



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 JUILLET 2021

enzalutamide

XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).

► Quel progrès ?

XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT apporte un progrès thérapeutique par rapport à l'ADT seule, dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT), en association soit à l'apalutamide, ou à l'acétate d'abiratéron en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule.

Place de XTANDI (enzalutamide) dans la stratégie thérapeutique :

XTANDI (enzalutamide) administré en association à l'ADT, est une option de traitement de première ligne du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

En l'absence de donnée comparative, la place de XTANDI (enzalutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne à savoir l'apalutamide, le docétaxel ou l'acétate d'abiratérone (en association avec la prednisone ou la prednisolone), reste à déterminer.

Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités, le choix éclairé du patient ainsi que du niveau de preuve et du profil de tolérance de chaque médicament.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	Traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT).
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu d'une part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'un gain en termes de survie globale de l'association enzalutamide + ADT versus ADT seule dans une seule des deux études fournies (l'étude ouverte ENZAMET, HR = 0,67 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,86]) mais non confirmé à ce stade dans la 2^{ème} étude de phase III randomisée en double aveugle (l'étude ARCHES), - de la supériorité en termes de survie sans progression radiologique (15,5 % versus 34,4 % ; HR = 0,39, IC_{95%} = [0,30 ; 0,50]) démontrée dans l'étude ARCHES, - du profil de tolérance de XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT jugé acceptable par rapport à l'association placebo + ADT avec respectivement 23,6 % et 24,7 % d'événements indésirables de grades ≥ 3, <p>mais considérant d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'incertitude liée à la non-disponibilité des résultats de l'analyse finale de l'étude ARCHES dans un contexte où l'analyse intermédiaire date d'octobre 2018 et, - l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, <p>la Commission de la Transparence considère que XTANDI (enzalutamide) en association à la suppression androgénique (ADT) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'ADT seule, dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC).</p>
ISP	XTANDI (enzalutamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette extension d'indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>XTANDI (enzalutamide) administré en association à l'ADT, est une option de traitement de première ligne du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.</p> <p>En l'absence de donnée comparative, la place de XTANDI (enzalutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne à savoir l'apalutamide, le docétaxel ou l'acétate d'abiratéronne (en association avec la prednisone ou la prednisolone), reste à déterminer.</p> <p>Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités, le choix éclairé du patient ainsi que du niveau de preuve et du profil de tolérance de chaque médicament.</p>
Population cible	13 500 patients par an.
Recommandations	<p>► Demande de données</p> <p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude ARCHES (CSR attendu pour novembre 2021), ainsi que des données sur les traitements ultérieurs reçus en date de l'analyse finale par les patients de l'étude ARCHES.</p> <p>Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.</p>

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité XTANDI (enzalutamide) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des divers services publics dans l'extension d'indication suivante : « traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique ». XTANDI (enzalutamide) dispose d'une AMM dans cette indication depuis le 30 avril 2021.

L'enzalutamide (XTANDI) bloque de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, inhibe la translocation nucléaire des récepteurs activés et leur fixation à l'ADN. Il dispose déjà de trois 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)
- « traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque chez les hommes adultes (SMR important, ASMR III, avis de la CT du 12 juin 2019).

Une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte a été accordée le 23 décembre 2019 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) dans une indication différente de celle de l'AMM actuelle : « Traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) de haut volume, et pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéronne ou docétaxel ne peut être considéré, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».

La Commission a examiné récemment trois autres spécialités dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible : ERLEADA (apalutamide)¹ et TAXOTERE (docétaxel)² avec une indication superposable à celle de XTANDI (enzalutamide), ZYTIGA (acétate d'abiratéronne) étant réservé au traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible à haut risque nouvellement diagnostiqué³. Elle a accordé à :

- ZYTIGA (acétate d'abiratéronne), un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'ADT seule, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec un ADT et la prednisone ou la prednisolone (avis du 16 mai 2018) ;
- ERLEADA (apalutamide), un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à l'ADT seule, comme pour ZYTIGA (acétate d'abiratéronne), dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible en association avec un ADT (avis du 10 juin 2020) ;
- TAXOTERE (docétaxel), un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'ADT seule, dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible en association avec un ADT (avis du 10 juin 2020).

02 INDICATIONS

« XTANDI est indiqué dans :

¹ ERLEADA (apalutamide) est indiqué en association avec un ADT

² TAXOTERE (docétaxel) est indiqué en association avec un ADT et avec ou sans prednisone ou prednisolone

³ ZYTIGA (acétate d'abiratéronne) est indiqué en association avec un ADT et la prednisone ou la prednisolone

- **Le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique**
- Le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes (voir rubrique 5.1 du RCP).
- 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. »

03 POSOLOGIE

« Un traitement par enzalutamide doit être débuté et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate.

Posologie

La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre capsules molles de 40 mg) 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.

Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle ».

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme, devant les cancers du poumon et du côlon-rectum. Il représente 25 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. Il se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme bien que son incidence et sa mortalité connaissent une diminution depuis quelques années⁴.

Trois types histologiques peuvent être différenciés : une forme prédominante, les adénocarcinomes, et deux formes rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes. Le pronostic et la stratégie thérapeutique dépendent du stade du cancer (localisé, localement avancé ou métastatique)⁵.

Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (2 à 43 % des cancers de la prostate⁶) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses et lymphatiques. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 30 %⁶.

La survie médiane du cancer métastatique hormono-sensible (mHSPC) varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, le score histopronostique de Gleason caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, le volume tumoral, et la présence de métastases osseuses ou viscérales⁷.

