

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

XTANDI (enzalutamide), inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes

Progrès thérapeutique modéré dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et en échec au docétaxel

L'essentiel

- ▶ XTANDI a l'AMM dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration ayant progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
- ▶ C'est une alternative à ZYTIGA.
- ▶ Dans une étude, XTANDI a permis une amélioration de la médiane de survie globale d'environ 5 mois par rapport au placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate en progression résistant à la castration et précédemment traités par docétaxel.

Stratégie thérapeutique

- Le cancer de la prostate métastatique résistant à la castration est de mauvais pronostic (médiane de survie de 9 à 18 mois).
 - Après échec de la suppression androgénique, le traitement est le docétaxel chez les patients symptomatiques, ou l'acétate d'abiratéronne chez les patients peu ou pas symptomatiques.
 - En cas d'échec, si les patients ont eu une bonne réponse initiale au docétaxel, la reprise de ce médicament peut être envisagée avec un intervalle libre de plusieurs mois. Elle permet d'obtenir une réponse biologique chez plus de la moitié des patients, pour une durée médiane de réponse d'environ six mois, mais sans bénéfice démontré en survie globale.
 - Chez les autres patients, le cabazitaxel ou l'acétate d'abiratéronne sont proposés. Cependant, on ne dispose pas de données évaluant leur apport chez des patients en échec à la séquence abiratéronne puis docétaxel.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

XTANDI est une alternative à ZYTIGA (acétate d'abiratéronne) dans le cancer métastatique de la prostate résistant à la castration ayant progressé pendant ou après docétaxel. Le profil de tolérance de ces produits permet leur utilisation chez les patients pour lesquels la reprise d'une chimiothérapie ne peut être envisagée, en raison notamment du cumul de toxicité des taxanes.

Données cliniques

Un essai randomisé a comparé en double aveugle l'enzalutamide au placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate en progression résistant à la castration et précédemment traités par docétaxel. Les 1 199 patients inclus (800 dans le groupe enzalutamide et 399 dans le groupe placebo) avaient un âge médian de 69 ans, étaient en majorité en bon état général (91,5 %) et 51,1 % avaient un score de Gleason \geq 8.

- L'analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisée après 520 décès (308 enzalutamide et 212 placebo), a montré une médiane de survie globale (critère de jugement principal) plus élevée dans le groupe enzalutamide que dans le groupe placebo : 18,4 mois *versus* 13,6 mois ; HR = 0,631 (IC 95 % : [0,53 ; 0,75] ; p < 0,0001), soit une différence absolue de 4,8 mois en faveur du groupe enzalutamide.
 - Compte tenu de ces résultats, le comité de surveillance a recommandé d'interrompre l'essai et de traiter les patients du groupe placebo par enzalutamide. L'analyse intermédiaire est donc devenue l'analyse principale de l'étude.
 - L'enzalutamide a aussi amélioré, par rapport au placebo :
 - la médiane du temps sans progression du taux de PSA : 8,3 mois *versus* 3,0 mois, soit un gain de 5,3 mois (p < 0,0001) ;
 - la médiane de survie sans progression radiographique : 8,3 mois *versus* 2,9 mois, soit un gain de 5,4 mois (p < 0,0001) ;
 - la médiane de temps de survenue du premier événement osseux : 16,7 mois *versus* 13,3 mois, soit un gain absolu de 3,4 mois (p < 0,0001) ;
 - le pourcentage de réponse du PSA ≥ 50 % : 54 % *versus* 1,5 % (p < 0,0001).
 - Le peu de patients (0,5 %) préalablement traités par la séquence abiratérone puis docétaxel inclus dans l'essai ne permet pas de transposer ces résultats aux patients de cette catégorie susceptibles de recevoir l'enzalutamide. En effet, depuis que l'abiratérone est un traitement de première intention lorsque le docétaxel n'est pas encore indiqué (AMM de décembre 2012), les candidats à l'enzalutamide auront été préalablement traités par docétaxel seul mais aussi par la séquence abiratérone/docétaxel.
- Les événements indésirables plus fréquents avec l'enzalutamide qu'avec le placebo ont été des bouffées de chaleur (20,3 % *versus* 10,3 %) et des céphalées (11,6 % *vs* 5,5 %).
Par ailleurs, des convulsions ont été rapportées chez 0,8 % des patients du groupe enzalutamide *versus* aucun du groupe placebo, alors que les patients à risque de convulsions avaient été exclus de l'essai. Une étude a été demandée chez des patients à risque de convulsions.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par XTANDI est important dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.
- XTANDI comme ZYTIGA apporte une amélioration du service médical rendu** modérée (ASMR III) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration et progressant après un traitement par docétaxel.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.

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

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

