

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
12 juin 2019***Date d'examen par la Commission : 15 mai 2018***enzalutamide****XTANDI 40 mg, capsule molle**

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

**XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé**

Boîte de 112 (CIP : 34009 301 176 4 4)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA S.A.S.

Code ATC	<b>L02BB04 (Antiandrogènes)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée***

SMR	<b>Important</b> en association à un traitement de suppression androgénique (ADT) dans le traitement des hommes 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 l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) $\leq 10$ mois.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration de la supériorité de XTANDI par rapport au placebo, tous deux en association à la suppression androgénique (ADT), en termes de délai de survie sans métastase (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet supplémentaire importante correspondant à un gain absolu de près de 22 mois,</li> <li>- de la supériorité démontrée en termes de temps jusqu'à progression du PSA et de temps médian jusqu'à l'utilisation de nouveaux traitement anticancéreux (critères de jugements secondaires hiérarchisés),</li> <li>- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère de jugement secondaire hiérarchisé, compte-tenu du nombre limité d'événements à ce stade de la maladie (HR = 0,83 (IC 95 % [0,65 ; 1,06]),</li> <li>- du profil de tolérance de XTANDI en association à l'ADT par rapport à l'association placebo plus ADT avec respectivement 31,4% et 23,4% d'événements indésirables de grades <math>\geq 3</math>,</li> </ul> <p>la Commission considère que XTANDI, comme ERLEADA, en association à l'ADT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.</p>
ISP	XTANDI n'est pas susceptible d'avoir un impact de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>XTANDI est un traitement de 1ère intention dans le cancer de la prostate, dès résistance à la castration, en l'absence de métastases, chez les patients à haut risque. Une suppression androgénique doit être maintenue tout au long du traitement.</p> <p>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.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21 juin 2013 (européenne centralisée) Extension d'indication à évaluer : 23 octobre 2018 PGR (voir paragraphe 08.3)
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	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutiques endocrines L02B Antihormones et apparentés L02BB Antiandrogènes L02BB04 enzalutamide

## 02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de XTANDI (enzalutamide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes.

L'enzalutamide (XTANDI) est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Il dispose déjà de deux autres indications :

- « 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 important ; ASMR III, avis de la CT du 20 novembre 2013).
- « 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 important ASMR IV, avis de la CT du 4 mars 2015)

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Xtandi est indiqué dans :

- **le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes.**
- le traitement du CPRC métastatique 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 CPRC métastatique 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 160 mg d'enzalutamide (quatre capsules molles de 40 mg<sup>1</sup>) en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. »

## 05 BESOIN MEDICAL

---

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important. Il se situe en France au premier rang des cancers chez l'homme avec une incidence estimée à 48 427 cas/an en France métropolitaine en 2013<sup>2</sup> et représente près de 26% de l'ensemble des cancers incidents masculins. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans<sup>3</sup>.

La prise en charge du cancer localisé dépend du risque de progression défini selon la classification de D'Amico :

- tumeur localisée à faible risque (stade  $\leq$  T2a, score de Gleason  $\leq$  6 et taux de PSA sérique  $<$  10 ng/ml, classification de D'Amico) : surveillance active ou traitement immédiat par prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie ;
- tumeur localisée à risque intermédiaire (stade T2b, score de Gleason de 7 ou taux de PSA sérique de 10 à 20 ng/mL, classification de D'Amico) : traitement local par prostatectomie ou radiothérapie (+/- hormonothérapie courte) ;
- haut risque (stades T2c ou T2c-T3a, score de Gleason élevé  $>$  7 ou taux de PSA sérique élevé ( $>$  20 ng/ml), classification de D'Amico): 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).

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)<sup>3</sup>, 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<sup>4</sup> avec un PSA  $>$  2 ng/mL) ou à une progression radiologique ( $\geq$  2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration à haut risque, malgré les traitements de type prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée, le délai médian d'apparition de métastases est de 14 à 22 mois<sup>5, 6, 7</sup>. De ce fait, il persiste un besoin médical de disposer d'alternatives thérapeutiques afin de retarder l'apparition des métastases et améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces patients.

---

<sup>1</sup> ou 4 comprimés de 40 mg

<sup>2</sup> <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> [accédé le 03/07/2018]

<sup>3</sup> Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

<sup>4</sup> Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement.

<sup>5</sup> Smith MR, Saad F, Oudard S, Shore N, Fizazi K, Sieber P, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 Oct 20;31(30):3800–6

<sup>6</sup> Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465–74.

<sup>7</sup> mith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408–18.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

---

### 06.1 Médicaments

ERLEADA (apalutamide) a obtenu une ATU puis l'AMM le 14/01/2019 dans une indication identique à celle de XTANDI : « Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique ». Il est en cours d'évaluation par la CT. Le développement clinique d'XTANDI dans cette extension d'indication est concomitant à celui d'ERLEADA.

### 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

#### ► Conclusion

**ERLEADA (apalutamide) est actuellement le comparateur cliniquement pertinent.**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

---

Evaluation en cours dans le pays de l'union européenne pour cette extension d'indication.

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

Le dossier déposé repose sur :

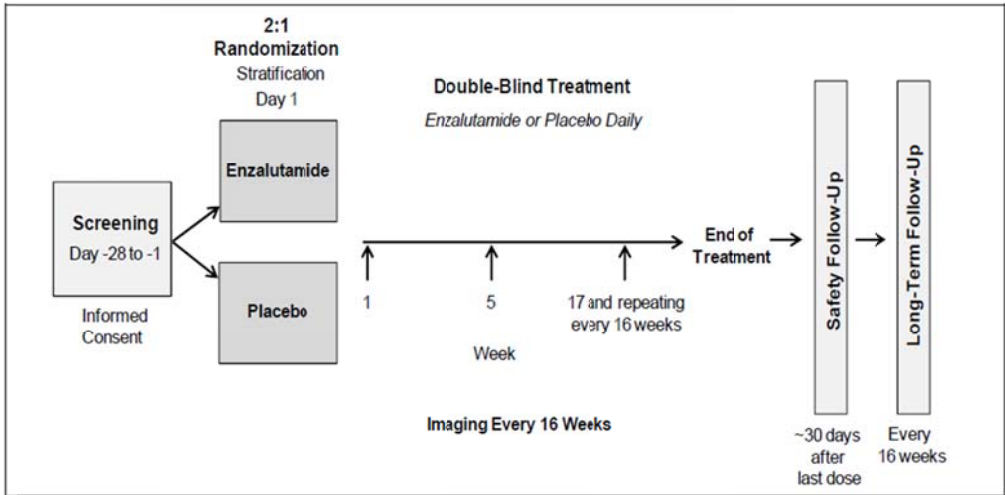
- une étude pivot de phase III comparative versus placebo réalisée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque et asymptomatique continuant un traitement par suppression androgénique: étude PROSPER.
- une étude clinique de phase II, randomisée en double aveugle dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de l'enzalutamide par rapport au bicalutamide en termes de survie sans progression (PFS) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (étude STRIVE). La Commission souligne les points suivants :
  - l'étude a inclus une population hétérogène : moins d'un tiers des patients (121 des 396 inclus) était à un stade non métastatique et sans atteinte ganglionnaire alors que près de 60% était à un stade métastatique.
  - un ajustement était prévu uniquement pour l'analyse séquentielle pour le temps jusqu'à progression du PSA, la baisse du PSA de plus de 50% et la survie sans progression radiologique chez les patients métastatiques.

