AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

enzalutamide

XTANDI 40 mg,

comprimé pelliculé

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 20 mai 2026

- **Cancer de la prostate**
- **Adulte**
- **Secteurs : Ville et Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement de XTANDI (enzalutamide) dans l'indication : en monothérapie ou en association avec un traitement par suppression androgénique dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage (voir rubrique 5.1 du RCP).

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que XTANDI (enzalutamide) est un traitement de première intention, en association avec un traitement par suppression androgénique, du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage. En l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale de XTANDI (enzalutamide) en monothérapie, cette modalité est à considérer comme une option de traitement réservée à des patients refusant la castration chimique. La Commission souligne toutefois qu'au regard du bénéfice démontré en survie globale de l'association XTANDI (enzalutamide) et suppression androgénique, une perte de chance ne peut être écartée dans le contexte d'une utilisation de XTANDI (enzalutamide) seul. Une information sur les résultats de ces deux modalités de traitement doit être fournie aux patients et faire l'objet d'une discussion lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).
Service médical rendu (SMR)	**IMPORTANT uniquement** en association avec un traitement par suppression androgénique dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage. **FAIBLE** en monothérapie dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Un progrès thérapeutique modéré pour XTANDI (enzalutamide) en association à un traitement par suppression androgénique par rapport à la suppression androgénique (ADT) seule.** **Pas de progrès pour XTANDI (enzalutamide) en monothérapie par rapport à la suppression androgénique (ADT) seule.** Compte tenu : – de la démonstration d'une supériorité de l'association enzalutamide + leuproréline (traitement par suppression androgénique) par rapport à la leuproréline seule en termes de survie sans métastases (critère de jugement principal), avec une réduction du risque de métastase ou de décès estimée avec un HR = 0,42 IC95% [0,30–0,61] ; p < 0,001, dans une population de patients atteints de cancer de la prostate non métastatique avec récidive biologique à haut risque (étude EMBARK) ; – de la démonstration d'un bénéfice sur plusieurs critères secondaires, notamment les délais jusqu'à progression du PSA, l'apparition de métastases à distance et le recours à un nouveau traitement antinéoplasique ; – de la démonstration d'une supériorité, lors de l'analyse finale, d'un bénéfice en survie globale de l'association enzalutamide + leuproréline par rapport à la leuproréline seule avec un HR = 0,60 ; IC95% [0,44–0,80] ; p = 0,0006, et une survie globale à 8 ans de 78,9 % dans le groupe enzalutamide + leuproréline versus 69,5 % dans le groupe leuproréline seule ; Et ce malgré : – l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale pour la monothérapie par enzalutamide par rapport à la leuproréline seule (HR = 0,83 ; IC95% [0,63 – 1,09] ; NS) ; – un profil de tolérance marqué notamment par : • la survenue d'EI d'intérêt particulier comme (respectivement dans les groupes enzalutamide + leuproréline (ADT), leuproréline seule et enzalutamide seule) : l'hypertension artérielle (28,0 %, 22,9 % et 24,3 %) et les troubles cognitifs et de la mémoire (16,1 % ; 6,8 % et 16,1 %) ; • une fréquence élevée de gynécomastie (8,8 % ; 9,0 % et 46,0 %) et de mastodynie/douleurs mamelonnaires (3,7 % ; 1,1 % et 15,3 %) rapportée dans le groupe enzalutamide en monothérapie ; – l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire) ; **La Commission considère que XTANDI (enzalutamide) :** – **apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en association avec un traitement par suppression androgénique par rapport à l'ADT seule dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage ;** – **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie par rapport à l'ADT seule dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.**

Population cible	**La population cible de XTANDI (enzalutamide) en monothérapie ou en association à la suppression androgénique est estimée au maximum à 1 680 patients par an.**
Demande de données et recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte 5

2. Environnement médical 6

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée 6

2.2 Prise en charge actuelle 8

2.3 Couverture du besoin médical 10

3. Synthèse des données 10

3.1 Données disponibles 10

3.2 Synthèse des données d'efficacité 10

3.2.1 Étude EMBARK (extraction des données du 31 janvier 2023) 10

3.3 Profil de tolérance 20

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude EMBARK (gel de base du 27 mai 2025) 20

3.3.2 Données de tolérance issues de l'étude EMBARK (gel de base du 31 janvier 2023) 22

3.3.3 Données issues des PSUR (Periodic Safety Update Report) 23

3.3.4 Plan de gestion des risques 23

3.4 Synthèse des données d'utilisation 23

3.5 Modification du parcours de soins 23

3.6 Programme d'études 23

4. Discussion 24

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 26

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 26

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 26

5.3 Service Médical Rendu 26

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 27

5.5 Population cible 28

5.6 Demande de données 29

5.7 Autres recommandations de la Commission 30

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mai 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription du médicament dans une nouvelle indication
Indication concernée par l'évaluation	**Indication sollicitée par le laboratoire :** « XTANDI est indiqué en monothérapie ou en association avec un traitement par suppression androgénique dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (nmHSPC) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage (voir rubrique 5.1 [du RCP]). »
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	enzalutamide (L02BB04) **XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé** – 4 plaquettes PVC polychlortrifluoroéthylène aluminium de 28 comprimés (CIP : 34009 301 176 4 4)
Laboratoire	ASTELLAS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (articleL.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	**Date initiale (AMM selon une procédure centralisée) :** 21/09/2017 Extension d'indication en monothérapie ou en association avec un traitement par suppression androgénique dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque, chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage (procédure centralisée) : 19/04/2024 et rectificatif du 12/02/2026.
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Liste I – Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie ou médecins compétents en cancérologie – Renouvellement non restreint
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. […] Les patients atteints de CPHSnm en BCR à haut risque peuvent être traités par XTANDI avec ou sans analogue de la LHRH. Pour les patients recevant XTANDI avec ou sans analogue de la LHRH, le traitement peut être suspendu si le PSA est indétectable (< 0,2 ng/mL) après 36 semaines de traitement. Le traitement doit être réinstauré lorsque le PSA atteint ≥ 2,0 ng/mL chez les patients ayant subi une prostatectomie radicale ou ≥ 5,0 ng/mL chez les patients ayant subi une radiothérapie initiale. Si le taux de PSA est détectable (≥ 0,2 ng/mL) après 36 semaines de traitement, le traitement doit se poursuivre. Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	L'enzalutamide est une hormonothérapie de type inhibiteur du récepteur des androgènes chez les patients présentant un cancer de la prostate.
Mécanisme d'action	L'enzalutamide est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes.

Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier XTANDI (enzalutamide) : – est pris en charge dans l'idication de l'AMM en Allemagne, en Espagne et en Italie ; – bénéficie d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication : « XTANDI is indicated for the treatment of patients with non-metastatic castration-sensitive prostate cancer (nmCSPC) with biochemical recurrence at high risk for metastasis (high-risk BCR) ».
Autres indications de l'AMM	XTANDI (enzalutamide) est également indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) ou métastatique (CPRCm) ou cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm). Cf. RCP pour les libellés d'indication de l'AMM.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 20 mai 2026. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer de la prostate (CaP) hormonosensible non métastatique (CPHSnm) est défini comme une maladie au stade localisé ou localement avancé chez les patients qui répondent au traitement hormonal.

Selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé peuvent être classés en 3 groupes évaluant le risque de récidive à l'aide de la classification de D'Amico[1,2,3] :

- Faible risque : PSA[4]≤à 10 ng/mL, **et** score ISUP[5,6] 1, **et** stade clinique T1c ou T2a
- Risque intermédiaire : PSA entre 10 et 20 ng/mL, **ou** score ISUP 2 **ou** 3, ou stade clinique T2b
- Haut risque (dont très haut risque) : PSA>20 ng/mL, **ou** score ISUP>3, **ou** stade clinique T2c ou CaP au stade localement avancé (stade clinique T3-T4 ou N+) tout PSA et tout score ISUP.

Les patients peuvent récidiver après un traitement local et conserver une forme non métastatique hormonosensible ou évoluer vers une forme métastatique (métachrone) hormonosensible ou résistante à

[1]Urofrance | Classification de d'Amico - Urofrance [Internet]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/outils/recommandations-des-cancers-urologiques/prostate/classifications/classification-de-damico/#

[2] Urofrance | TNM 2016 - Urofrance [Internet]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/outils/recommandationsdes-cancers-urologiques/prostate/classifications/tnm-2016/

[3] Rozet, F. et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Article de revue du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. Progrès en Urologie 2011, 21 (13), 901–908. https://doi.org/10.1016/j.purol.2011.09.006.

[4] PSA *Prostate Specific Antigen* ou antigène spécifique de la prostate : marqueur sanguin du cancer de la prostate

[5]Score ISUP ou *International Prostate Cancer Association Score* est une classification utilisée pour évaluer l'agressivité des tumeurs de la prostate

[6] Berney, D. et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working Group 4: Seminal Vesicles and Lymph Nodes. Modern Pathology 2011, 24 (1), 39–47. https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.160.

la castration. Il faut alors les distinguer de ceux atteints d'une forme métastatique d'emblée (synchrone ou de novo), le pronostic de ces derniers étant moins favorable[7].

Il est à noter que les patients atteints d'un CPHSm répondent initialement à la suppression androgénique[8] (ADT) mais évolueront vers un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) dans les 1 à 3 ans suivant leur diagnostic initial.

La récidive biologique (BCR)[9] est définie par une élévation du PSA au-delà d'un seuil prédéfini après un traitement local à visée curative, en l'absence de métastases radiologiquement détectables et avant l'apparition d'une résistance à la castration. Selon le CCAFU[10] par :

- Une valeur du PSA > 0,2 ng/mL, ascendant confirmé lors de deux dosages successifs à plus de 6 semaines après prostatectomie totale
- Une valeur du PSA nadir augmentant de 2 ng/mL après radiothérapie ± hormonothérapie
- Une valeur du PSA nadir augmentant de 2 ng/mL après curiethérapie
- Une valeur du PSA nadir augmentant de 1,2 ng/mL après HIFU[11]

Avec le développement de l'imagerie, notamment la TEP-TDM au PSMA, un état oligométastatique[12] du cancer de la prostate, correspondant à une maladie métastatique limitée et intermédiaire entre maladie localisée et maladie métastatique diffuse, peut être identifié ; ce stade est défini par l'Association Française d'Urologie (AFU) par un nombre restreint de lésions (≤ 3 à 5 métastases). Ainsi, des patients désormais identifiés à un état oligo-métastatique du cancer de la prostate étaient précédemment à un stade localisé du cancer de la prostate.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les cancers diagnostiqués à un stade localisé sont généralement de bon pronostic d'autant plus lorsqu'ils sont détectés de façon précoce. La survie médiane du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) peut ainsi approcher celle de la population générale[13,16].