⁴ INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <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> [consulté le 15/06/2021]

⁵ AFU. Formation AFU : Chapitre 16 tumeur de la prostate. <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html> [consulté le 15/06/2021]

⁶ EPAR Xtandi (enzalutamide). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [consulté le 16/06/2021]

⁷ EPAR ZYTIGA. Disponible sur le site de l'EMA : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf [consulté le 16/06/2021]

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT), en association soit à l'apalutamide, ou à l'acétate d'abiraténone en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie⁸. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule.

La suppression androgénique peut se faire soit par castration chimique : traitement hormonal bloquant la synthèse des androgènes (agonistes et antagonistes de la LH-RH +/- anti-androgènes), soit par castration chirurgicale⁵.

En conséquence, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Cependant, il persiste dans cette indication, un besoin à disposer de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients, souvent altérée par le profil de tolérance des hormonothérapies.

⁸ Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie pour le cancer de la prostate : cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. Actualisation 2020. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-pour-le-cancer-1> [consulté le 15/06/2021]

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de XTANDI (enzalutamide) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique recommandés dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes au même stade de la stratégie en 1^{ère} ligne soit seuls ou en association : les analogues de LH-RH ou les antagonistes de LH-RH, les médicaments ayant une action de blocage périphérique sur les androgènes, les anti-androgènes ainsi que la chimiothérapie par docétaxel.

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT *identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Analogues de la LH-RH						
ZOLADEX (groséréline) <i>Astrazeneca</i>	Non	« 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 en 1999 dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé	Oui
DECAPEPTYL (triptoréline) <i>Ipsen pharma</i>	Non	« 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 en 2006 par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé	Oui
GONAPEPTYL (triptoréline) <i>Ferring</i>	Non	« Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique »	01/07/15 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V en 2001 par rapport aux médicaments de comparaison	Oui
ENANTONE (leuproréline) <i>Takeda</i>	Non	« Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé. Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (3,75 mg et 11,25 mg). Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression	05/12/18 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V en 2007 par rapport aux autres analogues de la GnRH	Oui

		androgénique, en relais d'une autre formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (30 mg) »				
ELIGARD (leuproréline) <i>Astellas Pharma</i>	Non	« Cancer de la prostate hormono-dépendant 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) <i>Ferring</i>	Non	« Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant »	Réévaluation: 17/02/21	Important	ASMR V en 2021 dans la stratégie de traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant au stade avancé.	Oui
Inhibiteur de la biosynthèse des androgènes (CYP17)						
ZYTIGA (acétate d'abiratérone) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	« En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible (mHSPC) à <u>haut risque nouvellement diagnostiqué</u> chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) »	16/05/2018 (inscription)	Important	ASMR III par rapport à l'ADT seul, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormonosensible <u>à haut risque nouvellement diagnostiqué</u> , en association avec un ADT et la prednisone ou la prednisolone	Oui
Anti-androgène						
ERLEADA (apalutamide) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	« Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) »	10/06/2020 (inscription)	Important	ASMR III versus ADT seul, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) »	Oui
Chimiothérapie						
TAXOTERE** (docétaxel) <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	«TAXOTERE en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible»	10/06/2020 (inscription)	Important	ASMR IV versus ADT seul, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) »	Oui

*Classe pharmaco-thérapeutique

** Depuis le 29 octobre 2019 et le 14 novembre 2019, deux spécialités à base de docétaxel (TAXOTERE et docétaxel ZENTIVA) sont indiquées, en association à un traitement antiandrogénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

A noter que ZYTIGA (acétate d'abiratérone) (AMM le 15/11/2017), ERLEADA (apalutamide) (AMM le 27/01/2020) et TAXOTERE (docétaxel) (AMM le 14/11/2019) n'étaient pas disponibles à la date de réalisation des études ENZAMET et ARCHES de XTANDI (enzalutamide) (début des inclusions en mars 2014 et mars 2016 respectivement) compte tenu d'un développement concomitant.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Castration chirurgicale.

► Conclusion

Les CCP de XTANDI (enzalutamide) dans l'indication AMM évaluée sont ERLEADA (apalutamide), ZYTIGA (acétate d'abiratérone), TAXOTERE (docétaxel) et docétaxel ZENTIVA (docétaxel). Compte tenu d'un développement concomitant dans cette indication, une comparaison directe entre ces médicaments n'est pas attendue à la date de la présente évaluation.

L'indication de ZYTIGA (acétate d'abiratérone) étant restreinte aux patients ayant un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué et à haut risque⁹, il s'agit d'un comparateur uniquement dans une sous-partie de l'indication AMM.

⁹ Il s'agit des patients ayant au moins 2 des 3 facteurs pronostiques suivants :

- score de Gleason ≥ 8
- présence de ≥ 3 lésions osseuses détectables par scintigraphie osseuse
- présence de métastase viscérale mesurable par tomographie par émission de positons ou IRM

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité XTANDI (enzalutamide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé d'indication qui ne précise pas explicitement son utilisation dans le cadre d'une association à une suppression androgénique :

« XTANDI is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with:

- castration-resistant prostate cancer.
- metastatic castration-sensitive prostate cancer ».

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	Non applicable
Allemagne	Non remboursé à la date de dépôt du dossier en France	
Pays-Bas		
Belgique		
Espagne		
Italie		

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de XTANDI (enzalutamide) dans cette extension d'indication repose sur :

- l'étude ARCHES : étude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, internationale, contrôlée versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'enzalutamide en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) versus placebo + ADT, chez les patients atteints de cancer de la prostate hormonosensible métastatique.
- l'étude ENZAMET : étude de phase III, randomisée, multicentrique, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association enzalutamide + ADT versus un blocage androgénique complet associant antiandrogène non stéroïdien (AANS) + ADT, chez les hommes atteints de mHSPC et débutant un traitement de 1^{ère} ligne par ADT.

Ces deux études sont analysées ci-dessous.