Par conséquent, les données sur le sous-groupe de patients atteints d'un cancer de la prostate localisé sont exploratoires et ne permettent pas de retenir une conclusion sur l'apport de l'enzalutamide (XTANDI) dans le cadre de son évaluation actuelle. L'étude ne sera pas détaillée.

Par ailleurs, une méta-analyse ayant comparé de manière indirecte XTANDI vs ERLEADA a été réalisée (cf. chapitre 08.1.2).

## 08.1 Efficacité

### 8.1.1 Etude pivot PROSPER

Type de l'étude	Etude de supériorité, de phase III, randomisée 2 :1, en double aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de XTANDI par rapport au placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque (temps de doublement du PSA $\leq$ 10 mois) et asymptomatique continuant un traitement par suppression androgénique (ADT ; défini comme un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale antérieure).
Date et durée de l'étude	Début de l'étude (1 <sup>ère</sup> inclusion) : 26 novembre 2013 Fin de l'étude pour le critère principal (fin du recueil des données) : 28 juin 2017 Durée du suivi de l'étude : La durée totale de la participation des patients à cette étude dépendait des réponses individuelles au traitement. Les patients ont reçu le traitement jusqu'à progression radiologique spécifiée dans le protocole, la période de suivi de tolérance était étendue jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement, puis les patients faisaient l'objet d'un suivi à long terme jusqu'au décès.
Objectifs de l'étude	<b>Objectif principal</b> : évaluation de l'efficacité de XTANDI par rapport au placebo en termes de survie sans métastase. <b>Objectifs secondaires</b> : évaluation du bénéfice de XTANDI par rapport au placebo en termes de : temps jusqu'à progression du PSA, temps jusqu'à première utilisation d'un nouvel anticancéreux, survie globale (OS),.
Schéma de l'étude	 <p>Le schéma illustre le déroulement de l'étude PROSPER. Il commence par une phase de « Screening Day -28 to -1 » nécessitant un « Informed Consent ». Les participants sont ensuite randomisés à un ratio de 2:1 dans deux groupes : « Enzalutamide » et « Placebo ». Cette randomisation a lieu le « Day 1 ». Les participants suivent un traitement « Double-Blind Treatment » consistant en « Enzalutamide or Placebo Daily ». Le suivi inclut des « Imaging Every 16 Weeks » aux semaines 1, 5, 17 et répétées toutes les 16 semaines. Le traitement se termine à « End of Treatment ». Il y a ensuite une phase de « Safety Follow-Up » (~30 jours après la dernière dose) et une phase de « Long-Term Follow-Up » toutes les 16 semaines.</p> <p>A noter qu'une randomisation 2 :1 (enzalutamide : placebo) a été réalisée ainsi qu'une stratification de la population de l'étude selon le temps de doublement du PSA (&lt; 6 mois vs <math>\geq</math> 6 mois) et l'utilisation antérieure ou actuelle d'un anti-ostéoclastique (oui vs non).</p>
Critères de sélection	<p><b>Principaux critères d'inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients âgés de &gt; 18 ans atteints d'adénocarcinomes de la prostate non métastatiques et asymptomatiques (du point de vue du cancer de la prostate) ;</li> <li>• Traitement par suppression androgénique (TSA ou ADT) en cours par agoniste/antagoniste de la LH-RH ou antécédent d'orchidectomie bilatérale ;</li> <li>• Testostéronémie &lt; 50 ng/dL ;</li> <li>• Pour les patients recevant des agents anti-ostéoclastiques (bisphosphonates ou dénosumab), la dose devait être stable depuis au moins 4 semaines avant la randomisation ;</li> <li>• Progression biologique confirmée par 3 dosages successifs du PSA (PSA1&lt;PSA2&lt;PSA3) effectués à intervalles de <math>\geq</math>1 semaine, avec un PSA <math>\geq</math> 2 ng/mL.</li> <li>• Temps de doublement du PSA (PSA DT) <math>\leq</math> 10 mois</li> <li>• Score ECOG <math>\leq</math> 1</li> <li>• Patient asymptomatique (en rapport avec le cancer de la prostate)</li> </ul> <p><b>Principaux critères de non inclusion :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de chimiothérapie cytotoxique, aminoglutéthimide, kétoconazole,</li> </ul>