Bien que s'agissant d'un stade localisé de la maladie, le CPHSnm constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ainsi, comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate peut être impactée durablement[14,15].

Épidémiologie

Selon l'INCa, en 2018 le cancer de la prostate se situe au 1er rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme avec une estimation de 59 885 nouveaux cas et 9 228 décès[16]. Survenant majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans, l'âge médian au diagnostic est de 69 ans (en

[7] Francini E et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate 2018;78(12): 889—95.

[8] *androgen deprivation therapy- ADT*

[9] *biochemical recurrence - BCR*

[10] Urofrance | Définition de la récidive biologique - Urofrance [Internet]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/outils/recommandations-des-cancers-urologiques/prostate/traitement/recidive-biologique-apres-traitement-local/definition-de-la-recidive-biologique/

[11] *High-Intensity Focused Ultrasound* (ultrasons focalisés de haute intensité)

[12] Kleinclauss F, Thiery-Vuillemin A. Prise en charge du cancer de la prostate oligo-métastatique. Progrès en Urologie. juin 2019;29:S20-34. doi:10.1016/S1166-7087(19)30167-8

[13] The natural progression of conservatively treated clinically localized prostate cancer. Nat Rev Urol. juin 2005;2(6):264-264. doi:10.1038/ncpuro0190

[14] 16 INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese

[15] INCA.calameo.com [Internet]. Panorama des cancers 2025, édition spéciale 20 ans. Disponible sur: https://www.calameo.com/institut-national-du-cancer/read/007759608c0cebfd8df3b

[16] INCA.calameo.com [Internet]. Panorama des cancers 2025, édition spéciale 20 ans. Disponible sur: https://www.calameo.com/institut-national-du-cancer/read/007759608c0cebfd8df3b

2018). Les facteurs de risque du cancer de la prostate sont notamment l'âge > 65 ans, les antécédents familiaux, et des prédispositions génétiques populationnelles (particulièrement la population afro-antillaise).

Il est estimé que parmi les cas incidents de caP, la proportion de formes à haut risque peut varier de 15 à 20 % selon la définition utilisée[3,17].

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate non métastatique vise l'amélioration de la survie globale et la qualité de vie de ces patients. Le traitement localisé par prostatectomie totale (PT) qui peut être associée à un traitement systémique ou d'autres traitements locaux (radiothérapie, curiethérapie) constitue le traitement de référence du cancer de la prostate localisé.

Selon les recommandations françaises du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (AFU) mises à jour en 2024[18] et 2025[19], le traitement du CaP, au stade localisé ou localement avancé hormonosensible repose sur différentes alternatives, le choix parmi ces dernières prendra en compte les caractéristiques du patient (âge, comorbidités, traitements associés etc…) et les caractéristiques de la maladie avec notamment le niveau de risque identifié selon la classification D'Amico :

- CaP à faible risque : la prostatectomie totale, la radiothérapie 74-80 Gy en 37-40 séances ou 60 Gy en 20 séances, la curiethérapie, la radiothérapie stéréotaxique 35-40 Gy en 5 séances représentent des options de traitement ;
- CaP à risque intermédiaire (favorable ou défavorable) : la prostatectomie totale +/- curage (pouvant être réalisé compte tenu du risque élevé d'envahissement ganglionnaire dans les tumeurs prostatiques à haut risque), la radiothérapie 74-80 Gy ou 60 Gy en 20 séances représentent des options de traitement ;
- **CaP à haut risque : une radiohormonothérapie composée d'une hormonothérapie de suppression androgénique (ADT) par agoniste ou antagoniste de la GnRH, en association à la radiothérapie externe pendant 2 à 3 ans. L'hormonothérapie longue (18 mois à 36 mois), la prostatectomie totale, une radiohormonothérapie avec boost par curiethérapie peuvent être proposés.**

Par ailleurs, pour les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible à très haut risque de récidive d'emblée, ces recommandations préconisent également une intensification par ajout d'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) pendant 2 ans dans le cadre d'une utilisation hors AMM[20].

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Dans le périmètre de l'évaluation concerné, à savoir le cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage, le traitement de 1ère ligne est la suppression androgénique (ADT).

---

[17] Rozet F. et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Article de revue du comité de cancérologie de l'association française d'urologie. Progrès en Urologie. déc 2011;21(13):901-8.

[18] Urofrance | Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU – Actualisation 2024–2026 : cancer de la prostate – diagnostic et prise en charge de la maladie localisée - Urofrance. https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2024-2026-cancer-de-la-prostate-diagnostic-et-prise-en-charge/

[19] Ploussard G., et al. French recommendations from the AFU Cancer Committee for prostate cancer: 2025 summary of changes. The French Journal of Urology. 35 (2025)

[20] Recommandations s'appuyant sur les données issues de l'étude STAMPEDE

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation. Il s'agit de traitements qui disposent de l'indication ou qui sont préconisés dans les recommandations de prise en charge du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Suppression androgénique					
Agonistes de la LH-RH					
ZOLADEX (goséréline) AstraZeneca	« Cancer de la prostate métastasé. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) ».	07/09/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR II dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé en 1999.	Demande de radiation du laboratoire publié[21]
DECAPEPTYL (triptoréline) Ipsen Pharma	« Traitement du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie » ; « Traitement du cancer de la prostate métastatique ».	16/03/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé en 2006.	Oui
GONAPEPTYL (triptoréline) Ferring	« Cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique ».	01/07/15 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison en 2001.	Oui
ENANTONE (leuproréline) Takeda	« Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé » ; « Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (LP 3,75 mg et 11,25 mg). Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (LP 30 mg) ».	05/12/18 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH en 2007.	Oui
ELIGARD (leuproréline) Bouchara Recordati	« Cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant ».	22/06/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le cancer de la prostate à un stade avancé en 2007 et ASMR V dans la prise en charge pour l'indication en association à la radiothérapie en 2015.	Oui
Antagonistes de la LH-RH					
FIRMAGON (dégarelix) Ferring	« Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant, chez l'homme adulte » ;	20/04/22	Important	ASMR V dans la stratégie actuelle en 2009.	Oui

[21] Avis relatif à la demande de radiation de la spécialité ZOLADEX 3,6 mg et 10,8 mg, en date du 4/02/2026

« Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie » ; « En traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé ».	(Renouvellement d'inscription)			

➔ **Traitements non-médicamenteux**

Curiethérapie.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de XTANDI (enzalutamide) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) repose sur :

- **une étude de phase III (EMBARK - NCT02319837)** comparative *versus* comparateur actif, randomisée, multicentrique, réalisée chez 1 068 patients atteints d'un CPHSnm en BCR à haut risque, inéligibles à une radiothérapie de rattrapage.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Étude EMBARK (extraction des données du 31 janvier 2023)

3.2.1.1 Méthodes

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle pour les groupes ENZA + LEU (groupe enzalutamide + leuproréline) et ENZA + PBO (groupe enzalutamide en monothérapie), multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de l'enzalutamide en association avec la leuproréline ou en monothérapie par rapport à la leuproréline seule en termes de survie sans métastase (SSM) chez des patients atteints d'un CPHSnm en BCR à haut risque après une prostatectomie totale ou une radiothérapie, ou les deux.

Les principaux critères d'inclusion étaient notamment :

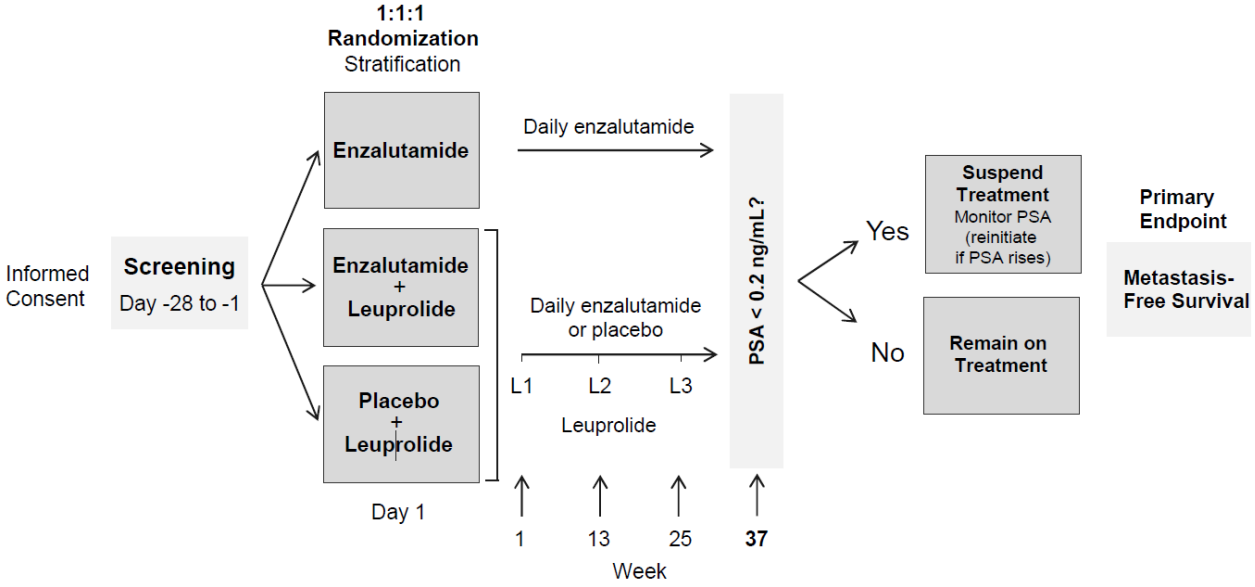
- un diagnostic confirmé d'adénocarcinome de la prostate ;
- un cancer de la prostate traité initialement par prostatectomie totale ou radiothérapie (y compris curiethérapie) ou les deux, à visée curative ;

- une récidive biochimique à haut risque, définie par PSADT[22] ≤ 9 mois, calculé par le promoteur de l'étude ;
- un taux de PSA ≥ 1 ng/mL pour les patients ayant subi une prostatectomie radicale (avec ou sans radiothérapie) comme traitement initial du cancer de la prostate et au moins 2 ng/mL au-dessus du nadir pour les patients ayant subi uniquement une radiothérapie comme traitement initial du cancer de la prostate ;
- une testostéronémie ≥ 150 ng/dL (5,2 nmol/L) à l'inclusion ;
- une absence d'antécédent ou présence de métastases à distance évaluée par scanner, IRM ou scintigraphie osseuse ;
- une absence de traitement biologique systémique antérieur (dont hormonothérapie), d'antécédent de chimiothérapie cytotoxique acétate d'abiratérone ou enzalutamide pour le cancer de la prostate ;
- les patients ayant subi une prostatectomie, ne devait pas être considérés comme éligibles appropriés à une radiothérapie de rattrapage, selon l'évaluation de l'investigateur, en tenant compte des recommandations en vigueur ;
- un traitement antérieur par hormonothérapie était autorisé en cas de traitement néoadjuvant/adjuvant d'une durée ≤ 36 mois et administrée ≥ 9 mois avant la randomisation, ou de dose unique ou de traitement hormonal court (≤ 6 mois) administrés pour une augmentation du PSA ≥ 9 mois avant la randomisation ;
- un score ECOG ≤ 1.