Le laboratoire a fourni des données issues de l'ATU de cohorte (cf. rubrique « 7.4. Données d'utilisation »).

Le laboratoire a également fourni des données de comparaison indirecte issues de la littérature, dont 4 méta-analyses et une revue de la littérature, n'ayant pas pris en compte les données de survie globale de l'analyse intermédiaire de l'étude ARCHES en raison de l'immaturité des résultats :

- une méta-analyse¹⁰ dont l'objectif était de comparer l'efficacité en termes de survie globale (critère de jugement principal) du docétaxel versus abiratérone ou enzalutamide ou apalutamide dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC). Elle a inclus 13 études dont 5 études randomisées, contrôlées, réalisées en double-aveugle.

¹⁰ Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul A, et al. New Anti-Androgen Compounds Compared to Docetaxel in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. J Urol. 2019 Nov
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 10/39
Avis version définitive

- une méta-analyse¹¹ ayant comparé en termes de survie globale (critère de jugement principal) les traitements de première ligne du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC). Elle a inclus 7 études randomisées et a exclu l'étude ARCHES.
- une méta-analyse¹² ayant comparé l'efficacité des traitements combinés du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) (abiratérone + ADT, enzalutamide + ADT, docétaxel + ADT, apalutamide + ADT et radiothérapie + ADT). Elle a inclus 10 études randomisées, contrôlées dont 3 menées en double aveugle.
- une méta-analyse ayant analysé les facteurs prédictifs d'efficacité dans les traitements du mHSPC¹³. Elle a inclus 5 études de phase III, randomisées, contrôlées dont 3 menées en double-aveugle.
- une revue de littérature ayant analysé l'efficacité des traitements du mHSPC chez des patients ayant des métastases viscérales¹⁴.

Dans la mesure où ces méta-analyses et la revue de littérature n'ont pas pris en compte les données de survie globale de l'analyse intermédiaire de l'étude ARCHES pour la comparaison indirecte sur ce critère majeur, les résultats de ces méta-analyses et cette revue de littérature ne seront pas détaillés dans cet avis.

Le laboratoire a également fourni :

- Une méta-analyse¹⁵ en réseau d'études cliniques randomisées ayant comparé indirectement les différentes approches combinant l'ADT soit aux traitements systémiques (enzalutamide, abiratérone, apalutamide, docétaxel) soit à la radiothérapie prostatique (RT). La radiothérapie n'étant pas un comparateur retenu à cette ligne de traitement, ces données ne seront pas détaillées dans cet avis.

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude ARCHES

Référence	Etude ARCHES ¹⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02677896
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'efficacité du traitement par enzalutamide en association à l'ADT par rapport au placebo + ADT, en termes de survie sans progression radiologique (rPFS), chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC).
Type de l'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée en double aveugle, ayant comparé enzalutamide + ADT versus placebo + ADT. Les patients ont été randomisés entre les deux groupes selon un ratio 1 : 1. Les critères de stratification de la randomisation étaient :

¹¹ Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, et al. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2019 Oct

¹² Wang Y, Gui H, Wang J, Tian J, Wang H, Liang C, et al. Comparative Efficacy of Combined Radiotherapy, Systemic Therapy, and Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Network Meta-Analysis and Systematic Review. Front Oncol. 2020;10:567616.

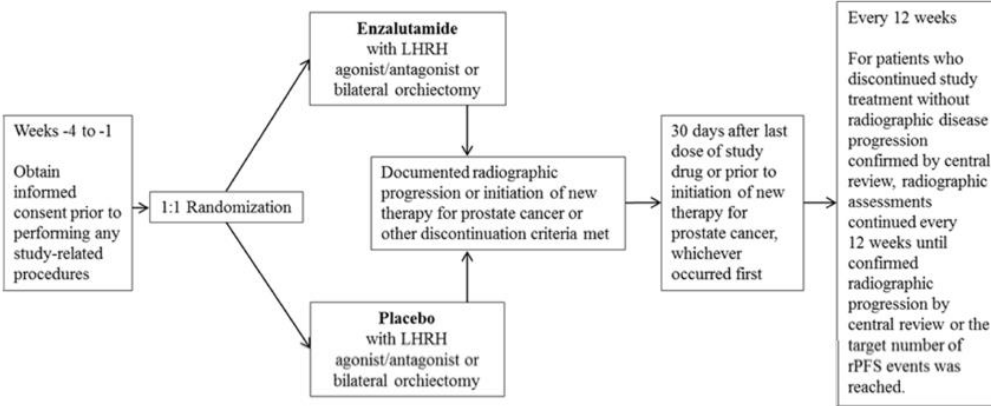
¹³ Buonerba C, Ferro M, Dolce P, Crocetto F, Verde A, Lucarelli G, et al. Predictors of efficacy of androgen-receptor-axis-targeted therapies in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Jul;151:102992.

¹⁴ Roviello G, Petrioli R, Villari D, D'Angelo A. Treating De Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer With Visceral Metastases: An Evolving Issue. Clin Genitourin Cancer. 2020 Jun

¹⁵ Wang L, Paller CJ, Hong H, De Felice A, Alexander GC, Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Oncol. 2021 Jan 14;

¹⁶ Armstrong, Andrew J., Russell Z. et al. "ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer." J Clin Oncol. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986

