur (approuvé le 9 novembre 2016)
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.	
3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé. Comprimés ovales, blancs à blanc cassé, avec AA250 gravé sur une face.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Comprimé. Comprimés ovales, blancs à blanc cassé (15,9 mm de long x 9,5 mm de large) , avec AA250 gravé sur une face.
4. DONNÉES CLINIQUES [...]	4. INFORMATIONS CLINIQUES [...]
4.2 Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> 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 les informations sur le Mode d'administration). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratéron (voir rubriques 4.5 et 5.2). 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. La castration médicale par analogue de la LH-RH doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. [...] Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT ou ASAT 20 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté et ne doit pas être réintroduit chez ces patients. [...] <u>Population pédiatrique</u> L'utilisation de ce médicament dans la population pédiatrique n'est pas justifiée en raison de l'absence de cancer de la prostate chez les enfants et les adolescents. <u>Mode d'administration</u> ZYTIGA doit être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins une heure après avoir pris les comprimés. Ceux-ci doivent être avalés en entier avec de l'eau.	4.2 Posologie et mode d'administration Ce médicament doit être prescrit par un professionnel de santé habilité. <u>Posologie</u> 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 ci-dessous « Mode d'administration »). La prise des comprimés avec la nourriture augmente l'exposition systémique à l'abiratéron (voir rubriques 4.5 et 5.2). 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. La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. [...] Si les patients développent une hépatotoxicité sévère (ALAT ou ASAT 20 fois supérieurs à la LSN) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci doit être arrêté et ne doit pas être réintroduit chez ces patients. [...] <u>Population pédiatrique</u> L'utilisation de ZYTIGA dans la population pédiatrique n'est pas justifiée. <u>Mode d'administration</u> ZYTIGA est à usage oral. Les comprimés doivent être pris au moins deux heures après avoir mangé et aucune nourriture ne doit être consommée pendant au moins une heure après avoir pris les comprimés. Ceux-ci doivent être avalés en entier avec de l'eau.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] Évaluez la fonction cardiaque, instaurez une prise en charge appropriée et envisagez l'arrêt de ce traitement en cas de détérioration cliniquement significative de la fonction cardiaque (voir rubrique 4.2). <u>Hépatotoxicité et insuffisance hépatique</u> [...] Si au cours du traitement les ALAT ou ASAT augmentent de plus de 5 fois par rapport à la limite supérieure de la normale, le traitement doit être immédiatement interrompu et les fonctions hépatiques étroitement surveillées. La reprise du traitement pourra se faire uniquement après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales et à doses réduites (voir rubrique 4.2). Si les patients développent une hépatotoxicité sévère, (ALAT ou ASAT 20 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci devra être arrêté et ne sera pas réintroduit chez ces patients. [...] 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] Un allongement de l'intervalle QT a été observé chez des patients présentant une hypokaliémie au cours du traitement par ZYTIGA. Évaluez la fonction cardiaque, instaurez une prise en charge appropriée et envisagez l'arrêt de ce traitement en cas de détérioration cliniquement significative de la fonction cardiaque (voir rubrique 4.2). <u>Hépatotoxicité et insuffisance hépatique</u> [...] Si au cours du traitement les ALAT ou ASAT augmentent de plus de 5 fois par rapport à la LSN, le traitement doit être immédiatement interrompu et les fonctions hépatiques étroitement surveillées. La reprise du traitement pourra se faire uniquement après le retour des tests fonctionnels hépatiques à leurs valeurs initiales et à doses réduites (voir rubrique 4.2). Si les patients développent une hépatotoxicité sévère, (ALAT ou ASAT 20 fois supérieurs à la LSN) à un moment quelconque au cours du traitement, celui-ci devra être arrêté et ne sera pas réintroduit chez ces patients. [...] De rares cas d'insuffisance hépatique aigüe et d'hépatite fulminante, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés après commercialisation (voir rubrique 4.8). [...] 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...] <i>Utilisation avec les médicaments allongeant l'intervalle QT</i> Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, la prudence est conseillée lorsque ZYTIGA est administré avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. <i>Utilisation avec la spironolactone</i> La spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut augmenter le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA). L'utilisation avec ZYTIGA n'est pas recommandée (voir rubrique 5.1).
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines L'abiratérone n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ZYTIGA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8 Effets indésirables [...] Les conséquences pharmacodynamiques du mécanisme d'action de ZYTIGA peuvent entraîner une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Au cours des études cliniques, des réactions indésirables minéralocorticoïdes attendues ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par acétate d'abiratérone que	4.8 Effets indésirables [...] Les conséquences pharmacodynamiques du mécanisme d'action de ZYTIGA peuvent entraîner une hypertension artérielle, une hypokaliémie et une rétention hydrique. Au cours des études cliniques, des réactions indésirables minéralocorticoïdes attendues ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par acétate d'abiratérone que