L'étude a débuté le 17/12/2014 (1er patient inclus) et la date de dernière visite du dernier patient inclus était le 01/08/2018. L'analyse principale a eu lieu le 31 janvier 2023, une seconde analyse a eu lieu le 27 mai 2025.

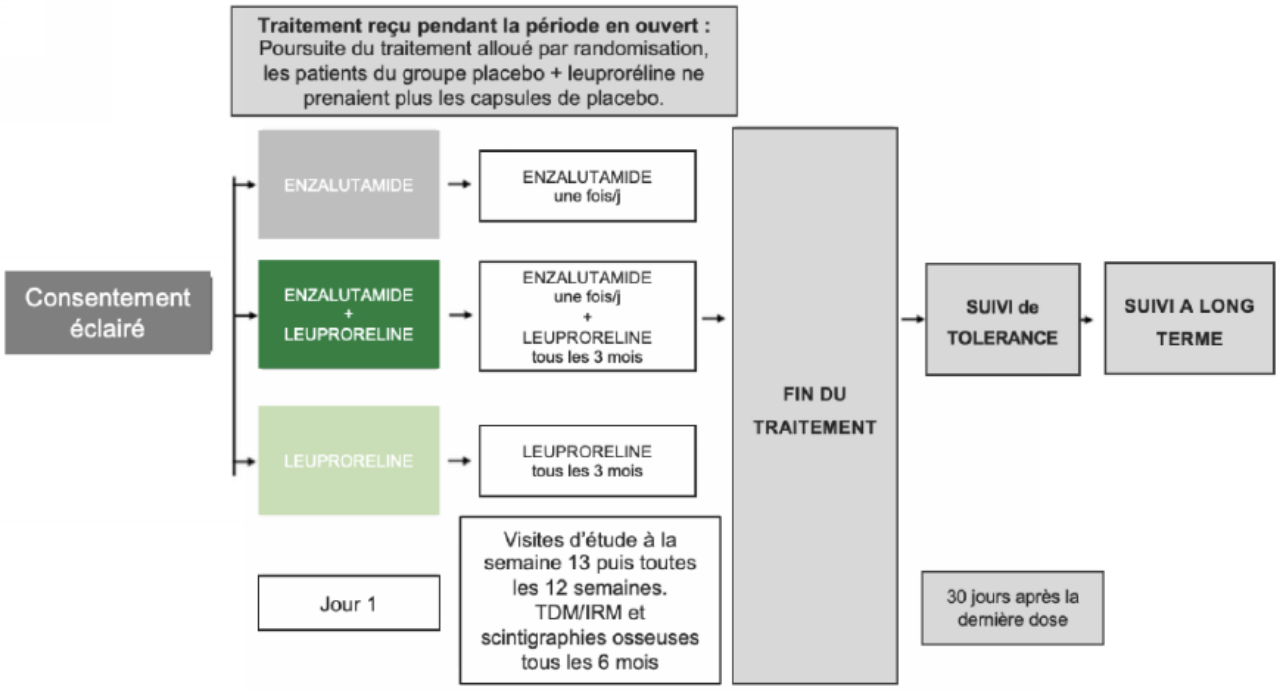
Le schéma de l'étude EMBARK (3 groupes parallèles pour 3 associations de traitements) est présenté ci-après (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

Figure 1 : Schéma de l'étude EMBARK (période en double aveugle)



[22] Le PSADT correspond au temps pris par le taux sérique de PSA total pour doubler (la demi-vie du PSA est l'inverse du PSADT).

Figure 2 : Schéma de l'étude EMBARK (période en ouvert).



Traitements reçus

Un total de 1 068 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 : 1 : 1) pour recevoir :

- **Groupe traitement – enzalutamide + leuproréline (n=355) :**
  - **enzalutamide** : 4 capsules de 40 mg (soit 160 mg) par voie orale, en une seule prise quotidienne ;

    leuproréline : 22,5 mg en une injection intramusculaire ou sous-cutanée toutes les 12 semaines.
- **Groupe – enzalutamide en monothérapie (n=355) :**
  - **enzalutamide**: 4 capsules de 40 mg (soit 160 mg) par voie orale, en une seule prise quotidienne.
- **Groupe contrôle – leuproréline (n=358) :**
  - placebo : 4 capsules par voie orale, en une seule prise quotidienne ;

    leuproréline : 22,5 mg en une injection intramusculaire ou sous-cutanée toutes les 12 semaines.

Le traitement était poursuivi en l'absence de progression de la maladie jusqu'à l'évaluation du taux de PSA par un comité de revue indépendant en aveugle (CRI) à 36 semaines. A la semaine 37, le traitement de l'étude était suspendu si le taux de PSA était indétectable (< 0,2 ng/mL).

Le taux de PSA et la testostérone sérique étaient ensuite mesurés toutes les 12 semaines par lecture centralisée indépendante. En cas d'augmentation du taux de PSA > 2 ng/mL pour les patients ayant subi une prostatectomie radicale antérieure et > 5 ng/mL pour les patients ayant subi une radiothérapie antérieure, le traitement à l'étude était réinstauré.

Les patients dont la valeur du taux de PSA était toujours détectable (≥ 0,2 ng/mL) à la semaine 36 poursuivaient le traitement sans suspension jusqu'à ce que les critères d'arrêt définis du traitement soient remplis.

Le traitement était poursuivi notamment jusqu'à progression radiologique de la maladie, toxicité inacceptable (à la discrétion de l'investigateur), administration d'un traitement concomitant non autorisé, retrait du consentement, le décès ou la fin de l'étude.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- le taux de PSA à l'inclusion (PSA ≤ 10 ng/mL versus > 10 ng/mL) ;
- le PSADT (PSADT ≤ 3 mois versus > 3 mois jusqu'à ≤ 9 mois) ;
- le traitement antérieur par hormonothérapie (oui versus non).

Le protocole ne prévoyait aucune analyse intermédiaire pour le critère principal de survie sans métastase. Une analyse intermédiaire et une analyse finale étaient prévues pour la survie globale (planifiées après la survenue respectivement de 197 événements de SSM et 271 décès).

Le switch d'un groupe de traitement à l'autre pendant la participation à l'étude n'a pas été autorisé.

Il est à noter qu'aucune comparaison entre les groupes traitements enzalutamide + leuproréline versus enzalutamide en monothérapie n'était prévue.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans métastase (SSM) dans la population en intention de traiter (ITT)[23], celle-ci étant évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 pour la maladie des tissus mous, et par l'apparition d'une ou plusieurs lésions métastatiques sur la scintigraphie osseuse pour la maladie osseuse.

Elle est définie comme la durée entre la date de randomisation et la date d'apparition d'une preuve objective de progression radiologique à l'imagerie conventionnelle évaluée par un CRI ou la date de décès toute cause, en fonction de celle qui survenait en premier.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha sont décrits dans la Figure 3 : Séquence hiérarchique - (Etude EMBARK).

Comparaison ENZA + LEU vs PBO + LEU

- **Le délai jusqu'à la progression du PSA** définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de survenue l'apparition d'une progression du PSA : augmentation ≥ 25 % et augmentation absolue ≥ 2 ng/mL au-dessus du nadir (ou du taux de PSA à l'inclusion pour les patients sans diminution du taux de PSA à la semaine 25), et confirmée par une 2ème valeur consécutive au moins 3 semaines plus tard. Pour les patients ayant suspendu le traitement à la semaine 37 et l'ayant réinitié ultérieurement, la valeur de référence était définie comme la dernière évaluation du taux de PSA avant ou à la date de réintroduction du traitement.
- **Le délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique**, défini comme la durée entre la date randomisation et la date de première administration d'un nouveau traitement antinéoplasique pour le cancer de la prostate (incluant les chimiothérapies cytotoxiques, l'hormonothérapie, l'immunothérapie ou les agents invasifs).

Comparaison ENZA vs PBO + LEU

- **La survie sans métastase (SSM) ;**
- **Le délai jusqu'à la progression du PSA ;**

[23] Définir comme tous les patients randomisés, qu'ils aient reçu ou non le traitement à l'étude. Les patients ont été analysés en fonction de leur groupe de randomisation.

- **Le délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique.**

Comparaison ENZA + LEU vs PBO + LEU

- **La survie globale (SG) du bras ENZA + LEU versus PBO + LEU,** définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, qu'elle qu'en soit la cause.

Comparaison ENZA vs PBO + LEU

- **La survie globale (SG) du bras ENZA versus PBO + LEU**.

Contrôle du risque alpha et stratégie d'analyse

La gestion de l'inflation du risque alpha utilisait une approche hiérarchique pour un alpha global bilatéral de 5 %. Aucune analyse intermédiaire sur le critère d'évaluation principale « survie sans métastase » n'était prévue au protocole.