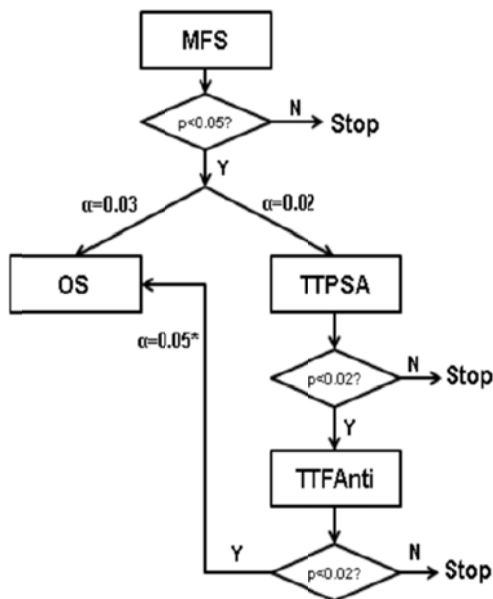
	<p>acétate d'abiratéronne, ou enzalutamide pour le traitement du cancer de la prostate, ou précédente participation dans une étude clinique avec utilisation d'anti-androgènes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement par thérapie hormonale (anti-androgènes, œstrogènes, inhibiteurs de 5<math>\alpha</math>-réductase) ou thérapie biologique pour le traitement du cancer de la prostate (autres que bisphosphonates, agonistes/antagonistes de la GnRH, autorisés dans le traitement du cancer de la prostate), dans les 4 semaines précédant la randomisation.</li> <li>• Utilisation d'un traitement expérimental dans les 4 semaines avant la randomisation.</li> <li>• Métastases cérébrales connues ou maladies maladie leptoméningée active ;</li> </ul>
<b>Cadre et lieu de l'étude</b>	Elle a été réalisée dans 254 sites investigateurs dans 32 pays d'Amérique du Nord et du Sud, d'Europe, d'Australie et d'Asie.
<b>Traitements de l'étude</b>	<p>La dose quotidienne d'enzalutamide ou de placebo était de 160 mg / jour administrée par voie orale soit 4 capsules molles de 40 mg chacune, une fois par jour. Les patients pouvaient ingérer les capsules molles avec ou sans nourriture.</p> <p>Sauf cas d'intolérance, les investigateurs étaient fortement incités à ne pas interrompre le médicament à l'étude et à ne pas initier de nouveaux traitements contre le cancer de la prostate avant attestation d'une progression radiologique.</p>
<b>Traitements précédents et concomitants</b>	<p><b>Traitements précédents</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Les traitements par bisphosphonates ou dénosumab étaient autorisés s'ils avaient été initiés au moins 4 semaines avant l'inclusion.</li> </ul> <p><b>Traitements concomitants</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'initiation de bisphosphonates ou de dénosumab n'était pas été autorisée au cours de l'étude, avant le développement de la métastase osseuse ;</li> <li>• La supplémentation standard par calcium et de vitamine D était encouragée ;</li> <li>• L'initiation des traitements suivants entraînait l'arrêt définitif du traitement de l'étude : chimiothérapie cytotoxique, anti-androgènes, traitement expérimental en développement.</li> </ul>
<b>Critère de jugement principal</b>	<p><b>Le critère de jugement principal était la survie sans métastase (MFS)</b> définie comme le temps entre la randomisation et :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la survenue de métastases décelées radiologiquement, ou</li> <li>- le décès du patient sans preuve de progression radiologique survenu sous traitement de l'étude ou au plus tard 112 jours après l'arrêt du traitement de celui-ci (selon l'événement survenu en premier).</li> </ul> <p>La progression radiologique a été évaluée par scintigraphie osseuse (tissu osseux) et scanner-tomodensitométrie ou IRM (tissu mou). Toutes les images ont été analysées localement puis soumises à une évaluation radiologique centralisée en aveugle (BICR). L'analyse de la MFS repose sur cette dernière lecture centralisée.</p>
<b>Principaux critère(s) de jugement secondaire(s)</b>	<p><b>Critères de jugement secondaires hiérarchisés</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- <u>Temps jusqu'à progression du PSA (TTPSA) :</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si diminution du PSA à la semaine 17 (1<sup>er</sup> dosage sous traitement): la progression du PSA était définie comme une augmentation de 25% et une augmentation absolue de 2 ng/mL, au-dessus du nadir ;</li> <li>• Si absence de diminution du PSA à la semaine 17 : la progression du PSA était définie comme une augmentation de 25% et une augmentation absolue de 2 ng/mL au-dessus de la valeur à l'inclusion.</li> </ul> </li> <li>2- <u>Temps jusqu'à 1<sup>ère</sup> utilisation d'un anticancéreux (TTFAnti) :</u> le temps jusqu'à 1<sup>ère</sup> utilisation d'un anticancéreux a été défini comme le temps entre la randomisation et la première utilisation d'un nouvel anticancéreux pour le traitement du cancer de la prostate.</li> <li>3- <u>Survie globale (OS) :</u> la survie globale a été définie comme le temps entre la randomisation et le décès (toutes causes).</li> </ol> <p><b>Autres critères de jugement secondaires exploratoires</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temps jusqu'à progression de la douleur</li> <li>• Temps jusqu'à première utilisation d'une chimiothérapie cytotoxique</li> <li>• Survie spécifique sans chimiothérapie</li> <li>• Survie sans chimiothérapie</li> <li>• Taux de réponse du PSA</li> <li>• Qualité de vie (selon les questionnaires : FACT-P, le questionnaire EORTC QLQ-</li> </ul>

PR25, le score BPI-SF pour la douleur)

- Tolérance

**Plan d'analyse statistique**

En raison de la multiplicité des tests statistiques et afin de contrôler le risque  $\alpha = 0,05$ , un ajustement du seuil de la significativité statistique a été réalisé grâce à **une approche séquentielle hiérarchique pour le critère de jugement principal et les 3 critères de jugement secondaires hiérarchisés cités ci-dessus.**



**Analyse principale sur le critère de jugement principal MFS et sur les critères secondaires hiérarchisés sauf OS (il s'agissait ici de la première analyse intermédiaire) :**

L'essai a été initialement conçu pour recruter environ 1560 patients afin de détecter au moins 574 événements comptant pour la MFS et au moins 480 décès. Sur la base des résultats d'efficacité dans le sous-groupe de patients CPRC présentant une maladie non métastatique dans l'essai STRIVE, le recrutement prévu a été réduit en cours d'étude à 1440 patients afin de détecter au moins 440 événements comptant pour la MFS et de découpler l'analyse finale du critère principal de l'analyse finale de la survie globale. Ce changement a conféré à l'essai une puissance de 90% pour mettre en évidence un hazard ratio attendu de 0,72.

1. Hypothèses sur le critère de jugement principal : MFS
  - $HR_{MFS} = 0,72$ ,  $\alpha$  bilatéral= 5%,  $1-\beta = 90\%$
  - MFS médiane attendue pour le groupe enzalutamide= 33 mois et MFS médiane attendue pour le groupe placebo= 24 mois (estimation d'après les résultats d'une étude évaluant un agent ciblant l'os dans le CPRCnm).

=> 440 événements MFS assureraient une puissance de 90%.

**Un total de 1440 patients (960 dans le groupe enzalutamide et 480 dans le groupe placebo) était nécessaire en considérant un taux estimé de sortie d'étude de 10% (abandons et perdus de vue) avec un suivi sur approximativement 43 mois.**

2. Hypothèses pour le critère de jugement secondaire : TTPSA
  - $HR_{TTPSA} = 0,60$ ,  $\alpha$  bilatéral= 2%,  $1-\beta = 95\%$

=> 500 événements progression du PSA permettaient une puissance > 95%.

3. Hypothèses pour le critère de jugement secondaire : TTFAnti
  - $HR_{TTFAnti} = 0,70$ ,  $\alpha$  bilatéral= 2%,  $1-\beta = 80\%$

=> 360 événements TTFAnti permettaient une puissance = 80%.

**Analyse de la survie globale**

Il s'agit de la première analyse intermédiaire (sur 4 analyses prévues à 135, 285, 440 et 596 décès) ; Si une des analyses intermédiaires de l'OS est statistiquement significative, elle sera rapportée comme analyse finale et aucune analyse ultérieure ne sera effectuée.