	<ul style="list-style-type: none"> - volume métastatique (faible ou haut). Un haut volume métastatique était défini par la présence d'au moins une métastase viscérale ou, en l'absence de lésions viscérales, d'au moins quatre lésions osseuses, dont au moins une située au-delà de la colonne vertébrale et du pelvis. - traitement antérieur par docétaxel dans le cadre du mHSPC (absence de docétaxel préalable vs 1-5 cycles vs 6 cycles).
Date et durée de l'étude	<p>Dates de recrutement (1^{er} patient inclus) : 9 mars 2016 Date de l'extraction des données pour l'analyse finale sur le critère de jugement principal : 14 octobre 2018 Durée de l'étude : 2,5 ans (suivi médian des patients : 14,4 mois)</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patient diagnostiqué d'un adénocarcinome de prostate avec une confirmation histologique et cytologique sans différenciation neuroendocrine, sans cellules en bagues à chaton ou petites cellules à l'histologie. - Cancer métastatique de la prostate documenté par une scintigraphie osseuse positive (en cas de métastases osseuses) ou par des lésions métastatiques des tissus mous en tomographie ou en IRM (évaluations par le centre investigateur). Les patients dont la maladie était limitée aux ganglions lymphatiques pelviens régionaux n'étaient pas admissibles. - Une fois randomisé au jour 1, traitement par suppression androgénique (ADT: avec un analogue de la LH-RH) maintenu pendant toute la durée de l'étude ou patient ayant eu une castration chirurgicale (orchiectomie bilatérale). - Score de performance ECOG 0 à 1 ; - Espérance de vie estimée \geq 12 mois, évaluée par l'investigateur.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients préalablement traités par pharmacothérapie, radiothérapie ou chirurgie, dans le cadre de leur cancer de la prostate métastatique. Les exceptions suivantes étaient autorisées : <ul style="list-style-type: none"> o ADT débuté depuis \leq 3 mois dans le cadre du mHSPC, sous réserve de l'absence de signe de progression radiologique ou biologique de la maladie à l'inclusion. o Radiothérapie palliative ou chirurgie palliative dans le cadre du traitement des symptômes liés à la maladie métastatique, si administrées \geq 4 semaines avant J1. o Cure préalable achevée de docétaxel (\leq 6 cycles) dans le cadre du mHSPC, dont l'administration finale devait avoir été réalisée jusqu'à 2 mois avant l'inclusion, sous réserve de l'absence de signe de progression de la maladie pendant ou après ce traitement par docétaxel. o En cas de traitement préalable par docétaxel, un traitement pour suppression androgénique pouvait avoir été administré dans le cadre du mHSPC jusqu'à 6 mois avant l'inclusion, en l'absence de signe de progression radiologique ou biologique de la maladie à l'inclusion. o Antécédents d'ADT (néo)adjuvant d'une durée de moins de 39 mois, datant de plus de 9 mois avant la randomisation. - Intervention chirurgicale majeure dans les 4 semaines précédant J1. - Traitement préalable par un inhibiteur de 5-α reductase (finasteride, dutasteride) dans les 4 semaines précédant l'inclusion - Traitement par œstrogènes, acétate de cyprotérone ou androgènes dans les 4 semaines précédant l'inclusion. - Traitement par glucocorticoïdes systémiques à une dose supérieure à l'équivalent de 10 mg de prednisone par jour dans les 4 semaines précédant J1, dans le cadre du traitement du cancer de la prostate. - Traitement préalable par aminoglutéthimide, kétoconazole, acétate d'abiratérone ou enzalutamide dans le cadre du cancer de la prostate ou participation à une étude clinique concernant un médicament expérimental inhibant la synthèse des androgènes ou les récepteurs de ces derniers. - Antécédents de convulsions ou toute autre condition pouvant prédisposer à une crise. - Antécédents de perte de conscience ou d'accident ischémique transitoire dans les 12 mois précédant J1. - Antécédents de maladie cardiovasculaire cliniquement significative.

	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement par bisphosphonates ou dénosumab dans les 2 semaines précédant J1, sauf dans les cas d'une administration à dose stable ou d'un traitement d'une ostéoporose diagnostiquée
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les patients ont été randomisés dans 2 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enzalutamide + ADT (agoniste/antagoniste LHRH ou orchidectomie bilatérale préalable), - Placebo + ADT (agoniste/antagoniste LHRH ou orchidectomie bilatérale préalable). <p>Le traitement de l'étude était poursuivi aussi longtemps que les patients le toléraient ou jusqu'à ce que la progression radiologique soit confirmée par lecture centralisée indépendante, ou jusqu'à l'instauration d'un autre traitement du cancer de la prostate.</p> <p>Trente jours après la dernière dose du médicament de l'étude ou avant le début d'un nouveau traitement anticancéreux spécifique du cancer de la prostate, une visite de suivi de tolérance était prévue. Au-delà de ces 30 jours, un suivi à long terme était assuré toutes les 12 semaines, permettant d'évaluer la survie globale (OS) des patients de l'étude.</p>  <p>Figure 1 : Schéma de l'étude de phase III ARCHES</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisées (1 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe Enzalutamide : enzalutamide + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enzalutamide, 160 mg par jour (4 capsules de 40 mg), par voie orale, en une seule prise (pendant ou hors des repas). - En association à un traitement par suppression androgénique (agoniste/antagoniste de la LH-RH) pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale, dans le cadre de leur AMM. <p>Groupe contrôle : placebo + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo, 4 comprimés en une seule prise quotidienne - En association à un traitement par suppression androgénique (agoniste/antagoniste de la LH-RH) pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale, dans le cadre de leur AMM. <p>Durée du traitement</p> <p>Le traitement était poursuivi jusqu'à progression de la maladie, instauration d'un autre traitement du cancer de la prostate, retrait du consentement, toxicité, ou décès.</p> <p>La progression de la maladie était confirmée par une progression radiologique selon les critères RECIST 1.1 au niveau des tissus mous, ou la détection d'au moins 2 nouvelles lésions osseuses d'après scintigraphie osseuse.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans progression radiologique (rPFS) : temps entre la randomisation et, selon l'événement qui se produit le premier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la 1^{ère} preuve objective de progression radiologique par lecture centralisée indépendante ou,