En cas de p-value <0,05, sur le critère d'évaluation principal la significativité statistique était déclarée et les critères de jugement secondaires testés selon une méthode séquentielle.

Pour ces critères d'évaluation secondaires, la procédure de répartition suivante du risque α de 5 % a été utilisée et définie a priori :

- Comparaison ENZA + LEU vs PBO + LEU : α = 0,02,
- Comparaison ENZA vs PBO + LEU : α = 0,03.

Le contrôle du risque alpha était assuré par une procédure hiérarchique avec recyclage de alpha permettant de tenir compte de la fraction d'information à chaque analyse réalisée selon le type de comparaison ENZA + LEU vs PBO + LEU d'une part et ENZA vs PBO + LEU d'autre part (population FAS). Les critères de jugement secondaires étaient testés dans l'ordre suivant : la survie sans métastase (uniquement pour la comparaison ENZA vs PBO + LEU) puis délai jusqu'à la progression du PSA, puis délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique et enfin survie globale pour chaque comparaison.

La survie globale était alors testée selon les résultats des tests statistiques (p-value) réalisés sur les critères d'évaluation secondaires précédents comme suit :

- Si tous les tests des critères de jugement hiérarchisés avant le critère de survie globale étaient statistiquement significatifs, alors la SG était testée au risque α bilatéral de 0,05 (0,04999 en cas de non-significativité de l'analyse intermédiaire de la SG, qui était évaluée au risque α bilatéral de 0,0001).

  En revanche, en cas de non-significativité des tests pour la comparaison ENZA + LEU vs PBO + LEU ou pour la comparaison ENZA vs PBO + LEU, seul le risque α de la comparaison ayant eu des résultats statistiquement significatifs était reporté pour l'analyse de la SG (0,02 en cas de significativité de la comparaison ENZA + LEU vs PBO + LEU, ou 0,03 en cas de significativité de la comparaison ENZA vs PBO + LEU).
- En cas de significativité de l'analyse de la SG pour la comparaison ENZA + LEU vs PBO + LEU au risque α bilatéral considéré, alors le dernier critère était analysé, à savoir la SG pour la Comparaison ENZA vs PBO + LEU, au même risque α bilatéral.

Une analyse intermédiaire de la SG devait être réalisée au moment de l'analyse principale de la SSM (prévue après l'observation de 197 événements de SSM), ce qui devait correspondre à

environ 82 événements de SG (43 % des décès attendus) pour la comparaison ENZA + LEU vs PBO + LEU.

Une analyse finale sur ce critère a été prévue lors de la survenue 271 décès (100 %) dans l'ensemble des groupes.

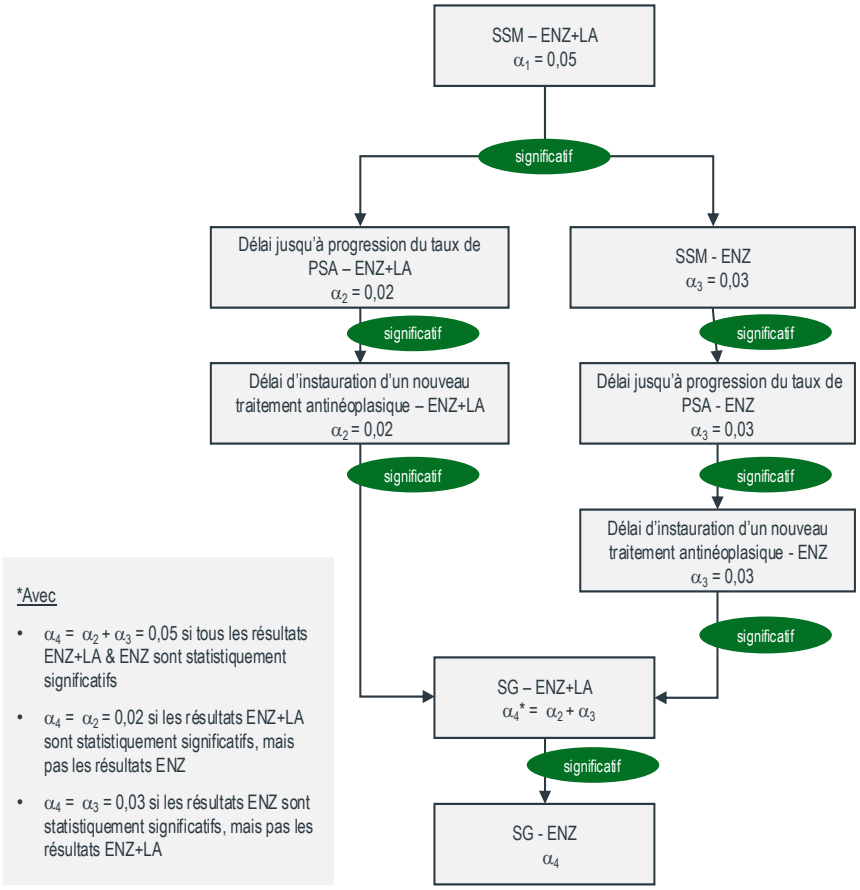


Figure 3 : Séquence hiérarchique - (Etude EMBARK)

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

A la date de point pour l'analyse principale de la SSP (31 janvier 2023), un total de 1 068 patients a été randomisé avec :

- 355 patients dans le groupe ENZA + LEU (groupe enzalutamide + leuproréline) ;
- 358 patients dans le groupe PBO + LEU (groupe contrôle) ;
- 355 patients dans le groupe ENZA + PBO (groupe enzalutamide en monothérapie).

Caractéristiques des patients

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les 3 groupes.

A l'inclusion, l'âge médian de l'ensemble des patients randomisées était de 69 ans (min-max = 49 - 93) avec 23,4 % des patients avec un âge ≥ 75 ans. A l'exception d'un patient qui avait un score ECOG 2 et d'une donnée manquante pour un patient, les patients avaient un score ECOG 0 ou 1 (respectivement 92,2 % et 7,6 %).

Caractéristiques liées au cancer de la prostate

Le PSA médian des patients était de 5,2 ng/ mL (min-max = 1,0 - 308,3), le temps de doublement du PSA (PSADT) médian était de 4,9 mois (min-max = 0,9 - 18,9). Il était ≤ 9 mois pour 99,7 % des patients et ≤ 6 mois pour 67,3 % d'entre eux.

La majorité des patients avait un score de Gleason dit "moyen" compris entre 5 et 7 (66,8 % des patients) et 32,2 % d'entre eux avaient un score de Gleason dit "haut" compris entre 8 et 10.

Au diagnostic initial 47,2 % des patients avaient un stade TNM de 3 ou 4 et 9,2 % avaient un stade localement avancé avec envahissement ganglionnaire ou N+ (18 % de données manquantes).

Au total, 332 patients (31,1 %) avaient reçu une hormonothérapie, 788 (73,8 %) avaient subi une prostatectomie totale, 804 (75,3 %) avaient reçu une radiothérapie et 524 (49,1 %) avaient précédemment été traité à la fois par prostatectomie et radiothérapie.

Traitement subséquent

À la date d'extraction des données du 31/01/2023, au total, 281 patients (26,3 %) de la population ITT ont reçu au moins un traitement subséquent après l'arrêt définitif du traitement, avec une proportion plus élevée de patients dans le groupe PBO + LEU (38,8 %) par rapport au groupe ENZA + LEU (16,3 %) et au groupe ENZA + PBO (23,7 %).

La classe de thérapie antinéoplasique subséquente la plus fréquente a été l'hormonothérapie (15,8 % dans le groupe ENZA + LEU, 36,9 % dans le groupe PBO + LEU et 21,4 % dans le groupe monothérapie ENZA + PBO), où la leuproréline a été le médicament le plus fréquent selon la DCI (respectivement 11,3 %, 22,1 % et 12,4 % des patients), suivie par l'enzalutamide (respectivement 2,5 %, 12,3 % et 3,1 % des patients,) et l'abiratérone (respectivement 3,1 %, 10,3 % et 4,2 % des patients).

La deuxième classe de thérapeutique subséquente la plus fréquente a été les agents antinéoplasiques (2,5 % dans le groupe ENZA + LEU, 10,6 % dans le groupe PBO + LEU et 5,1 % dans le groupe ENZA + PBO), où le docétaxel a été le médicament le plus fréquent selon la DCI (respectivement 1,7 %, 8,7 % et 4,2 % des patients), suivi par le cabazitaxel (respectivement 0,6 %, 3,9 % et 2,0 % des patients).

Résultats sur le critère de jugement principal

À la date d'extraction des données du 31/01/2023, la durée médiane de suivi des patients de la population ITT était de 60,7 mois dans le groupe ENZA + LEU, 60,6 mois dans le groupe PBO + LEU et de 60,7 mois dans le groupe ENZA.

Un total de 200 patients (18,7 % de la population randomisée) a eu un événement de métastase ou de décès. Ils étaient, respectivement, 45 (12,7 %) dans le groupe ENZA + LEU, 92 (25,7 %) dans le groupe PBO + LEU et 63 (17,7 %) dans le groupe ENZA + PBO. Parmi ces patients, 8 (2,3 %) du groupe ENZA + LEU, 8 (2,2 %) du groupe PBO + LEU et 9 (2,5 %) dans le groupe ENZA + PBO sont décédés sans progression.

Enzalutamide en association avec la leuproréline a démontré sa supériorité par rapport à la leuproréline seule sur la survie sans métastase (SSM) avec un HR = 0,42 ; $IC_{95\ \%}$ [0,30 ; 0,61] ; p<0,0001 : les médianes de survie sans métastase n'ont été atteintes dans aucun des deux groupes.