chez les patients sous placebo : hypokaliémie 21% ~~versus~~ 11%, hypertension artérielle 16% ~~versus~~ 11%, rétention hydrique (œdème périphérique) 26% ~~versus~~ 20%. [...]

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Au cours d'études incluant des patients atteints de cancer de la prostate métastatique à un stade avancé traités par un analogue de l'hormone lutéinisante (LH-RH) ou traités précédemment par orchidectomie, ZYTIGA a été administré à une dose de 1 000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à faible dose (10 mg par jour).

[...]

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques et post-commercialisation

[...]	
Affections cardiaques	Fréquent : insuffisance cardiaque*, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie Indéterminée : infarctus du myocarde
[...]	
Affections hépatobiliaires	Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase
[...]	

[...]

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité avec une élévation des taux d'ALAT, d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine totale ont été rapportés chez des patients traités par acétate d'abiratéron. [...]

Les arrêts de traitement dus à l'augmentation des ALAT et des ASAT ont été rapportés dans 1,7% et 1,3% des patients traités par acétate d'abiratéron et dans 0,2% et 0% des patients traités par placebo. ~~Aucun~~ décès lié à une toxicité hépatique n'a été rapporté. [...]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Endocrinothérapie, autres antagonistes hormonaux et agents apparentés ~~classe~~ ATC : L02BX03

[...]

Effets pharmacodynamiques

ZYTIGA diminue les taux sériques de testostérone et des autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints par l'utilisation des analogues de la LH-RH seuls ou par l'orchidectomie. Ceci est dû à l'inhibition sélective de l'enzyme CYP17 nécessaire à la

chez les patients sous placebo : hypokaliémie 21% ~~vs~~ 11%, hypertension artérielle 16% ~~vs~~ 11%, rétention hydrique (œdème périphérique) 26% ~~vs~~ 20 %. [...]

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Au cours d'études incluant des patients atteints de cancer de la prostate métastatique à un stade avancé traités par un analogue de LH-RH ou traités précédemment par orchidectomie, ZYTIGA a été administré à une dose de 1 000 mg par jour en association avec la prednisone ou la prednisolone à faible dose (10 mg par jour).

[...]

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des essais cliniques et post-commercialisation

Classes de systèmes d'organes	Effet indésirable et fréquence
[...]	
Affections cardiaques	Fréquent : insuffisance cardiaque*, angine de poitrine, arythmie, fibrillation auriculaire, tachycardie Indéterminée : infarctus du myocarde, allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
[...]	
Affections hépatobiliaires	Fréquent : augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase Rare : hépatite fulminante, insuffisance hépatique aigüe
[...]	

[...]

Hépatotoxicité

Des cas d'hépatotoxicité avec une élévation des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine totale ont été rapportés chez des patients traités par acétate d'abiratéron. [...]