	<ul style="list-style-type: none"> - le décès survenu sous traitement ou au cours des 24 semaines suivant l'arrêt du traitement. <p>La progression radiologique était définie par une progression selon les critères RECIST 1.1 au niveau des tissus mous, ou la détection d'au moins 2 nouvelles lésions osseuses d'après scintigraphie osseuse.</p> <p>Il s'agit d'une analyse sur la population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie Globale (OS) : temps entre la randomisation et le décès du patient, toutes causes confondues. - Temps jusqu'à progression du PSA (TTPP) : temps entre la randomisation et la date de la 1^{ère} observation d'une progression du PSA. La progression du PSA était définie par une augmentation $\geq 25\%$ et ≥ 2 ng/mL (en valeur absolue) au-dessus du nadir (plus faible valeur du PSA mesurée à compter de l'inclusion), devant être confirmée sur un 2^{ème} échantillon biologique consécutif au moins 3 semaines plus tard. - Temps jusqu'à instauration d'un nouveau traitement anticancéreux (TTNAnti) : temps entre la randomisation et la première administration d'un autre traitement anticancéreux. - Taux de PSA indétectable (PSADecR) : pourcentage de patients ayant un taux de PSA détectable à l'inclusion ($\geq 0,2$ ng/mL), qui devient indétectable au cours du traitement de l'étude ($< 0,2$ ng/mL). - Taux de réponse objective (ORR) : pourcentage de patients (ITT) ayant une maladie radiologiquement mesurable à l'inclusion au niveau des tissus mous, et bénéficiant d'une réponse complète (CR) ou partielle (PR) confirmée selon les critères RECIST 1.1, au cours du traitement de l'étude. La réponse selon les critères RECIST était évaluée par lecture centralisée indépendante. - Temps jusqu'à dégradation des symptômes urinaires (QLQ-PR25) (TTUri) : temps entre la randomisation et la date de 1^{ère} détérioration des symptômes urinaires définie par une augmentation du score modifié PRURI¹⁷ ≥ 50 % par rapport à l'inclusion, du questionnaire patient EORTC QLQ-PR25¹⁸. <p><u>Autres critères de jugement secondaires exploratoires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Temps jusqu'au premier événement osseux symptomatique : temps entre la randomisation et le premier événement osseux symptomatique (recours à une radiothérapie osseuse ou une chirurgie osseuse, fracture osseuse liée à la maladie, ou compression médullaire) - Temps jusqu'à résistance à la castration : temps entre la randomisation et le premier événement de résistance à la castration (progression radiologique, progression du PSA ou premier événement osseux symptomatique sous traitement de l'étude) - Qualité de vie selon le questionnaire patient FACT-P¹⁹ - Évaluation de la douleur (BPI-SF) - Auto-questionnaire générique de qualité de vie EQ-5D-5L

¹⁷ Le score mPRURI est un score modifié du questionnaire QLQ-PR25 (3 items retenus sur 9), qui définit la fréquence et l'urgence des symptômes urinaires. Plus le score est élevé, plus les symptômes sont importants.

¹⁸ Le questionnaire QLQ-PR25 évalue 25 items relatifs à la qualité de vie chez les patients atteints de cancer de la prostate, notamment : les symptômes urinaires (PRURI), les symptômes intestinaux, les symptômes liés au traitement du cancer ainsi que l'activité et la fonction sexuelles. Chaque item est quantifié de 1 à 4. Pour les items fonctionnels (activité/ fonction sexuelle et statut global de qualité de vie), plus le score est élevé, meilleur est le niveau de fonctionnement. Pour les items symptomatiques (symptômes intestinaux, urinaires, liés au traitement), plus le score est élevé, plus les symptômes sont importants.

¹⁹ Le questionnaire patient multidimensionnel FACT-P de qualité de vie est un outil spécifique au cancer de la prostate. Le questionnaire contient 27 items évaluant 4 domaines renvoyant aux 7 jours précédant le remplissage : le bien-être physique, social / familial, émotionnel et fonctionnel, ainsi que 12 items spécifiques évaluant les symptômes liés au cancer de la prostate. Chaque élément est évalué sur une échelle de type Likert de 0 à 4, puis additionné pour calculer des scores par domaine, ainsi qu'un score global de qualité de vie. Plus les scores sont élevés, meilleure est la qualité de vie des patients.