1. Hypothèses pour le critère secondaire : OS
  - $HR_{OS} = 0,77$ ,  $\alpha$  bilatéral= 5%,  $1-\beta = 85\%$
  - OS médiane groupe enzalutamide= 59,7 mois et OS médiane groupe

**Taille de l'échantillon, nombre d'événements attendus et hypothèses statistiques**



	<p>placebo= 46 mois. =&gt; 590 événements OS assureraient une puissance de 85%.</p>
<p><b>Principales populations d'analyse</b></p>	<p><b>Population principale d'analyse ITT</b> : définie comme tous les patients randomisés, que le traitement ait été administré ou non. Sauf indication contraire, toutes les analyses d'efficacité ont été réalisées sur la population ITT.</p> <p><b>Population de tolérance</b> : définie comme tous les patients randomisés qui ont reçus au moins une dose partielle de traitement de l'étude.</p>
<p><b>Méthode d'analyse des résultats</b></p>	<p><b>Les analyses d'efficacité ont été réalisées après extraction de la base de données effectuée le 28 juin 2017.</b></p> <p><b>Efficacité</b> La MFS a été comparée entre les 2 groupes de traitement en utilisant un test log-rank stratifié. Les courbes de Kaplan-Meier ont été utilisées pour estimer la distribution de la MFS. Les Hazard Ratio (HR) ont été estimés par modèle de régression de Cox.</p> <p>Des analyses en sous-groupes de la MFS, prévues au protocole et exploratoires, ont été effectuées pour déterminer si l'effet du traitement était concordant entre ces sous-groupes. Les sous-groupes étaient prédéfinis en fonction des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PSADT (&lt;6 mois vs ≥ 6 mois) ;</li> <li>• Utilisation à l'inclusion de médicaments anti-ostéoclastiques (oui / non) ;</li> <li>• Catégorie d'âge à l'inclusion (≤ médiane ou &gt; médiane)</li> <li>• Statut ECOG (0 vs 1)</li> <li>• Région géographique (Amérique du Nord, Union Européenne, et reste du monde)</li> <li>• Score total de Gleason au diagnostic (≤7, ≥8)</li> <li>• [PSA]<sub>sérique</sub> à l'inclusion (≤ médiane ou &gt; médiane)</li> <li>• [LDH]<sub>sérique</sub> à l'inclusion (≤ médiane ou &gt; médiane)</li> <li>• Hémoglobinémie à l'inclusion (≤ médiane ou &gt; médiane)</li> </ul> <p><u>Cinq analyses de sensibilité ont été réalisées pour la MFS :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MFS 1 modifiée : Prise en compte supplémentaire des cas de progression après introduction d'un nouveau traitement spécifique du cancer de la prostate considérée comme un événement MFS ;</li> <li>• MFS 2 modifiée : Prise en compte supplémentaire des cas de décès hors progression radiologique (y compris ceux survenus plus de 112 jours après l'arrêt du traitement) ;</li> <li>• MFS 3 modifiée : Prise en compte supplémentaire des cas d'instauration d'un traitement anticancéreux en l'absence de métastases détectées ;</li> <li>• MFS 4 modifiée : Prise en compte de l'évaluation radiologique effectuée localement par le centre investigateur ;</li> <li>• MFS 5 modifiée : Prise en compte supplémentaire des événements indésirables reflétant selon l'investigateur une progression clinique avant progression radiologique avérée.</li> </ul> <p><b>Tolérance</b> Les données de tolérance ont été résumées et présentées de manière descriptive.</p>

## Résultats :

Un total de 1401 patients a été inclus : 933 dans le groupe enzalutamide et 468 dans le groupe placebo. L'âge médian lors de la randomisation était de 74 ans dans le groupe enzalutamide et de 73 ans dans le groupe placebo. Quatre-vingt-un pour cent (81%) des patients avaient un score de performance ECOG de 0 et 19 % des patients avaient un score de performance ECOG de 1.

Le délai médian entre le diagnostic initial du cancer de la prostate et la randomisation était de près de 7,5 ans (90,4 mois dans le groupe enzalutamide et de 86,8 mois dans le groupe placebo). L'histologie au moment du primo-diagnostic reflétait majoritairement des cancers peu agressifs (score de Gleason ≤7), avec néanmoins 381 patients (40,8%) dans le groupe enzalutamide et 207 patients (44,2%) ayant été diagnostiqués initialement d'un cancer agressif associé à un score de Gleason de 8 à 10.

**Tableau 1 : Caractéristiques de la maladie et antécédents de traitement à l'inclusion (population ITT) – Etude PROSPER**

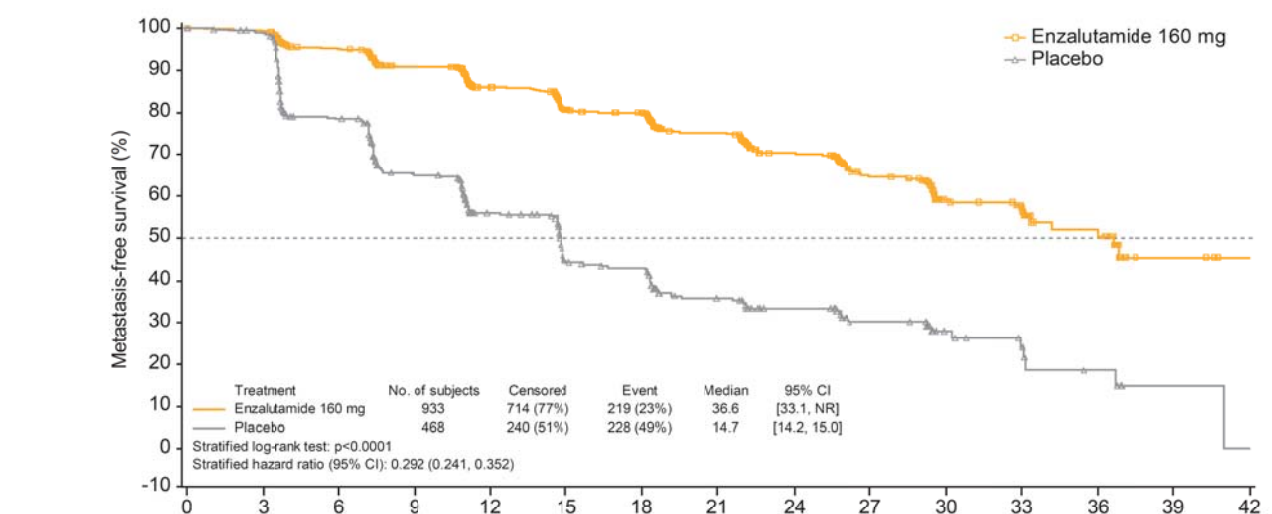
	Enzalutamide (N = 933)		Placebo (N = 468)	
Délai depuis le diagnostic initial (mois)				
Moyenne	99,1	(57,27)	94,1	(56,73)
Médiane	90,4		86,8	
(Min - Max)	(2,2 - 381,8)		(2,2 - 275,7)	
Score de Gleason au diagnostic initial				
2 – 4	21	(2,3%)	12	(2,6%)
5 – 7	491	(52,6%)	230	(49,1%)
8 – 10	381	(40,8%)	207	(44,2%)
Données manquantes	40	(4,3%)	19	(4,1%)
Nombre de traitements antérieurs du cancer de la prostate				
0	32	(3,4%)	24	(5,1%)
1	296	(31,7%)	135	(28,8%)
2	329	(35,3%)	146	(31,2%)
3	179	(19,2%)	94	(20,1%)
≥ 4	97	(10,4%)	69	(14,7%)
Nombre d'hormonothérapies antérieures				
0	34	(3,6%)	24	(5,1%)
1	320	(34,3%)	142	(30,3%)
2	339	(36,3%)	151	(32,3%)
3	164	(17,6%)	101	(21,6%)
≥ 4	76	(8,1%)	50	(10,7%)
Antécédents de radiothérapie (RT)				
RT locale externe	378	(40,5%)	204	(43,6%)
Curiothérapie	40	(4,3%)	25	(5,3%)
RT systémique	27	(2,9%)	7	(1,5%)
Antécédents chirurgicaux du cancer de la prostate				
Oui	493	(52,8%)	263	(56,2%)
Non	440	(47,2%)	205	(43,8%)
Type de chirurgie du cancer de la prostate				
Prostatectomie	234	(25,1%)	139	(29,7%)
Orchidectomie	119	(12,8%)	62	(13,2%)
Résection transurétrale	83	(8,9%)	35	(7,5%)
Cryoablation	3	(0,3%)	1	(0,2%)
Remplacement du tube de néphrostomie	4	(0,4%)	1	(0,2%)
Autre	150	(16,1%)	72	(15,4%)