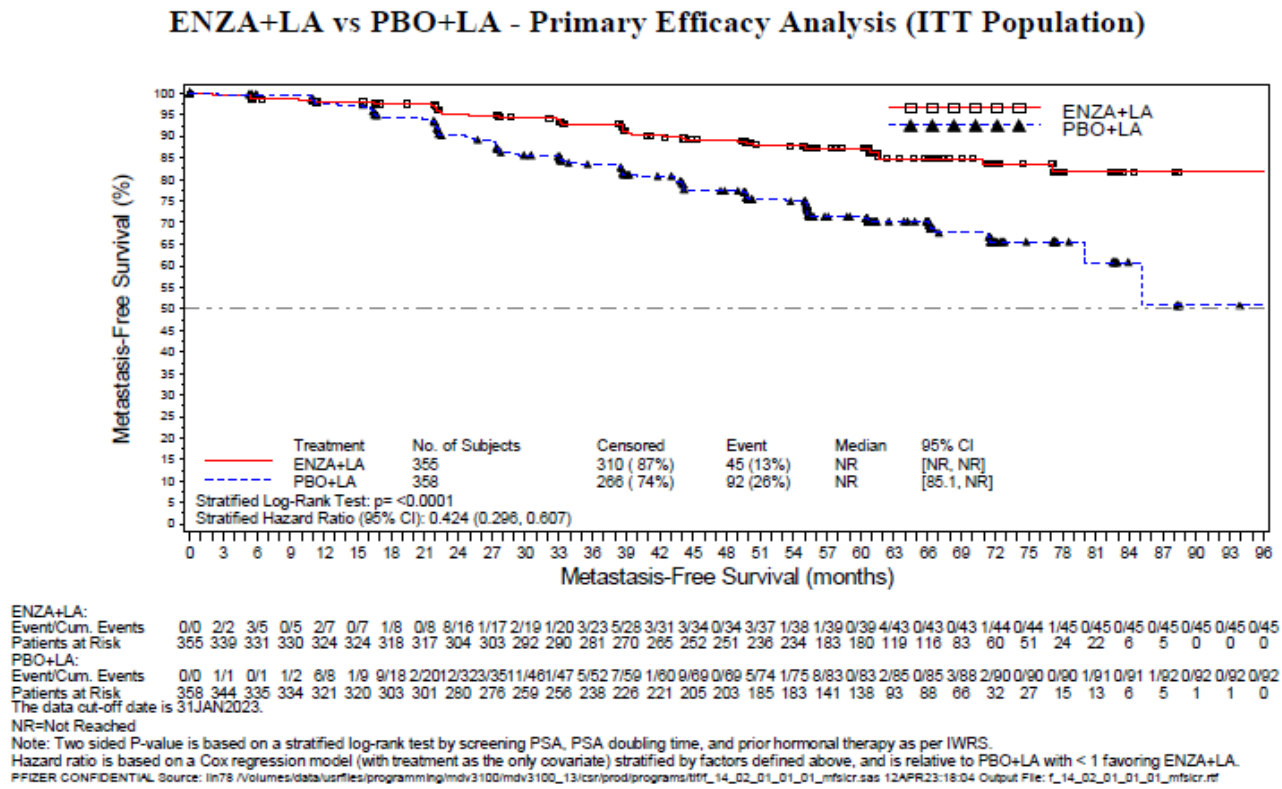


Figure 4 : Survie sans métastase, courbes de Kaplan-Meier (population FAS) – gel de base du 31/01/2023 (Etude EMBARK) -

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Le tableau 2 ci-dessous décrit les résultats sur les premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés selon les 2 comparaisons.

Tableau 2 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés de l'étude EMBARK (gel de base du 31/01/2023)

Critère de jugement	Groupe ENZA + LEU n=355	Groupe ENZA + PBO n=355	Groupe PBO + LEU (contrôle) n=358
Survie sans métastase			
n, % apparition d'une progression ou d'un décès sans progression radiologique	Non applicable	63 (17,7 %)	92 (25,7)
HR [$IC_{95\ \%}$] ; p	Non applicable *	HR=0,63 [$IC_{95\ \%}$: 0,46 - 0, 87] ; p=0,0049***	/
Délai jusqu'à la progression du PSA[4]			
n, % progression du PSA	8 (2,3)	37 (10,4)	93 (26,0)
HR [$IC_{95\ \%}$] ; p	HR=0,07 [$IC_{95\ \%}$: 0,03 – 0,14] ; p < 0,0001**	HR=0,33 [$IC_{95\ \%}$: 0,23 – 0,49] ; p < 0,0001***	/
Délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique			
n, %	58 (16,3)	84 (23,7)	140 (39,1)
HR [$IC_{95\ \%}$] ; p	HR=0,36 [$IC_{95\ \%}$: 0,26 – 0,49] ; p < 0,0001**	HR=0,54 [$IC_{95\ \%}$: 0,41 – 0,71] ; p < 0,0001***	/

*critère d'évaluation principal
**inférieur au seuil pré-spécifié de 0,02
***inférieur au seuil pré-spécifié de 0,03

Survie globale (1ère analyse intermédiaire du 31/01/2023)

Un total de 130 patients sont décédés soit 48,0 % des 271 décès attendus pour l'analyse finale. Ils étaient, respectivement, 33 (9,3 %) dans le groupe ENZA + LEU, 55 (15,4 %) dans le groupe PBO + LEU et 42 (11,8 %) dans le groupe ENZA + PBO.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes enzalutamide en association avec la leuproréline *versus* la leuproréline seule sur le critère d'évaluation secondaire de survie globale avec un HR = 0,59 ; IC95 % [0,38 ; 0,91] ; p = 0,015 (supérieur au seuil prédéfini de < 0,0001). Les médianes de survie globale n'ont été atteintes dans aucun des deux groupes.

Compte tenu, de la non-significativité de l'analyse sur la survie globale, la séquence hiérarchique a été interrompue, ne permettant pas de conclure sur le critère d'évaluation secondaire suivant (survie globale comparaison ENZA + PBO et PBO + LEU). Les résultats des analyses liées ne seront pas décrits dans cet avis.

Il est à noter qu'à la suite de la réalisation de cette analyse, une levée d'aveugle a été réalisée et l'étude a été poursuivie en ouvert. Les patients encore sous traitement devaient continuer à recevoir le traitement qui leur avait été alloué lors de la randomisation.

Survie globale (Analyse finale du 27/05/2025)

A la date d'extraction des données, la durée médiane de suivi des patients de la population ITT était de 93,9 mois dans le groupe ENZA + LEU, 93,3 mois dans le groupe PBO + LEU et de 93,0 mois dans le groupe ENZA + PBO.

Au total 277 patients étaient décédés, ils étaient respectivement, 73 (20,6 %) dans le groupe ENZA + LEU, 111 (31,0 %) dans le groupe PBO + LEU et 93 (26,2 %) dans le groupe ENZA + PBO.

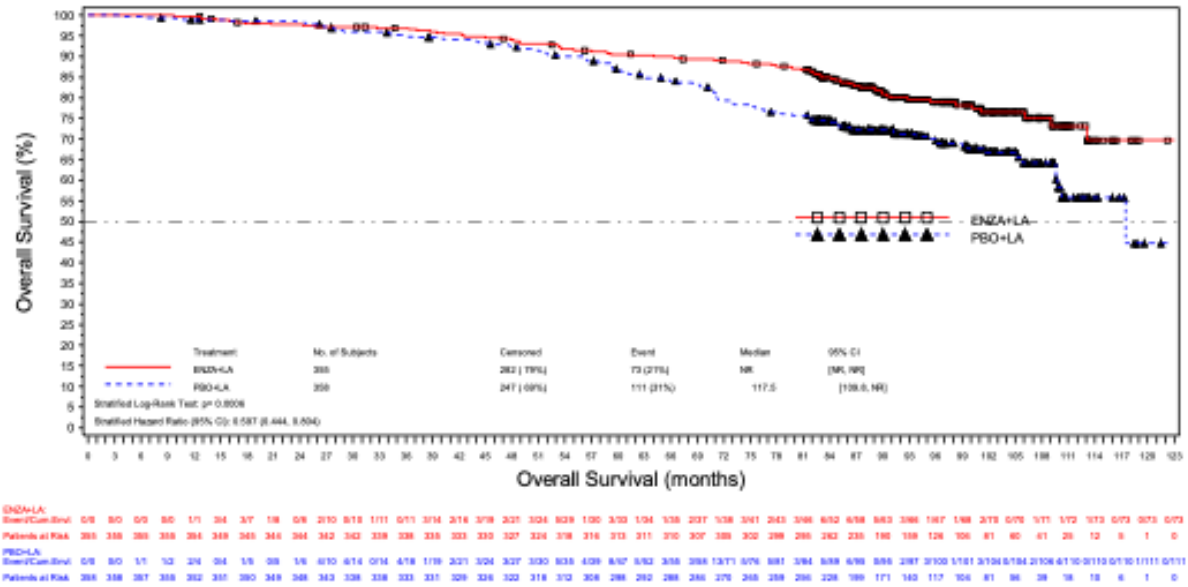
Enzalutamide en association avec la leuproréline a démontré une supériorité par rapport à la leuproréline seule sur le critère d'évaluation de survie globale (SG) avec un HR = 0,60 ; $IC_{95\ \%}$ [0,44 ; 0,80] ; p = 0,0006 <0,0499.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes enzalutamide en monothérapie *versus* la leuproréline seule sur ce critère d'évaluation secondaire hiérarchisé avec un HR = 0,83 ; IC95 % [0,63 ; 1,1] ; NS (supérieur au seuil prédéfini de 0,0499).

La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe ENZA+LEU et était de 117,5 mois [109,8 ; NA] dans le groupe PBO+LEU et 117,1 mois [117 ,1 ; NA] dans le groupe ENZA + PBO.