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La détermination du nombre de sujets a été basée sur le critère de jugement principal la survie sans progression radiologique (rPFS) et sur le critère de jugement secondaire hiérarchisé la survie globale (OS).</p> <p>Pour la rPFS, en considérant un risque α de 0,05, en supposant une distribution exponentielle, l'obtention de 262 événements de rPFS était nécessaire pour détecter un hazard ratio (HR) de 0,67 avec une puissance de 90 %. Ce HR correspondait à un gain en médiane de survie sans progression radiologique de 50 % (10 mois) dans le groupe enzalutamide + ADT (médiane de 30 mois) par rapport au groupe traité par ADT seule (médiane de 20 mois).</p> <p>L'analyse finale du critère de jugement principal (rPFS) planifiée coïncidait avec l'analyse intermédiaire de la survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé).</p> <p>Pour l'OS, en considérant un risque alpha de 0,04 (critère secondaire hiérarchisé avec contrôle de l'inflation du risque alpha), en supposant une distribution exponentielle, l'obtention de 342 décès permettrait de détecter un HR = 0,73, avec une puissance de 80 %. Cet hazard ratio correspondait à un gain en médiane de survie globale de 15 mois dans le groupe enzalutamide + ADT par rapport au groupe ADT seule, selon l'estimateur de Kaplan Meier (survie médiane estimée à 40 mois dans le groupe placebo + ADT et à 55 mois dans le groupe enzalutamide + ADT).</p> <p>Selon ces hypothèses, la taille de l'échantillon a été estimée à <u>environ 1100 patients</u> (550 patients par groupe de traitement).</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p><u>Analyse du critère de jugement principal</u></p> <p>L'effet de l'association enzalutamide + ADT par rapport à l'association placebo + ADT a été évalué par test de log-rank stratifié, $\alpha = 0,05$ (bilatéral). Les facteurs de stratification sont les facteurs utilisés pour la randomisation : le traitement antérieur par docétaxel (oui ou non) et le volume de la maladie métastatique (faible ou haut). Les hypothèses statistiques étaient les suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse nulle H0 : pas de différence de rPFS entre les groupes enzalutamide+ADT et placebo+ADT ; - Hypothèse alternative H1 : la rPFS entre les groupes enzalutamide+ADT et placebo+ADT est différente. <p>Un modèle de Cox stratifié selon les strates de randomisation (traitement antérieur par docétaxel et volume métastatique) a été utilisé afin d'estimer le HR et son IC_{95%}. Une analyse de sensibilité a été effectuée pour évaluer la robustesse des résultats de rPFS sur la population ITT sans contrôle de la multiplicité des analyses.</p> <p><u>Analyses en sous-groupes</u></p> <p>Des analyses en sous-groupes sur le critère de jugement principal rPFS étaient prévues au protocole. Pour éviter les problèmes liés aux faibles nombres d'événements, les analyses en sous-groupes n'ont pas été ajustées sur les facteurs de stratification utilisés lors de la randomisation. Les sous-groupes prédéfinis au protocole étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catégories d'âge (< 65 et \geq 65 ans) - Région géographique (Europe, Amérique du nord, reste du monde) - Score ECOG (0 vs 1) à l'inclusion - Score de Gleason (< 8 vs \geq 8) au diagnostic initial - Localisation de la maladie (tissu osseux seul vs tissu mou seul vs les deux) à l'inclusion - PSA à l'inclusion (\leq médiane vs > médiane) - Volume métastatique à l'inclusion (faible ou haut) - Traitement antérieur par docétaxel (oui vs non) - Traitement antérieur par ADT ou orchidectomie (oui vs non) <p><u>Analyse des critères de jugement secondaires :</u></p> <p>L'analyse des critères de jugement secondaires a été réalisée au moment de l'analyse finale du critère de jugement principal rPFS (262 événements rPFS). En raison de la multiplicité des analyses et afin de contrôler le risque $\alpha = 0,05$, un ajustement du seuil de significativité statistique a été réalisé grâce à une approche</p>

séquentielle en parallèle **entre la survie globale ($\alpha = 0,04$) et les 5 autres critères secondaires ($\alpha = 0,01$ pour chaque critère)** (cf. Figure 2)

Si le critère de jugement principal (rPFS) était significatif, l'analyse des 6 critères secondaires hiérarchisés peut être effectuée, avec contrôle de l'inflation du risque α :

- Survie globale (OS) ($\alpha = 0,04$), et en parallèle, l'analyse des autres critères secondaires hiérarchisés est effectuée dans l'ordre suivant ($\alpha = 0,01$ pour chaque critère) :
- Temps jusqu'à progression du PSA (TTPP)
- Temps jusqu'à instauration d'un nouveau traitement anticancéreux (TTNAnti)
- Taux de PSA indétectable (PSADecR)
- Taux de réponse objective (ORR)
- Temps jusqu'à dégradation des symptômes urinaires (QLQ-PR25) (TTUri)

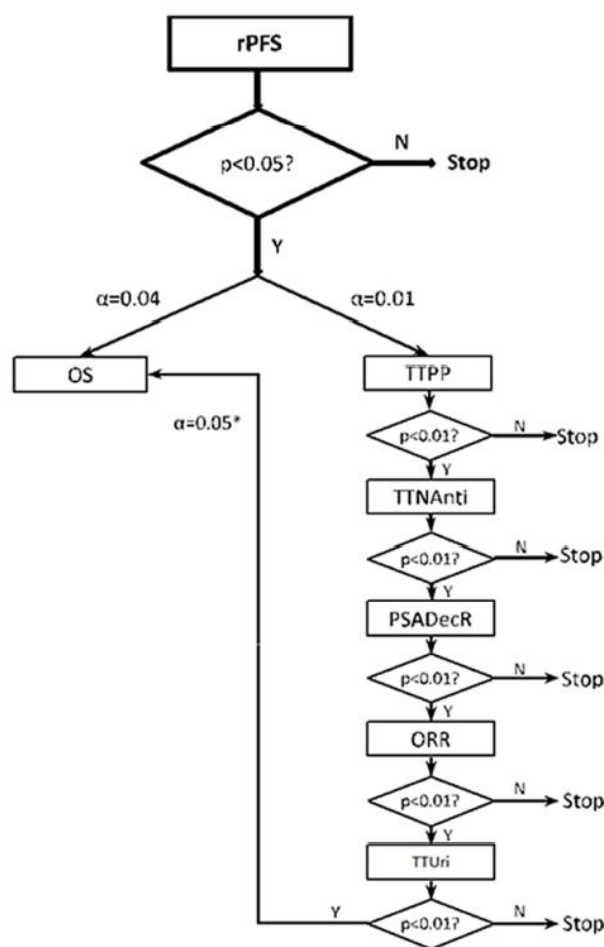


Figure 2 : Hiérarchisation statistique des analyses des critères de jugement d'efficacité et de qualité de vie, avec contrôle de l'inflation du risque α

ORR : taux de réponse objective ; OS : survie globale ; PSADecR : taux de PSA indétectable ; rPFS : survie sans progression radiologique ; TTNAnti : temps jusqu'à instauration d'un nouveau traitement anticancéreux ; TTPP : temps jusqu'à progression du PSA ; TTUri : temps jusqu'à dégradation des symptômes urinaires

*la survie globale (OS) sera analysée avec $\alpha = 0,05$ seulement si les autres critères hiérarchisés sont significatifs

Analyses du critère de jugement secondaire : Survie globale (OS)

Une analyse intermédiaire de la survie globale a été prévue au moment de l'analyse finale de la rPFS (au moins 262 événements rPFS).