**► Résultat sur le critère de jugement principal : survie sans métastase (MFS)**

La médiane de survie sans métastase a été 36,6 mois (IC<sub>95 %</sub> [33,1 ; non atteint]) dans le groupe enzalutamide versus 14,7 mois (IC<sub>95 %</sub> [14,2 ; 15,0]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 21,9 mois en faveur de l'enzalutamide (HR = 0,29 (IC<sub>95 %</sub> [0,24 ; 0,35]), p < 0,0001). L'évaluation a été effectuée par un comité de relecture indépendant.

Le suivi médian à cette date d'analyse était de 18,5 mois dans le groupe enzalutamide et 15,1 mois dans le groupe placebo.

**Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans métastase dans l'étude PROSPER (analyse sur la population en intention de traiter)**



	Metastasis-free survival (months)														
Enzalutamide 160 mg:	0/0	5/5	36/41	33/74	31/105	31/136	4/140	23/163	19/182	16/198	11/209	2/211	5/216	3/219	0/219
Event/Cum. Events	933	865	759	637	528	431	418	328	237	159	87	77	31	4	0
Patients at Risk															
Placebo:	0/0	5/5	83/88	48/136	28/164	29/193	4/197	15/212	4/216	4/220	2/222	2/224	2/226	1/227	1/228
Event/Cum. Events	468	420	296	212	157	105	98	64	49	31	16	11	5	1	0
Patients at Risk															

Le risque de progression vers le stade métastatique ou de décès a été significativement réduit dans le groupe enzalutamide par rapport au groupe placebo dans l'ensemble des analyses de sensibilité prévues au protocole, attestant de la robustesse des résultats.

La quantité d'effet a été homogène dans toutes les analyses de sensibilités, les hazard ratios (HR) variant de 0,275 à 0,330 (voir tableau 2).

**Tableau 2. Résumé des analyses de sensibilité sur le critère de jugement principal (MFS) (population ITT) – Etude PROSPER**

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)
<b>Analyse principale MFS, n</b>	219 (23,5%)	228 (48,7%)
Médiane (mois), IC95%	36,6 (33,1 ; NA)	14,7 (14,2 ; 15,0)
HR, IC95%	0,292 (0,241 ; 0,352)	
p-value	<0,0001	
<b>Analyse de sensibilité 1<sup>(1)</sup>, n</b>	229 (24,5%)	237 (50,6%)
Médiane (mois), IC95%	36,0 (33,1 ; NA)	14,7 (12,4 ; 14,9)
HR, IC95%	0,305 (0,253 ; 0,367)	
p-value	<0,0001	
<b>Analyse de sensibilité 2<sup>(2)</sup>, n</b>	230 (24,7%)	234 (50,0%)
Médiane (mois), IC95%	36,0 (33,0 ; NA)	14,7 (14,4 ; 14,9)
HR, IC95%	0,296 (0,246 ; 0,357)	
p-value	<0,0001	
<b>Analyse de sensibilité 3<sup>(3)</sup>, n</b>	212 (22,7%)	227 (48,5%)
Médiane (mois), IC95%	36,8 (33,1 ; NA)	14,7 (11,2 ; 14,9)
HR, IC95%	0,275 (0,227 ; 0,333)	
p-value	<0,0001	
<b>Analyse de sensibilité 4<sup>(4)</sup>, n</b>	221 (23,7%)	221 (47,2%)
Médiane (mois), IC95%	33,4 (31,4 ; NA)	14,9 (14,7 ; 18,3)
HR, IC95%	0,319 (0,264 ; 0,385)	
p-value	<0,0001	
<b>Analyse de sensibilité 5<sup>(5)</sup>, n</b>	256 (27,4%)	244 (52,1%)
Médiane (mois), IC95%	34,2 (32,8 ; NA)	14,7 (11,1 ; 14,9)
HR, IC95%	0,330 (0,276 ; 0,395)	
p-value	<0,0001	

NA : non atteint

<sup>(1)</sup> Analyse de sensibilité 1 : Evénements MFS incluant les cas de progression après introduction d'un nouveau traitement du cancer de la prostate ou après arrêt du traitement de l'étude ;

- <sup>(2)</sup> Analyse de sensibilité 2 : Événements MFS incluant tous les décès (y compris ceux survenus plus de 112 jours après l'arrêt du traitement de l'étude) ;
- <sup>(3)</sup> Analyse de sensibilité 3 : Événements MFS incluant toute introduction d'un traitement anticancéreux en l'absence de métastases détectées ;
- <sup>(4)</sup> Analyse de sensibilité 4 : MFS évaluée localement par l'investigateur.

## ► Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés :

### - Temps jusqu'à progression du PSA

Le temps médian jusqu'à progression du PSA a été de 37,2 mois (IC<sub>95%</sub> = [33,1 ; non atteint]) dans le groupe enzalutamide et de 3,9 mois (IC<sub>95%</sub> [3,8 ; 4,0]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 33,3 mois sans progression du PSA pour les patients traités par enzalutamide.

### - Temps jusqu'à 1ère utilisation d'un anticancéreux

Par ailleurs, le temps médian jusqu'à l'utilisation de nouveau traitement anticancéreux a été de 39,6 mois (IC<sub>95%</sub> [37,7 ; non atteint]) dans le groupe enzalutamide et de 17,7 mois (IC<sub>95%</sub> [16,2 ; 19,7]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 21,9 mois sans recours à un nouveau traitement anticancéreux pour les patients traités par enzalutamide.