A 8 ans, la survie globale était de :

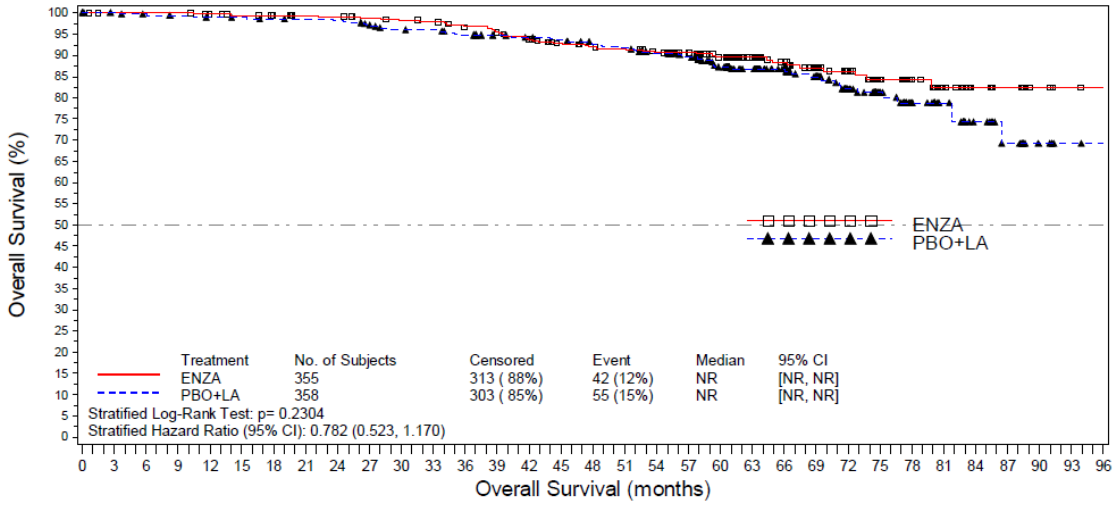
- 78,9 % dans le groupe ENZA+LEU et 69,5 % dans le groupe PBO+LEU ;
- 73,1 % dans le groupe ENZA+PBO et 69,5 % dans le groupe PBO+LEU.



The data cut-off date is 27MAY2025.
NR=Not Reached.
Note: Two-sided P-value is based on a stratified log-rank test by screening PSA, PSA doubling time, and prior hormonal therapy as per IWRS.
Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and is relative to PBO+LA with < 1 favoring ENZA+LA.
PFIZER CONFIDENTIAL Source: 25JUN25:21:13 Output File: f_14_02_02_03_01_os.rtf

Figure 5 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survie globale du groupe ENZA+LEU versus PBO+LA en population ITT (population FAS) – gel de base du 27/05/2025 (Etude EMBARK) -

Figure 14. K-M Curves for Overall Survival for ENZA vs PBO+LA - Key Secondary Efficacy Analysis (ITT Population)



ENZA:
Event/Cum. Events 0/0 0/0 0/0 0/0 1/1 1/2 0/2 0/2 1/3 1/4 2/6 1/7 4/11 4/15 6/21 3/24 3/27 1/28 3/31 0/31 3/34 0/34 2/36 2/38 1/39 2/41 0/41 1/42 0/42 0/42 0/42 0/42 0/42
Patients at Risk 355 353 353 353 349 346 343 340 339 335 332 330 323 318 310 301 296 294 287 256 225 184 153 120 95 64 48 31 15 8 3 1 0
PBO+LA:
Event/Cum. Events 0/0 0/0 1/1 1/2 2/4 0/4 1/5 0/5 1/6 4/10 4/14 0/14 4/18 0/18 2/20 2/22 3/25 3/28 4/32 3/35 6/41 1/42 0/42 3/45 4/49 1/50 2/52 0/52 2/54 1/55 0/55 0/55 0/55
Patients at Risk 358 354 351 349 346 345 343 342 341 335 328 327 321 316 312 309 301 298 287 259 224 192 157 131 99 71 49 35 20 13 5 1 0
The data cut-off date is 31JAN2023.
NR=Not Reached
Note: Two sided P-value is based on a stratified log-rank test by screening PSA, PSA doubling time, and prior hormonal therapy as per IWRS.
Hazard ratio is based on a Cox regression model (with treatment as the only covariate) stratified by factors defined above, and is relative to PBO+LA with < 1 favoring ENZA.
PFIZER CONFIDENTIAL Source: kuppis /Volumes/data/usrfiles/programming/mdv3100/mdv3100_13/csr/prod/programs/tlf/f_14_02_02_03_02_os.sas 15MAY23:20:54 Output File: f_14_02_02_03_02_os.rtf

Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé de survie globale du groupe ENZA versus PBO+LA en population ITT (population FAS) – gel de base du 27/05/2025 (Etude EMBARK) -

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EMBARK dans des analyses exploratoires à l'aide de 4 questionnaires : évaluation de la douleur via le questionnaire BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*), évaluation de l'état fonctionnel via le score FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*), évaluation de la qualité de vie des patients pris en charge pour un cancer de la prostate QLQ-PR25 (*EORTC Quality of Life Questionnaire - Prostate cancer module*), évaluation de la qualité de vie générale via le questionnaire EQ-5D-5L (*EuroQol 5 Dimensions 5 Levels*).

Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude EMBARK (gel de base du 27 mai 2025)

Les données de tolérance sont issues des résultats de l'étude EMBARK (gel de base du 27 mai 2025).

La population de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 353 patients dans le groupe enzalutamide + leuproréline et 354 patients chacun dans les groupes placebo + leuproréline et enzalutamide + placebo.

La durée médiane d'exposition au traitement dans le groupe enzalutamide + leuproréline était de 81,1 mois, de 56,4 mois dans le groupe placebo + leuproréline et de 78,4 mois dans le groupe enzalutamide + placebo.

Le tableau ci-dessous décrit tolérance générale chez les patients de l'étude EMBARK.

Tableau 3 : Tolérance générale (population de tolérance) – Etude EMBARK (gel de base du 27 mai 2025)

Evénements indésirables	Groupe ENZA + LEU (n=353)	Groupe ENZA + PBO (n=354)	Groupe PBO + LEU (contrôle) (n=354)
Au moins 1 EI, n (%)	346 (98,0)	348 (98,3)	347 (98,0)
Au moins 1 EI de grades ≥ 3, n (%)	185 (52,4)	203 (57,3)	175 (49,4)
Au moins 1 EIG, n (%)	143 (40,5)	154 (43,5)	133 (37,6)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement par ENZA/PBO	82 (23,2)	65 (18,4)	35 (9,9)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	10 (2,8)	12 (3,4)	5 (1,4)

Abréviation : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 15 % dans l'un des groupes) étaient respectivement dans les groupes ENZA + LEU, PBO + LEU et ENZA + PBO : les bouffées de chaleur (69,7 % ; 58,2 % et 22,6 %), la fatigue (43,6 ; 33,6 % et 48,0 %), l'arthralgie (29,5 % ; 21,2 % et 25,1 %), l'hypertension artérielle (26,1 % ; 21,2 % et 21,5 %), les chutes (29,5 % ; 16,9 % et 20,1 %), les douleurs dorsales (17,6 % ; 15,8 % et 18,9 %), la constipation (15,0 % ; 9,9 % et 10,7 %), l'hématurie (14,2 % ; 16,1 % et 15,0 %), la gynécomastie (8,8 % ; 9,0 % et 46,0 %), les nausées (12,2 % ; 8,8 % et 16,1 %) ainsi que des mastodynie/douleurs mamelonnaires (3,7 % ; 1,1 % et 15,3 %).

Événements indésirables de grades ≥ 3

Les EI de grade ≥ 3 les plus fréquemment observés (≥ 2 % dans l'un des groupes) étaient respectivement dans les groupes ENZA + LEU, PBO + LEU et ENZA + PBO : l'hypertension (7,1 % ; 5,4 % et

5,6 %), la syncope (4,5 % ; 2,3 % et 2,5 %), la fatigue (3,4 % ; 1,7 % et 4,8 %), l'ostéoarthrite (3,1 % ; 0,6 % et 1,1 %), l'hématurie (2,5 % ; 2,5 % et 2,5 %), l'arthralgie (2,3 % ;0,3 % et 0,6 %), la chute (2,3 % ; 1,4 % et 3,1 %), la pneumonie (2,3 % ; 2,3 % et 1,7 %), la maladie coronarienne (1,7 % ; 0,3 % et 2,0 %), le sepsis (1,7 % ; 1,7 % et 2,5 %), l'incontinence urinaire (1,4 % ; 0,8 % et 2,3 %), la cataracte (1,1 % ; 1,7 % et 2,5 %) ainsi que l'infection des voies urinaires (0,3 % ; 0,8 % et 2,0 %).

Événements indésirables graves

Les EI graves les plus fréquemment observés (≥ 2 % dans l'un des groupes) étaient respectivement dans les groupes ENZA + LEU, PBO + LEU et ENZA + PBO : l'hématurie (2,8 % ; 2,5 % et 2,3 %), la syncope (2,8 % ; 1,7 % et 0,8 %), l'ostéoarthrite (2,5 % ; 0,8 % et 1,1 %), la pneumonie (2,3 % ; 2,0 % et 1,7 %), l'arthralgie (2,3 % ; 0,8 % et 0,6 %), , le sepsis (1,4 % ; 1,4 % et 2,3 %), la maladie coronarienne (1,1 % ; 0,3 % 2,8 %), l'incontinence urinaire (1,4 % ; 0,8 % et 2,3 %), la cataracte (1,1 % ; 1,7 % et 2,5 %) ainsi que les chutes (0,8 % ; 0,6 % et 2,0 %).

Au total, il a été observé 73 (20,6 %) décès dans le groupe ENZA + LEU, 111 (31,0 %) dans le groupe PBO + LEU et 93 (26,2 %) dans le groupe ENZA + PBO.

Parmi eux, 27 décès faisaient suite à des EI avec respectivement 10 (2,8 %) décès observés dans le groupe ENZA + LEU, 5 (1,4 %) dans le groupe PBO + LEU et 12 (3,4 %) dans le groupe ENZA + PBO.

Les causes de ces décès ont été (en nombre de cas) :

- dans le groupe ENZA + LEU : 2 progressions de la maladie, 2 sepsis, 1 inhalation / fausse route, 1 insuffisance cardiopulmonaire, 1 infarctus du myocarde, 1 pneumonie, 1 hémorragie digestive haute, 1 cause non précisée ;
- dans le groupe PBO + LEU : 1 sepsis, 1 pneumonie, 1 leucémie aiguë myéloïde (LAM), 1 ischémie myocardique, 1 cancer du pancréas, 1 tumeur rénale ;
- dans le groupe ENZA + PBO : 1 progression de la maladie, 3 décès de cause inconnue, 1 infarctus du myocarde, 1 COVID-19, 1 arrêt cardiaque, 1 COVID-19, 1 arrêt cardiaque, 1 insuffisance cardiaque congestive, 1 cellulite (infection cutanée), 1 infarctus cérébral, 1 euthanasie et 1 urosepsis.