L'analyse intermédiaire de la survie globale est réalisée à un risque α calculé selon la méthode de O'Brien-Fleming pour contrôler l'inflation du risque α .

	<p>Si l'analyse intermédiaire de la survie globale était significative, cette dernière a été considérée comme une analyse finale. Sinon, l'analyse finale de la survie globale est réalisée lorsque 342 décès ont été observés.</p> <p>Une analyse de sensibilité supplémentaire a été effectuée pour estimer l'effet du traitement avant 6 mois et après 6 mois par rapport à la date de randomisation²⁰.</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <p>Les analyses d'efficacité et l'analyse des caractéristiques des patients ont été réalisées sur la population ITT (Intent-To-Treat), définie comme la population correspondant à l'ensemble des patients randomisés et comptabilisés dans le groupe dans lequel ils ont été randomisés, quel que soit le traitement effectivement reçu.</p> <p>La population de tolérance a été définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. La population de tolérance a été utilisée pour effectuer les analyses de tolérance par groupe de traitement.</p>
<p>Principaux amendements au protocole</p>	<p><u>Amendement 1 – le 2 juin 2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de 2 critères de non-inclusion : patients ayant été traités par biphosphonates ou denosumab (sauf si diagnostic d'ostéoporose) et hypersensibilité aux excipients des capsules de traitement. <p><u>Amendement 2 – le 14 décembre 2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Révision du nombre d'événements pour le critère de jugement principal (analyse lorsque 262 événements rPFS sont survenus et confirmés par lecture centralisée indépendante). Tous les critères secondaires sont évalués au moment de l'analyse principale (et considérés comme analyses finales sauf pour la survie globale) - Spécification de l'approche statistique de contrôle de l'inflation du risque α (en parallèle) pour les critères de jugement secondaires hiérarchisés : $\alpha = 0,04$ pour la survie globale et $\alpha = 0,01$ pour les autres critères hiérarchisés. Si les résultats de l'analyse intermédiaire de la survie globale sont significatifs, aucune autre analyse ne sera nécessaire et cette analyse sera considérée comme une analyse finale. - Une levée de l'aveugle peut être faite si le patient a eu une progression de la maladie et si l'investigateur juge la nécessité d'une levée de l'aveugle. <p><u>Amendement 3 – le 10 décembre 2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ajout de la phase d'extension en ouvert à la fin de l'étude en double aveugle. - Spécification de l'évaluation des symptômes urinaires (critère de jugement secondaire) <p>En France, un amendement du protocole a été effectué le 2 avril 2016 pour intégrer le diagnostic histologique de l'adénocarcinome de la prostate (critère d'inclusion).</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 1150 patients ont été randomisés dans l'étude (n = 574 dans le groupe enzalutamide + ADT et n = 576 dans le groupe placebo + ADT) entre le 9 mars 2016 et le 14 octobre 2018 (population ITT, cf. Figure 3).

Sur l'ensemble de ces patients, 1146 ont reçu au moins une dose d'enzalutamide + ADT (572 patients) ou de placebo + ADT (574 patients). L'analyse de tolérance a été effectuée sur cette population.

A la date du gel de la base de données (14 octobre 2018), 135 patients (23,5 %) du groupe enzalutamide et 242 patients (42,5 %) du groupe placebo ont arrêté le traitement. La principale raison d'arrêt du traitement a été la progression de la maladie, survenue chez environ un tiers des patients du groupe placebo (29,7 %, n = 171) et chez environ un patient sur 9 du groupe enzalutamide (11,3 %, n = 65).

²⁰ Cette analyse a été prévue en prenant en compte les résultats de l'étude LATITUDE (Fizazi et al, 2017), dans laquelle les courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale se sont chevauchées pendant les 6 premiers mois, puis se sont séparées.