### - Survie globale

Après un suivi médian de 18,5 mois dans le groupe enzalutamide et 15,1 mois dans le groupe placebo, aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes de traitement lors de 2 premières analyses intermédiaires prévues au protocole sur la survie globale :

- la première au moment de l'analyse finale du critère de jugement principal survie sans métastases (n = 165) a montré un HR = 0,80 (IC<sub>95%</sub> = [0,58 ; 1,09], NS)
- la seconde analyse intermédiaire (n = 288) a conclu à un HR = 0,83 (IC<sub>95%</sub> [0,65 ; 1,06], NS).

La médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

## 8.1.2 Autre donnée : méta-analyse de comparaison indirecte

Le laboratoire a fourni le rapport d'une comparaison indirecte (non publiée) via une méta-analyse en réseau qui a eu pour objectif de comparer l'efficacité de l'enzalutamide (XTANDI) à l'apalutamide (ERLEADA) en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) en termes de survie sans métastase et de survie globale chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique à haut risque (CRPCnm).

La sélection des études cliniques inclus dans cette méta-analyse en réseau est basée sur une revue systématique de la littérature qui visait à identifier toutes les études cliniques randomisées et contrôlées menées chez des patients atteints d'un CRPCnm et reportant des données de survie sans métastases, de survie globale, de temps jusqu'à progression du PSA et de temps jusqu'à 1ère utilisation d'une chimiothérapie cytotoxique.

La méta-analyse en réseau a été réalisée en utilisant un modèle bayésien à effet fixe.

Le réseau utilisé pour comparer la survie sans métastase (MFS), la survie globale et le temps jusqu'à 1ère utilisation d'une chimiothérapie cytotoxique inclut deux études cliniques de phase III, PROSPER et SPARTAN et compare trois traitements : XTANDI+ADT, ERLEADA+ADT et placebo+ADT.

Concernant la réalisation de cette comparaison indirecte, les réserves suivantes sont émises :

- la revue systématique a exclu d'emblée les études non comparatives qui ont concerné ces deux médicaments
- une hétérogénéité de définition du critère de jugement principal survie sans métastase entre les études cliniques PROSPER et SPARTAN est notée. En effet, dans l'étude PROSPER : « Toute progression métastatique selon les critères RECIST ou décès sans preuve radiologique de progression sous traitement ou décès étant intervenu dans les 112 jours après l'arrêt du traitement » et dans l'étude SPARTAN : « Progression métastatique à distance, ou décès hors progression survenu sous traitement ou sans limite de temps »

- un des critères majeurs, qui est la survie globale, pris en compte pour la comparaison indirecte n'a pas été démontré comme supérieur au placebo dans chacune des études PROSPER et SPARTAN

Au total, compte-tenu des limites méthodologiques majeures, ces données ne sont pas susceptibles de permettre de quantifier l'apport de XTANDI par rapport au comparateur cliniquement pertinent ERLEADA.

## 08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été un critère exploratoire dans cette étude réalisée en double aveugle, de ce fait aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

## 08.3 Tolérance/Effets indésirables

Dans l'étude pivot PROSPER, les arrêts de traitement pour événements indésirables (EI) ont concerné 9,4% des patients du groupe enzalutamide et 6,0% des patients du groupe placebo.

L'incidence des EI graves a été de 24,3% dans groupe enzalutamide et de 18,3 % dans le groupe placebo. Dans les deux groupes de traitement, une proportion de patients a présenté des EI cardiaques graves : 45 patients (4,8%) du groupe enzalutamide contre 11 patients (2,4%) du groupe placebo.

Les EI de grades  $\geq 3$  ont été notés chez 31,4% des patients du groupe enzalutamide et 23,4% des patients du groupe placebo (tableau 3).

**Tableau 3 : EI grades  $\geq 3$  les plus fréquents (population de tolérance) – Etude PROSPER**

EI de grade $\geq 3$ rapportés par $\geq 1\%$ des patients	Enzalutamide (N = 930)	Placebo (N = 465)
	Patients, n (%)	Patients, n (%)
<b>Total EI de grade <math>\geq 3</math></b>	<b>292 (31,4%)</b>	<b>109 (23,4%)</b>
Hypertension	43 (4,6%)	10 (2,2%)
Fatigue	27 (2,9%)	3 (0,6%)
Hématurie	16 (1,7%)	13 (2,8%)
Chute	12 (1,3%)	3 (0,6%)
Asthénie	11 (1,2%)	1 (0,2%)
Pneumonie	10 (1,1%)	2 (0,4%)
Syncope	10 (1,1%)	2 (0,4%)
Anémie	9 (1,0%)	6 (1,3%)
Insuffisance rénale aiguë	4 (0,4%)	7 (1,5%)
Rétention urinaire	4 (0,4%)	5 (1,1%)
Embolie pulmonaire	3 (0,3%)	5 (1,1%)

Les incidences des événements indésirables d'intérêt spécifique connus et considérés comme liés à l'utilisation du traitement ont été, respectivement dans le groupe enzalutamide et le groupe placebo : convulsions (0,3% vs 0%), hypertensions (12,3% vs 5,4%), neutropénies (1,0% vs 0,2%), les troubles de la mémoire (5,2% vs 1,9%), le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (0% vs 0%).

D'autres événements cliniques pré-spécifiés dans le PAS ont été suivi : les événements cardiovasculaires majeurs (MACE) (respectivement : 5,2% vs 2,8%) et les troubles hépatiques (respectivement : 1,2% vs 1,9%).

A noter que 28 décès survenus dans les 30 jours après l'arrêt du traitement à l'étude ont été rapportés dans le rapport de l'étude PROSPER.

Il convient de noter que parmi les 24 patients traités par enzalutamide et décédés dans les 30 jours après arrêt du traitement suite à la survenue d'EI :

- Pour uniquement 2 patients, l'EI a été considéré comme possiblement lié au traitement par enzalutamide : un cas de détérioration générale de l'état de santé et un cas d'ulcère duodénal hémorragique
- Pour 14 patients, ces EI sont survenus plus d'1 an après le début du traitement de l'étude
- 10 patients étaient âgés d'au moins 80 ans à l'inclusion dans l'étude et 6 d'entre eux ont reçu enzalutamide pendant plus d'un an.

Depuis la dernière évaluation par la CT, le PGR a été modifié comme suit :

- Les risques importants identifiés suivants n'impactant pas le rapport bénéfice / risque de XTANDI, ont été retirés : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), hypertension, diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles, atteinte cognitive et/ou de la mémoire, interactions avec les inhibiteurs ou les inducteurs du CYP2C8 et les interactions avec les médicaments substrats du CYP3A4, CYP2C9 ou CYP 2C19.
- Les informations manquantes suivantes ne nécessitant ni ajustement de dose ni de surveillance particulière, ont également été retirées : patients de race non blanche, patients avec ECOG  $\geq$  2, patients atteints de d'insuffisance rénale grave, reproduction et fertilité, patients atteints de maladies cardiovasculaires graves,
- Un risque important identifié a été ajouté : cardiopathie ischémique en résultat des cas rapportés dans l'ensemble des trois études de phase 3 randomisées et contrôlées contre placebo qui ont été conduites ce jour.