Les arrêts de traitement dus à l'augmentation des ALAT et des ASAT ont été rapportés dans 1,7% et 1,3% des patients traités par acétate d'abiratéron et dans 0,2% et 0% des patients traités par placebo ; **aucun** décès lié à une toxicité hépatique n'a été rapporté. [...]

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Endocrinothérapie, autres antagonistes hormonaux et agents apparentés, **Code** ATC : L02BX03

[...]

Effets pharmacodynamiques

ZYTIGA diminue les taux sériques de testostérone et des autres androgènes à des niveaux inférieurs à ceux atteints par l'utilisation des analogues de la LH-RH seuls ou par l'orchidectomie. Ceci est dû à l'inhibition sélective de l'enzyme CYP17 nécessaire à la

biosynthèse des androgènes. ~~L'antigène prostatique spécifique (PSA)~~ sert de biomarqueur chez les patients atteints de cancer de la prostate. Lors d'une étude clinique de phase 3 chez des patients en échec de chimiothérapie contenant des taxanes, 38% des patients traités par acétate d'abiratéron ont vu leur taux de PSA baisser d'au moins 50% par rapport à la valeur initiale, contre 10% pour le groupe placebo.

Efficacité et sécurité clinique

[...]

Étude 302 (patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure)

[...]

Dans chacun des deux bras, l'indice de performance à l'échelle ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) était de 0 pour 76% des patients et de 1 pour 24% des patients. [...]

La survie sans progression radiologique a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et par les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) modifiés (pour les lésions des tissus mous).

[...]

Une analyse intermédiaire (AI) planifiée de ~~la survie globale (OS)~~ a été menée après l'observation de 333 décès. La levée d'aveugle s'est basée sur l'amplitude du bénéfice clinique observé et un traitement par ZYTIGA a été proposé aux patients du groupe placebo. La survie globale était plus longue pour le groupe traité par ZYTIGA que pour celui traité par placebo avec une réduction de 25% du risque de décès (RR = 0,752 ; IC à 95% : [0,606 - 0,934], p=0,0097), mais les données de survie globale n'étaient pas matures et les résultats intermédiaires n'atteignaient pas le seuil d'arrêt statistiquement significatif pré-défini (voir Tableau 4). La survie a continué à être suivie après cette AI.

L'analyse finale planifiée de la survie globale a été menée après l'observation de 741 décès (durée médiane de suivi de 49 mois). ~~65%~~ des patients traités par ZYTIGA sont décédés (354 sur 546), comparé à 71% des patients traités par placebo (387 sur 542). Un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale a été démontré dans le groupe traité par ZYTIGA avec une réduction du risque de décès de 19,4% (RR=0,806 ; IC à 95% : [0,697 - 0,931], p=0,0033) et une amélioration dans la médiane de survie globale de 4,4 mois (ZYTIGA : 34,7 mois, placebo : 30,3 mois) (voir Tableau 4 et Figure 3). Cette amélioration a été démontrée alors que 44 % des patients du groupe placebo avaient reçu un traitement ultérieur par ZYTIGA.

[...]

Étude 301 (patients ayant eu une chimiothérapie antérieure)

[...]

L'âge médian des patients inclus était de 69 ans (intervalle [39 – 95]). Le nombre de patients traités par ZYTIGA par groupe ethnique comportait 737 (93,2%) sujets de race blanche, 28 (3,5%) sujets de race noire, 11 (1,4%) sujets asiatiques et 14 (1,8%) sujets d'autres groupes ethniques. Onze pourcent des patients inclus présentaient un indice de performance de 2 à l'échelle ECOG, 70% présentaient des signes radiologiques de

biosynthèse des androgènes. **Le PSA** sert de biomarqueur chez les patients atteints de cancer de la prostate. Lors d'une étude clinique de phase 3 chez des patients en échec de chimiothérapie contenant des taxanes, 38% des patients traités par acétate d'abiratéron ont vu leur taux de PSA baisser d'au moins 50% par rapport à la valeur initiale, contre 10% pour le groupe placebo.