Arrêts définitifs de traitement pour événements indésirables

Les EI ayant entraîné un arrêt définitif du traitement de l'étude les plus fréquemment rapportés (≥ 1 % des participants dans au moins un groupe de traitement) étaient, respectivement dans les groupes ENZA + LEU, PBO + LEU et ENZA : la fatigue (3,7 % ; 1,1 % et 2,3 %), les bouffées de chaleur (2,5 % ; 1,1 % et 0 %), la diminution de l'appétit (1,1 % ; 0 % et 0,3 %), la démence de type Alzheimer (1,1 % ; 0 % et 0 %), les nausées (1,1 % ; 0,3 % et 0,6 %) et l'asthénie (0,6 % ; 0,3 % et 1,4 %).

Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

Au total, 314 (88,7 %) patients dans le groupe enzalutamide + leuproréline, 289 (81,6 %) dans le groupe placebo + leuproréline et 301 (85,0 %) dans le groupe enzalutamide + placebo ont rapporté au moins un EI d'intérêt particulier.

Le tableau ci-dessous décrit les EIIP les plus fréquemment rapportés (≥ 2 % dans l'un des groupes) au cours de l'étude EMBARK.

Tableau 4 : EI d'intérêt particulier rapportés – Etude EMBARK (gel de base du 27 mai 2025)

EI d'intérêt particulier, n (%)	Groupe ENZA+LEU (N = 353)	Groupe ENZA+PBO (N = 354)	Groupe PBO+LEU (N = 354)
Patient ayant présenté au moins un EI d'intérêt particulier	313 (88,7)	301 (85,0)	286 (81,6)
Hypertension	99 (28,0)	86 (24,3)	81 (22,9)
Neutropénie	4 (1,1)	4 (1,1)	8 (2,3)
Troubles cognitifs et de la mémoire	57 (16,1)	57 (16,1)	24 (6,8)
Cardiopathie ischémique	22 (6,2)	38 (10,7)	22 (6,2)
Autres évènements cardiovasculaires	29 (8,2)	15 (4,2)	18 (5,1)
Fatigue	183 (51,8)	198 (55,9)	137 (38,7)
Affections rénales	27 (7,6)	14 (4,0)	13 (3,7)
Affections malignes secondaires	36 (10,2)	23 (6,5)	24 (6,8)
Chutes	104 (29,5)	71 (20,1)	60 (16,9)
Fracture	79 (22,4)	50 (14,1)	53 (15,0)
Perte de connaissance	22 (6,2)	18 (5,1)	15 (4,2)
Thrombocytopénie	4 (1,1)	5 (1,4)	7 (2,0)
Douleurs osseuses	171 (48,4)	170 (48,0)	150 (42,4)
Réaction cutanée grave	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Angioœdème	12 (3,4)	7 (2,0)	6 (1,7)
Eruption cutanée	34 (9,6)	31 (8,8)	27 (7,6)
Affections hépatiques	22 (6,2)	16 (4,5)	32 (9,0)

3.3.2 Données de tolérance issues de l'étude EMBARK (gel de base du 31 janvier 2023)

Ces données sont concordantes avec les données de tolérance issues du gel de base du 31 janvier 2023, avec une durée médiane de suivi d'environ 50 mois.

La durée médiane d'exposition au traitement dans le groupe enzalutamide + leuproréline était de 52,2 mois, de 48,2 mois dans le groupe placebo + leuproréline et de 53,3 mois dans le groupe enzalutamide + placebo.

Le tableau ci-dessous décrit tolérance générale chez les patients de l'étude EMBARK.

Tableau 5 : Tolérance générale (population de tolérance) – Etude EMBARK (gel de base du 31 janvier 2023)

Evénements indésirables	Groupe ENZA + LEU (n=353)	Groupe ENZA + PBO (n=354)	Groupe PBO + LEU (contrôle) (n=354)
au moins 1 EI, n (%)	343 (97,2)	347 (98,0)	345 (97,5)
au moins 1 EI de grades ≥ 3, n (%)	164 (46,5)	177 (50,0)	151 (42,7)
au moins 1 EIG, n (%)	123 (34,8)	131 (37,0)	112 (31,6)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement, n (%)	73 (20,7)	63 (17,8)	36 (10,2)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	6 (1,7)	8 (2,3)	3 (0,8)

Abréviation : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave

3.3.3 Données issues des PSUR (Periodic Safety Update Report)

Le laboratoire a fourni le PSUR n°8 couvrant la période du 31 août 2020 au 30 août 2023.

Cumulativement, et jusqu'à la date de fin de la période couverte par ce PBRER (30 août 2023), 11 129 patients ont été exposés à XTANDI (enzalutamide) dans le cadre d'essais cliniques interventionnels. Faisant suite à la mise sur le marché, l'exposition cumulée au 30 août 2023 était de 952 809 personnes-années.

Au cours de la période de cette mise à jour, aucune nouvelle information de sécurité ou d'efficacité n'a été identifiée sur la base des études cliniques terminées.

A la suite de l'évaluation de ce PSUR, l'information produit a été mise à jour en avril 2024 afin d'y ajouter les effets indésirables "augmentation des enzymes hépatiques" (peu fréquent) et "syndrome de Stevens-Johnson" (fréquence indéterminée).

Deux signaux ont été évalués et confirmés depuis la dernière évaluation par la CT en date du 15 février 2023 et ont conduit à une mise à jour du RCP en 2025 :

- Un signal de diminution de l'appétit et de dysphagie.
- Il a été confirmé que l'enzalutamide interfère avec le test de laboratoire CMIA, entrainant des résultats faussement élevés du taux plasmatique de digoxine chez les patients prenant de l'enzalutamide.

3.3.4 Plan de gestion des risques

Le résumé des risques du PGR XTANDI (enzalutamide) (version 21.0, 27/05/2025) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Convulsions – Chute – Fracture non pathologique – Cardiopathie ischémique
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.4 Synthèse des données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Modification du parcours de soins

XTANDI (enzalutamide) n'est pas susceptible de simplifier le parcours de soins des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ **Dans d'autres indications**

Sans objet.

4. Discussion

Au total, dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle (étude EMBARK) menée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez des hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage, qui a évalué XTANDI (enzalutamide) en monothérapie ou en association à une suppression androgénique (ADT) à base de leuproréline par rapport à l'ADT seule.

Résultats d'efficacité – analyse principale de la survie sans métastase

Lors de l'analyse principale sur le critère d'évaluation principal réalisée après la survenue de 200 événements (apparition de métastase(s) ou décès) avec un suivi médian d'environ 60 mois (gel de base du 31/01/2023) :

- **l'enzalutamide en association avec la leuproréline a démontré sa supériorité par rapport à la leuproréline seule sur la survie sans métastase (SSM) avec un HR = 0,42 ; $IC_{95\ \%}$ [0,30 ; 0,61] ; p<0,0001 ;**
- **l'enzalutamide en monothérapie a également démontré une supériorité sur la SSM par rapport la leuproréline seule avec un HR = 0,631 ; $IC_{95\ \%}$ [0,456 ; 0,871] ; p=0,0049 ;**
- **aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes enzalutamide en association avec la leuproréline *versus* placebo en association avec la leuproréline sur le critère d'évaluation secondaire de survie globale (SG) avec un HR = 0,589 ; $IC_{95\ \%}$ % [0,382 ; 0,908] ; NS lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale.**

Les médianes de survie globale n'ont été atteintes dans aucun des groupes.

La séquence hiérarchique a été interrompue à la suite de cette analyse, ne permettant pas de conclure sur les critères d'évaluation secondaires suivants, notamment la survie globale pour la comparaison enzalutamide en monothérapie *versus* placebo en association avec la leuproréline (ENZA + PBO *versus* PBO + LEU).

Résultats d'efficacité – analyse finale de la survie globale

Lors de l'analyse finale de la survie globale, réalisée après la survenue de 277 décès et un suivi médian d'environ 93 mois (gel de base du 27 mai 2025) :

- **l'enzalutamide en association avec la leuproréline a démontré sa supériorité par rapport la leuproréline seule sur la SG avec un HR = 0,60 ; $IC_{95\ \%}$ [0,44 ; 0,80] ; p = 0,0006 < au seuil prédéfini de 0,0499 ;**
- **aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les groupes enzalutamide en monothérapie *versus* placebo en association avec la leuproréline sur ce critère d'évaluation principal avec un HR = 0,83 ; $IC_{95\ \%}$ [0,63 ; 1,1] ; NS.**

La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe ENZA+LEU et était de 117,5 [109,8 ; NA] mois dans le groupe PBO+LEU et 117,1 [117,1 ; NA] mois dans le groupe ENZA + PBO.

Les données de qualité de vie, analysées de manière exploratoire, ne permettent pas de conclure formellement à un bénéfice en raison de l'absence de contrôle du risque alpha.

Le profil de sécurité était marqué notamment par de l'hypertension artérielle (28,0 %, 22,9 % et 24,3 %) (respectivement dans les groupes ENZA + LEU, PBO + LEU et ENZA). Des fréquences élevées de gynécomastie (8,8 % ; 9,0 % et 46,0 %) et de mastodynie/douleurs mamelonnaires (3,7 % ; 1,1 % et 15,3 %) ont été rapportées dans le groupe enzalutamide en monothérapie.