Enfin, une mise à jour du RCP est en cours avec notamment l'ajout de la cardiopathie ischémique comme EI attendu.

## 08.4 Résumé & discussion

La demande d'inscription de XTANDI (enzalutamide) repose sur une étude pivot de phase III (PROSPER) randomisée (2 :1), en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de XTANDI par rapport au placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique, asymptomatiques et qui présentent un haut risque de développer des métastases défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT)  $\leq$  10 mois.

Les patients devaient continuer un traitement par suppression androgénique (ADT ; défini comme un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale antérieure).

Un total de 1401 patients a été inclus : 933 dans le groupe enzalutamide et 468 dans le groupe placebo. L'âge médian lors de la randomisation était de 74 ans dans le groupe enzalutamide et de 73 ans dans le groupe placebo. Quatre-vingt-un pour cent (81%) des patients avaient un score de performance ECOG de 0 et 19 % des patients avaient un score de performance ECOG de 1.

Le délai médian entre le diagnostic initial du cancer de la prostate et la randomisation était de près de 7,5 ans (90,4 mois dans le groupe enzalutamide et de 86,8 mois dans le groupe placebo)

La médiane de survie sans métastase (critère de jugement principal) a été 36,6 mois (IC<sub>95%</sub> [33,1 ; non atteint]) dans le groupe enzalutamide versus 14,7 mois (IC<sub>95%</sub> [14,2 ; 15,0]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 21,9 mois en faveur de l'enzalutamide (HR = 0,29 (IC<sub>95%</sub> [0,24 ; 0,35]), p < 0,0001).

Le suivi médian à cette date d'analyse était de 18,5 mois dans le groupe enzalutamide et 15,1 mois dans le groupe placebo.

Les résultats sur les 3 critères secondaires hiérarchisés ont conclu aux points suivants :

- Temps jusqu'à progression du PSA

Le temps médian jusqu'à progression du PSA a été de 37,2 mois (IC<sub>95%</sub> [33,1 ; non atteint]) dans le groupe enzalutamide et de 3,9 mois (IC<sub>95%</sub> [3,8 ; 4,0]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 33,3 mois sans progression du PSA pour les patients traités par enzalutamide.

- Temps jusqu'à 1ère utilisation d'un anticancéreux

Par ailleurs, le temps médian jusqu'à l'utilisation de nouveau traitement anticancéreux a été de 39,6 mois (IC<sub>95%</sub> [37,7 ; non atteint]) dans le groupe enzalutamide et de 17,7 mois (IC<sub>95%</sub> [16,2 ; 19,7]) dans le groupe placebo, soit un gain absolu de 21,9 mois sans recours à un nouveau traitement anticancéreux pour les patients traités par enzalutamide.

- Survie globale

Aucune différence n'a été démontrée entre les deux groupes de traitement lors de 2 premières analyses intermédiaires prévues au protocole sur la survie globale :

- la première au moment de l'analyse finale du critère de jugement principal survie sans métastases (n = 165) a montré un HR = 0,80 (IC<sub>95%</sub> = [0,58 ; 1,09], NS)
- la seconde analyse intermédiaire (n = 288) a conclu à un HR = 0,83 (IC<sub>95%</sub> [0,65 ; 1,06], NS).

La médiane n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Au total, la supériorité de XTANDI en association à un traitement de suppression androgénique « ADT » (analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale antérieure) par rapport au placebo en association à l'ADT a été démontrée en termes de délai de survie sans métastase, de survie sans progression du PSA et de délai jusqu'à l'utilisation d'un anticancéreux et sans gain démontré sur la survie globale. L'impact sur la qualité de vie de n'a pas été pas démontré (données exploratoires).

En conséquence, en l'état actuel des données, XTANDI en association à un traitement de suppression androgénique apporte une réponse au besoin de santé médical non couvert identifié au même titre qu'ERLEADA.

## 08.5 Programme d'études

- Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) afin d'étudier les effets à long terme de l'enzalutamide sur la survie globale et les critères secondaires pertinents chez les hommes adultes atteints d'un CPRC non métastatique à haut risque. Le rapport d'analyse intermédiaire de l'OS, issu de l'étude d'efficacité MDV3100-14 (PROSPER) sera soumis à l'EMA avant janvier 2020 et le rapport d'analyse final sera soumis avant décembre 2023.
- Analyse des caractéristiques des patients incidents du cancer de la prostate (métastatiques et non métastatiques), de leur prise en charge et de leur parcours de soins entre 2013 et 2015 (données du SNIIRAM et du PMSI) ;
- Etude PREMISE (NCT02495974) observationnelle, prospective, à long-terme, non comparative évaluant l'efficacité de XTANDI en pratique clinique courante pour le traitement des patients atteints d'un CPRCm en Europe ;
- Etude PRESIDE (NCT02288247) de phase IIIb randomisée en double aveugle contrôlée évaluant l'efficacité et la tolérance du maintien de XTANDI chez des patients CPRCm chimio naïfs traité par docétaxel plus prednisolone ayant progressés après un traitement par XTANDI seul ;
- Etude ARCHES de phase III (NCT02677896) évaluant XTANDI chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du cancer localisé dépend du risque de progression défini selon la classification de D'Amico<sup>8</sup> :

- tumeur localisée à faible risque (stade  $\leq$  T2a, score de Gleason  $\leq$  6 et taux de PSA sérique  $<$  10 ng/ml, classification de D'Amico) : surveillance active ou traitement immédiat par prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie ;
- tumeur localisée à risque intermédiaire (stade T2b, score de Gleason de 7 ou taux de PSA sérique de 10 à 20 ng/mL, classification de D'Amico) : traitement local par prostatectomie ou radiothérapie (+/- hormonothérapie courte) ;
- haut risque ((stades T2c ou T2c-T3a, score de Gleason élevé  $>$  7 ou taux de PSA sérique élevé ( $>$  20 ng/ml), classification de D'Amico) : 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+).

Après traitement local (prostatectomie ou radiothérapie), un suivi est mis en place avec notamment toucher rectal et mesure régulière du taux de PSA afin de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. Dans le cas des récurrences locales, les traitements de rattrapage principalement proposés sont les suivants :

- en cas de récurrence après prostatectomie : radiothérapie de rattrapage associée ou non à une hormonothérapie ;
- en cas de récurrence après radiothérapie : prostatectomie de rattrapage et/ou hormonothérapie.