Efficacité et sécurité clinique

[...]

Dans les deux études, l'utilisation de spironolactone n'était pas autorisée car la spironolactone se lie aux récepteurs des androgènes et peut augmenter le taux de PSA.

Étude 302 (patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure)

[...]

Dans chacun des deux bras, l'indice de performance à l'échelle **de l'Eastern** Cooperative Oncology Group (**ECOG**) était de 0 pour 76% des patients et de 1 pour 24% des patients. [...]

La survie sans progression radiologique **(rPFS)** a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et par les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) modifiés (pour les lésions des tissus mous)..

[...]

Une analyse intermédiaire (AI) planifiée de **l'OS** a été menée après l'observation de 333 décès. La levée d'aveugle s'est basée sur l'amplitude du bénéfice clinique observé et un traitement par ZYTIGA a été proposé aux patients du groupe placebo. La survie globale était plus longue pour le groupe traité par ZYTIGA que pour celui traité par placebo avec une réduction de 25% du risque de décès (RR = 0,752 ; IC à 95% : [0,606 - 0,934], p=0,0097), mais les données de survie globale n'étaient pas matures et les résultats intermédiaires n'atteignaient pas le seuil d'arrêt statistiquement significatif pré-défini (voir Tableau 4). La survie a continué à être suivie après cette AI.

L'analyse finale planifiée de la survie globale a été menée après l'observation de 741 décès (durée médiane de suivi de 49 mois). **Soixante-cinq pourcent** des patients traités par ZYTIGA sont décédés (354 sur 546), comparé à 71% des patients traités par placebo (387 sur 542). Un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale a été démontré dans le groupe traité par ZYTIGA avec une réduction du risque de décès de 19,4% (RR=0,806 ; IC à 95% : [0,697 - 0,931], p=0,0033) et une amélioration dans la médiane de survie globale de 4,4 mois (ZYTIGA : 34,7 mois, placebo : 30,3 mois) (voir Tableau 4 et Figure 3). Cette amélioration a été démontrée alors que 44 % des patients du groupe placebo avaient reçu un traitement ultérieur par ZYTIGA.

[...]

Étude 301 (patients ayant eu une chimiothérapie antérieure)

[...]

L'âge médian des patients inclus était de 69 ans (intervalle [39 – 95]). Le nombre de patients traités par ZYTIGA par groupe ethnique comportait 737 (93,2%) sujets de race blanche, 28 (3,5%) sujets de race noire, 11 (1,4%) sujets asiatiques et 14 (1,8%) sujets d'autres groupes ethniques. Onze pourcent des patients inclus présentaient un indice de performance de 2 à l'échelle ECOG, 70% présentaient des signes radiologiques de

progression de la maladie, avec ou sans progression du taux de PSA, 70% avaient déjà reçu une chimiothérapie par un agent cytotoxique et 30% en avaient reçu deux. ~~Onze pourcent~~ des patients traités par ZYTIGA présentaient des métastases hépatiques. [...]

Les patients traités par ZYTIGA présentaient un taux de réponse sur le PSA total (défini comme une baisse $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale) significativement plus élevé que ceux sous placebo, 38% ~~contre~~ 10%, $p < 0,0001$. [...]

Douleur

La proportion de patients ayant ressenti un soulagement de la douleur était, d'un point de vue statistique, significativement plus élevée pour le groupe traité par ZYTIGA que pour le groupe placebo (44% ~~contre~~ 27%, $p = 0,0002$). [...]

Une plus faible proportion de patients traités par ZYTIGA a ressenti une augmentation de la douleur comparativement aux patients sous placebo à 6 mois (22% ~~versus~~ 28%), 12 mois (30% ~~versus~~ 38%) et 18 mois (35% ~~versus~~ 46%). [...]