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de gain démontré sur la survie globale pour l'enzalutamide en monothérapie (lors d'une analyse finale) ;
- une interprétation des résultats limitée par un nombre élevé de données censurées, réduisant la robustesse des estimations de l'effet du traitement sur les critères de survie ;
- l'absence de données robustes, sur l'intérêt de l'association enzalutamide + ADT vis-à-vis de l'enzalutamide en monothérapie alors même qu'une comparaison était possible ;
- l'absence de données sur le critère de temps jusqu'à l'atteinte d'un PSA indétectable (< 0,2 ng/mL), qu'aurait pu apporter une information sur le taux de réponse biologique de ces traitements alors même qu'il s'agissait d'un critère d'arrêt du traitement et que cette mesure était par conséquent possible ;
- un quart des patients avaient reçu comme traitement initial une prostatectomie seule, sans radiothérapie de rattrapage alors même sans précisions sur les raisons empêchant le recours à une radiothérapie de rattrapage ;
- un risque de biais compétitif sur le risque de décès lié à une définition du risque de récidive jugée hétérogène et chez les patients atteints d'un CPHSnm ;
- les données de qualité de vie sont à caractère exploratoire et de ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ce critère alors même que ce critère de jugement est pertinent dans un contexte :
  - de prise en charge médicale au stade localisée d'une pathologie cancéreuse ;
  - où l'impact de la suppression androgénique sur la vie sexuelle des patients atteints de cancer de la prostate est connu et documenté ;
- un profil de tolérance marqué notamment par la survenue d'EI d'intérêt particulier comme de l'hypertension artérielle (28,0 %, 22,9 % et 24,3 %) (respectivement dans les groupes ENZA + LEU, PBO + LEU et ENZA) et les troubles cognitifs et de la mémoire (16,1 % ; 6,8 % et 16,1 %).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de XTANDI (enzalutamide) :

- en association à l'ADT sur la morbi-mortalité dans le contexte du comparateur de l'étude (la suppression androgénique seule). Par ailleurs, l'impact supplémentaire sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré ;
- en monothérapie sur la morbidité uniquement dans le contexte du comparateur de l'étude (la suppression androgénique seule). Par ailleurs, l'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De ce fait, en l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale de XTANDI (enzalutamide) en monothérapie, celui-ci est à considérer comme une option de traitement réservé à des patients refusant la castration. La CT souligne, toutefois, qu'au regard des données du gain démontré de survie globale par l'association de XTANDI (enzalutamide) / suppression androgénique, une perte de chance ne peut être écartée dans le contexte de son utilisation en monothérapie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ **Dans le périmètre du remboursement :**

La Commission considère que XTANDI (enzalutamide) est un traitement de première intention, en association avec un traitement par suppression androgénique, cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.

En l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale de XTANDI (enzalutamide) en monothérapie, cette modalité est à considérer comme une option de traitement réservée à des patients refusant la castration chimique. La Commission souligne toutefois qu'au regard du bénéfice démontré en survie globale de l'association XTANDI (enzalutamide) et suppression androgénique, une perte de chance ne peut être écartée dans le contexte d'une utilisation de XTANDI (enzalutamide) seul. Une information sur les résultats de ces deux modalités de traitement doit être fournie aux patients et faire l'objet d'une discussion lors d'une réunion de concertation pluridiscipinaire (RCP).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 0), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les comparateurs cliniquement pertinents cités dans le paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer de la prostate hormonosensible non métastatique est une maladie grave, avec un impact sur le pronostic vital pouvant différer d'un patient à l'autre.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de XTANDI (enzalutamide) :
  - en association avec un traitement par suppression androgénique est important chez les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.
  - en monothérapie est faible chez les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention en association avec un traitement par suppression androgénique, chez les patients atteints cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque, non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.

En l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale de XTANDI (enzalutamide) en monothérapie, cette modalité est à considérer comme une option de traitement réservé à des patients refusant la castration chimique. La Commission souligne, toutefois, qu'au regard du bénéfice démontré en survie globale de l'association XTANDI (enzalutamide) et suppression androgénique, une perte de chance ne peut être écartée dans le contexte d'une utilisation de XTANDI (enzalutamide) seul. Une information sur les résultats de ces deux modalités de traitement doit être fournie aux patients et faire l'objet d'une discussion lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique en récidive biochimique (BCR) à haut risque ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle apportée par XTANDI (enzalutamide) au besoin médical partiellement couvert en raison de la démonstration de sa supériorité :
  - en association avec un traitement par ADT, par rapport à l'ADT seule, sur la survie sans métastase et la survie globale ;
  - en monothérapie par rapport à l'ADT seule, sur la survie sans métastase mais sans démonstration d'un bénéfice en survie globale ;
- de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
- de l'absence de données permettant d'évaluer l'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

XTANDI (enzalutamide) en monothérapie et en association avec un traitement par ADT n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par XTANDI (enzalutamide) est :

- **important uniquement en association avec un traitement par suppression androgénique dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage ;**
- **faible en monothérapie dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III EMBARK de l'association enzalutamide + leuproréline (traitement par suppression androgénique) par rapport à la leuproréline seule en termes de survie sans métastases (critère de jugement principal), avec une réduction du risque de métastase ou de décès estimée avec un HR = 0,42 $IC_{95\ \%}$ [0,30–0,61], dans une population de patients atteints de cancer de la prostate non métastatique avec récidive biologique à haut risque ;

- de la démonstration d'un bénéfice sur plusieurs critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment les délais jusqu'à progression du PSA, l'apparition de métastases à distance et le recours à un nouveau traitement antinéoplasique et ce à la fois pour l'association enzalutamide + leuproréline et l'enzalutamide en monothérapie (étude de phase III EMBARK) ;
- de la démonstration d'une supériorité, lors de l'analyse finale, d'un bénéfice en survie globale de l'association enzalutamide + leuproréline par rapport à la leuproréline seule avec un HR = 0,60 ; IC95% [0,44–0,80] ; p = 0,0006, et une survie globale à 8 ans de 78,9 % dans le groupe enzalutamide + leuproréline versus 69,5 % dans le groupe leuproréline seule.

Et ce malgré :

- l'absence de démonstration d'un bénéfice en survie globale pour la monothérapie par enzalutamide par rapport à la leuproréline seule (HR = 0,83 ; $IC_{95\,\%}$ [0,63 – 1,095] ; NS) ;
- un profil de tolérance marqué notamment par :
  - la survenue d'EI d'intérêt particulier comme (respectivement dans les groupes ENZA + LEU, PBO + LEU et ENZA) : l'hypertension artérielle (28,0 %, 22,9 % et 24,3 %) et les troubles cognitifs et de la mémoire (16,1 % ; 6,8 % et 16,1 %) ;
  - une fréquence élevée de gynécomastie (8,8 % ; 9,0 % et 46,0 %) et de mastodynie/douleurs mamelonnaires (3,7 % ; 1,1 % et 15,3 %) rapportée dans le groupe enzalutamide en monothérapie ;
- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire) ;

La Commission considère que XTANDI (enzalutamide) :

- **apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en association avec un traitement par suppression androgénique par rapport à un traitement par suppression androgénique seule ;**
- **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) en monothérapie par rapport à un traitement par suppression androgénique seule.**

5.5 Population cible

La population cible de XTANDI (enzalutamide) dans le cadre de l'indication concernée par le présent dossier correspond aux patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.

En France, selon les données épidémiologiques de l'INCa l'incidence du cancer de la prostate est de 59 885 nouveaux cas en 2018[15]. Les données de prévalence ne sont pas disponibles.

Parmi ces patients, 80 % sont diagnostiqués au stade localisé[15], soit 47 908 patients.

Selon une étude réalisée pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS)[24], sur un échantillon de personnes atteintes d'un cancer de la prostate, sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate 35 % des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade localisé sont traités par radiothérapie ou curiethérapie en tant que traitement de 1ère intention à visée curative soit 16 768 patients.

[24] Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009. 2009; Disponible sur: https://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf

D’autre part, le journal de l'Association Française d'Urologie (Progrès En Urologie) rapporte que 20 000 patients par an sont traités par une prostatectomie radicale en tant que traitement de 1ère intention à visée curative[25].

Le nombre de patients atteints de CPHSnm et ayant eu une prostatectomie radicale ou une radiothérapie en traitement curatif de 1ère ligne est donc au total de 36 768 patients.

Parmi ces patients, environ 30 % vont récidiver sous la forme d’une augmentation du taux de PSA et seront en BCR[26,27], soit 11 030 patients (6 000 patients ayant subi une prostatectomie radicale et 5 030 patients ayant eu une radiothérapie).

Parmi ces patients en BCR, environ 15 à 20 % présentent une BCR à haut risque[28], soit entre environ 1 650 et 2026 patients (900 à 1 200 patients ayant subi une prostatectomie radicale et 755 à 1 006 patients ayant eu une radiothérapie).

Enfin, il existe très peu de données concernant la proportion de patients inéligibles à une radiothérapie de rattrapage. Selon le traitement de 1ère intention à visée curative reçu et selon avis d’expert on peut considérer que :

- les patients ayant eu une radiothérapie en tant que traitement de 1ère intention à visée curative sont inéligibles à une radiothérapie de rattrapage.

  Le nombre de patients inéligibles à une radiothérapie de rattrapage post-radiothérapie est donc compris entre environ 755 et 1006 patients ;
- selon les données issues de la littérature, 30 à 40 % des patients ayant subi une prostatectomie radicale en tant que traitement de 1ère intention à visée curative sont inéligibles ou ne reçoivent pas de radiothérapie de rattrapage[29]. Ainsi, le nombre de patients inéligibles à une radiothérapie de rattrapage post prostatectomie est donc compris entre environ 270 et 480 patients.

Il est à noter qu’il s’agit d’une estimation large et surévaluée de la population cible correspondant à l’utilisation de XTANDI (enzalutamide) en monothérapie dans les situations de patients refusant la castration chimique. Selon avis d’expert, la proportion de patients susceptibles de refuser le traitement par suppression androgénique représente entre un quart et un tiers des patients atteints d’un cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (CPHSnm) en récidive biochimique (BCR) à haut risque non éligibles à une radiothérapie de rattrapage.

La population cible reste estimée au maximum à 1 680 patients par an.

5.6 Demande de données

Sans objet.

[25] Rose Dite Modestine, J. et al. Évolution sur 12 ans des indications de prostatectomie totale pour cancer. Progres En Urol. J. Assoc. Francaise Urol. Soc. Francaise Urol. 29, 408–415 (2019).

[26] Freedland, S. J. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 294, 433–439 (2005).

[27] Shore ND et al. Biochemical recurrence in patients with prostate cancer after primary definitive therapy: treatment based on risk stratification. Prostate Cancer Prostatic 2024;27(2):192-201. doi:10.1038/s41391-023-00712-z

[28] Rozet F et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Article de revue du comité de cancérologie de l’association française d’urologie. Progrès en Urologie. déc 2011;21(13):901-8. doi:10.1016/j.purol.2011.09.006

[29] Preisser F et al. European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Classification as a Decision Tool for Salvage Radiotherapy—A Multicenter Study. European Urology. 1 févr 2024;85(2):164-70. doi:10.1016/j.eururo.2023.05.038 PubMed PMID: 37355358.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnement

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

HAS HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
Développer la qualité dans le champ sanitaire, social et médico-social

© Haute Autorité de santé – mai 2026