En cas de nouvelle récurrence 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 (ADT) est instauré afin de maintenir la testostéronémie  $<$  50 ng/dL.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), 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 PSA  $>$  2 ng/mL) ou à une progression radiologique ( $\geq$  2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale.

Les recommandations récentes du CCAFU<sup>9</sup> ont intégré l'utilisation de l'enzalutamide et de l'apalutamide dans leurs préconisations en vue de compléter le traitement par suppression androgénique par l'un de ces deux inhibiteurs de récepteurs aux androgènes (enzalutamide ou apalutamide) chez les patients en récurrence biologique après traitement local et sans métastase apparente et chez qui surviennent une résistance à la castration (nmCRPC).

Les recommandations américaines (NCCN<sup>10</sup> et AUA<sup>11</sup>) soutiennent ces recommandations en précisant que ces traitements doivent être administrés plutôt chez les patients à haut risque avec un PSADT  $\leq$  10 mois.

<sup>8</sup> Haute Autorité de Santé (HAS) . Guide ALD –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer de la prostate. Janvier 2012. Site HAS. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald\\_30\\_guide\\_prostate\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf) [accédé le 04/07/2018]

<sup>9</sup> Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

<sup>10</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – Guidelines Prostate Cancer - Version 1.2019 – Mars 2019.

<sup>11</sup> Lowrance WT, Murad MH, Oh WK et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. J Urol. 2018 ; 200 :1264-72.



Place dans la stratégie thérapeutique de XTANDI :

XTANDI en association à l'ADT est un traitement de première intention chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT)  $\leq 10$  mois.

Aucune donnée ne permet de positionner les deux anti-androgènes XTANDI et ERLEADA l'un par rapport à l'autre dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement.

**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.
- ▶ XTANDI est un traitement spécifique du cancer de la prostate à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de XTANDI est important
- ▶ A la date de réalisation de l'étude pivot PROSPER, il n'existait pas de comparateur cliniquement pertinent. Aujourd'hui, le comparateur cliniquement pertinent est ERLEADA (apalutamide) (cf. section « 0.6. Comparateurs cliniquement pertinents »)
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
- son incidence,
- du besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques afin de retarder l'apparition des métastases dans le cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration à haut risque,
- de la démonstration d'une supériorité de XTANDI par rapport au placebo, tous deux en association à un traitement de suppression androgénique (ADT), sur le délai de survie sans métastase, la survie sans progression du PSA et le délai jusqu'à l'utilisation d'un anticancéreux,
- l'absence d'impact démontré à ce jour sur la mortalité et sur la qualité de vie, XTANDI n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par XTANDI en association à l'ADT est important dans le traitement des hommes 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 l'antigène spécifique de la prostate (PSADT)  $\leq$  10 mois.**

### 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de XTANDI par rapport au placebo, tous deux en association à la suppression androgénique (ADT), en termes de délai de survie sans métastase (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet supplémentaire importante correspondant à un gain absolu de près de 22 mois,
- de la supériorité démontrée en termes de temps jusqu'à progression du PSA et de temps médian jusqu'à l'utilisation de nouveaux traitement anticancéreux (critères de jugements secondaires hiérarchisés),
- de l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, critère de jugement secondaire hiérarchisé, compte-tenu du nombre limité d'événements à ce stade de la maladie (HR = 0,83 (IC 95 % [0,65 ; 1,06])),
- du profil de tolérance de XTANDI en association à l'ADT par rapport à l'association placebo plus ADT avec respectivement 31,4% et 23,4% d'événements indésirables de grades  $\geq$  3,

**la Commission considère que XTANDI, comme ERLEADA, en association à l'ADT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de**

**traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.**

### **010.3** Population cible

La population-cible de XTANDI est représentée par les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (PSA-DT  $\leq$  10 mois après un traitement local).

En l'absence de données de prévalence, la population est approchée comme suit :

- selon les données actualisées de l'Invs, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 50 430 nouveaux cas/an en France en 2015<sup>12</sup>
- les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate rapportent la part des stades au diagnostic qui est estimée à 85% pour les stades localisés (n=42 866)<sup>13</sup>
- d'après la littérature, le pourcentage de patients diagnostiqués à haut risque de progression selon la classification d'Amico parmi les patients au stade localisé est de 15 %<sup>14</sup> soit 6 355 patients.
- La prostatectomie étant plus réalisée que la radiothérapie<sup>15</sup> et les résultats étant équivalents à ce stade de de la maladie entre les deux procédures<sup>13</sup>. D'après la littérature<sup>15</sup>, une rechute survient chez 20 à 40 % des patients suite à une prostatectomie totale représentant environ 1271 à 2542 patients.
- Parmi ceux-là :
  - o un sous-groupe avec un score de Gleason faible (< 7) et un PSA-DT > 10 mois relèverait d'une surveillance active
  - o un sous-groupe sera retraité par radiothérapie (+/- hormonothérapie) ou chirurgie en fonction du traitement initial

Après échec des traitements locaux, le sous-groupe dont la rechute est limitée au PSA-DT  $\leq$  10 mois serait éligible à un traitement par XTANDI.

On ne dispose pas de données précises sur le pourcentage des deux premiers sous-groupes. Par conséquent, le pourcentage de patients susceptibles de bénéficier du traitement par XTANDI est approché par la fourchette basse (20%) du taux de rechute globale soit 1271 patients/an.

L'étude Howard et al<sup>16</sup> publiée en 2017 rapporte un taux de doublement de PSA < 9 mois de 38 % chez des patients américains sélectionnés et suivis pendant 15 ans. L'étude Saad 2018<sup>17</sup> est mentionnée uniquement sous forme d'abstract, sans détails sur la méthode de réalisation de l'étude.

**Au total, la population-cible incidente de XTANDI peut être estimée à 1270 patients par an. Il s'agit d'une surestimation en l'absence de données sur le pourcentage de patients ayant un PSA-DT  $\leq$  10 mois parmi cette population.**

<sup>12</sup> <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate> [accédé le 28/05/2019]

<sup>13</sup> Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate - OPEPS (Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé) <https://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf>

<sup>14</sup> Rozet F, Hennequin C, Fromont G et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Progrès en urologie (2011) 21, 901-8.

<sup>15</sup> Lesourd M, Roumiguié M., Beauval J.-B Récidive biologique après prostatectomie totale dans le cancer de la prostate : quel bilan et quel traitement en 2019 ? Progrès en urologie – FMC (2019) 29, F13-17

<sup>16</sup> Howard LE, Moreira DM, De Hoedt A et al. Thresholds for PSA doubling time in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2017;120 : E80–6.

<sup>17</sup> Saad F. A Population-Based Study of the Association of Prostate-Specific Antigen Doubling Time (PSADT) with Metastasis-Free Survival (MFS) and Overall Survival (OS) in Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) Patients (pts). In San Francisco; 2018.

# 011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ► Taux de remboursement proposé : 100 %

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription/au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes » et à la posologie de l'AMM.**