Complications osseuses

Une plus faible proportion de patients dans le groupe ZYTIGA a présenté des complications osseuses par rapport au groupe placebo à 6 mois (18% ~~versus~~ 28%), 12 mois (30% ~~versus~~ 40%) et 18 mois (35% ~~versus~~ 40%). Le temps avant la survenue d'une complication osseuse au 25^e percentile a été deux fois plus élevé dans le groupe ZYTIGA que celui du groupe contrôle : 9,9 mois ~~versus~~ 4,9 mois. Une complication osseuse est définie comme une fracture spontanée, une compression médullaire, une irradiation palliative des os ou une intervention chirurgicale sur des os.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ZYTIGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer avancé de la prostate (voir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Patients atteints d'insuffisance hépatique

[...]

Dans une autre étude, la pharmacocinétique de l'abiratéron a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) préexistante ($n=8$) et chez 8 sujets contrôles sains ayant une fonction hépatique normale. L'~~exposition systémique (ASC)~~ à l'abiratéron a augmenté d'environ 600% et la fraction libre de médicament a augmenté d'environ 80% chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère comparés aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

[...]

Patients atteints d'insuffisance rénale

[...]

progression de la maladie, avec ou sans progression du taux de PSA, 70% avaient déjà reçu une chimiothérapie par un agent cytotoxique et 30% en avaient reçu deux. **11%** des patients traités par ZYTIGA présentaient des métastases hépatiques. [...]

Les patients traités par ZYTIGA présentaient un taux de réponse sur le PSA total (défini comme une baisse $\geq 50\%$ par rapport à la valeur initiale) significativement plus élevé que ceux sous placebo, 38% **vs** 10%, $p < 0,0001$. [...]

Douleur

La proportion de patients ayant ressenti un soulagement de la douleur était, d'un point de vue statistique, significativement plus élevée pour le groupe traité par ZYTIGA que pour le groupe placebo (44% **vs** 27%, $p = 0,0002$). [...]

Une plus faible proportion de patients traités par ZYTIGA a ressenti une augmentation de la douleur comparativement aux patients sous placebo à 6 mois (22% **vs** 28%), 12 mois (30% **vs** 38%) et 18 mois (35% **vs** 46%). [...]

Complications osseuses

Une plus faible proportion de patients dans le groupe ZYTIGA a présenté des complications osseuses par rapport au groupe placebo à 6 mois (18% **vs** 28%), 12 mois (30% **vs** 40%) et 18 mois (35% **vs** 40%). Le temps avant la survenue d'une complication osseuse au 25^e percentile a été deux fois plus élevé dans le groupe ZYTIGA que celui du groupe contrôle : 9,9 mois ~~versus~~ 4,9 mois. Une complication osseuse est définie comme une fracture spontanée, une compression médullaire, une irradiation palliative des os ou une intervention chirurgicale sur des os.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ZYTIGA dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer avancé de la prostate. **V**oir rubrique 4.2 pour des informations concernant l'usage pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Insuffisance hépatique

[...]

Dans une autre étude, la pharmacocinétique de l'abiratéron a été étudiée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère (Classe C de Child-Pugh) préexistante ($n=8$) et chez 8 sujets contrôles sains ayant une fonction hépatique normale. **L'ASC de** l'abiratéron a augmenté d'environ 600% et la fraction libre de médicament a augmenté d'environ 80% chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère comparés aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

[...]

Insuffisance rénale

[...]

5.3 Données de sécurité préclinique [...] 	5.3 Données de sécurité préclinique [...] La substance active, l'abiratéron, présente un risque environnemental pour l'environnement aquatique, notamment pour les poissons.
6.4 Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.	6.4 Précautions particulières de conservation Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation [...] Tout médicament inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.	6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation [...] Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ce médicament peut induire un risque pour l'environnement aquatique (voir rubrique 5.3).
8. NUMÉRO(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/11/714/001	8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/11/714/001
9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 05 septembre 2011	9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 05 septembre 2011 Date du dernier renouvellement : 26 mai 2016
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/ .	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 9 novembre 2016 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/ .