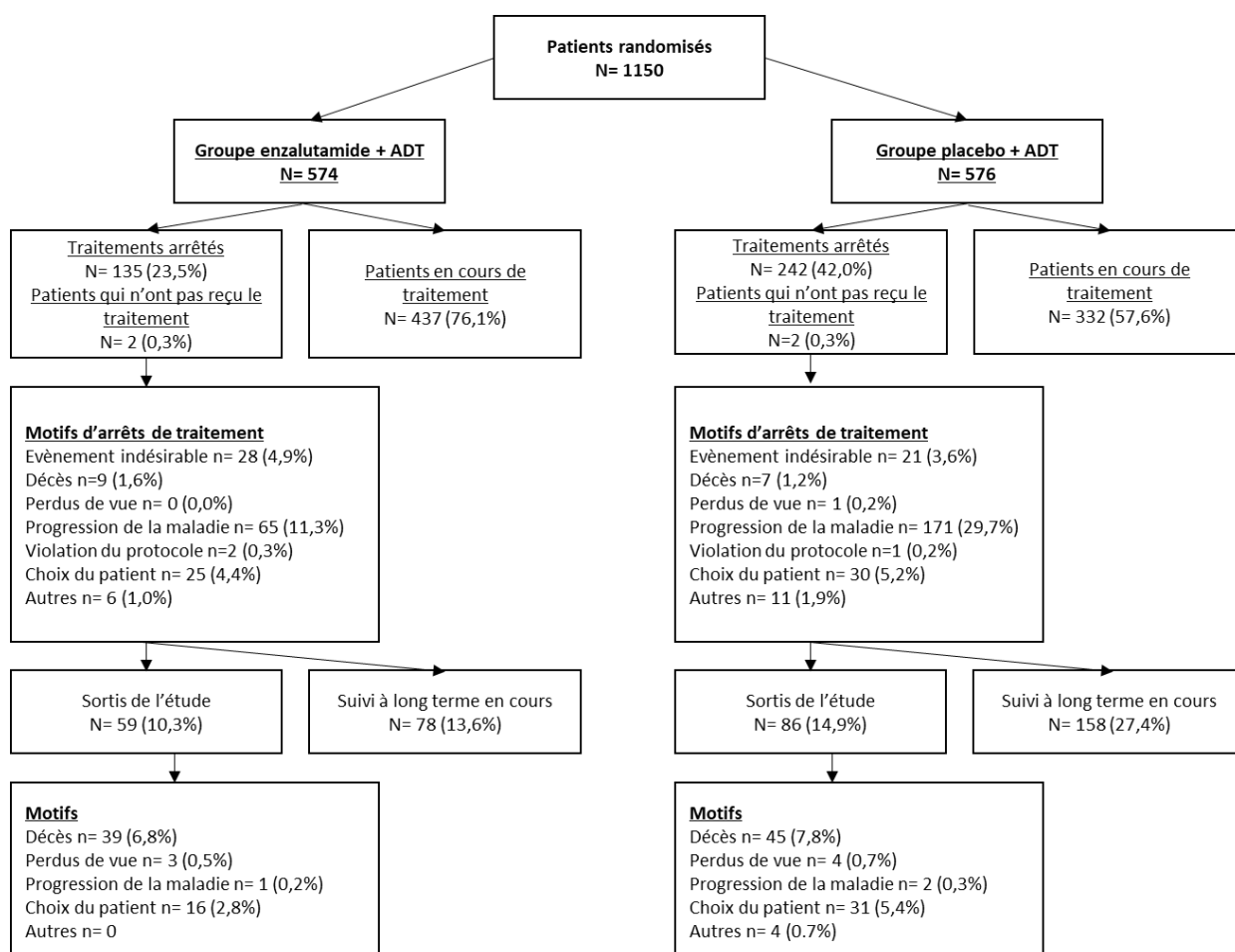


Figure 3 : Disposition des patients dans l'étude clinique ARCHES

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes (cf. Tableau 1).

L'âge médian des patients inclus était de 70 ans (intervalle : 42-92) et 29,5 % des patients étaient âgés d'au moins 75 ans.

Tous les patients inclus avaient un bon état général (ECOG 0 ou 1)²¹. Près de deux tiers (63,2 %) des patients avaient une maladie de haut volume et environ un tiers (36,8 %) une maladie de bas volume.

La majorité des patients avait une maladie métastatique d'emblée au primo-diagnostic (70,0 % dans le groupe enzalutamide + ADT et 63,4 % dans le groupe placebo + ADT).

Au total, 190 patients (16,5 %) ont bénéficié d'un traitement antérieur par radiothérapie et 385 patients (33,5 %) ont eu une intervention chirurgicale.

Deux tiers des patients (66 %) avaient un score de Gleason de 8 ou plus.

Environ un patient sur cinq avait été traité antérieurement par le docétaxel (17,9 %) et la majorité des patients (91,3 %) avait reçu un traitement par suppression androgénique.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

N (%), sauf si spécifié autrement	enzalutamide + ADT (N = 574)	Placebo + ADT (N = 576)	Total (N = 1150)
Catégories d'âge			
< 65 ans	148 (25,8)	152 (26,4)	300 (26,1)
65 à < 75 ans	256 (44,6)	255 (44,3)	511 (44,4)
≥ 75 ans	170 (29,6)	169 (29,3)	339 (29,5)

²¹ Etat général non renseigné pour un patient du groupe enzalutamide

N (%), sauf si spécifié autrement	enzalutamide + ADT (N = 574)	Placebo + ADT (N = 576)	Total (N = 1150)
Age			
Moyenne (ET)	69,5 (8,0)	69,5 (8,4)	69,5 (8,2)
Médiane (min - max)	70,0 (46 ; 92)	70,0 (42 ; 92)	70,0 (42, 92)
Score ECOG			
0	448 (78,0)	443 (76,9)	891 (77,5)
1	125 (21,8)	133 (23,1)	258 (22,4)
[PSA]_{sérique} ng/mL *			
n	572	574	1146
Moyenne (ET)	75,4 (356,4)	104,8 (834,5)	90,1 (641,9)
Médiane (Min-Max)	5,4 (0,0 ; 4823,5)	5,1 (0,0 ; 19000,0)	5,2 (0,0 ; 19000,0)
Score de Gleason au diagnostic initial			
< 8	171 (29,8)	187 (32,5)	358 (31,1)
≥ 8	386 (67,2)	373 (64,8)	759 (66,0)
Volume tumoral²²			
Faible	220 (38,3)	203 (35,2)	423 (36,8)
Haut	354 (61,7)	373 (64,8)	727 (63,2)
Traitement antérieur par docétaxel			
Absence	471 (82,1)	474 (82,3)	945 (82,2)
1 à 5 cycles	14 (2,4)	11 (1,9)	25 (2,2)
6 cycles	89 (15,5)	91 (15,8)	180 (15,7)
Traitement antérieur par ADT			
Absence	39 (6,8)	61 (10,6)	100 (8,7)
≤ 3 mois	414 (72,1)	394 (68,4)	808 (70,3)
> 3 mois	121 (21,1)	120 (20,8)	241 (21,0)
Non connu	0	1 (0,2)	1 (0,1)
Radiothérapie antérieure du cancer de la prostate			
Non	480 (83,6)	480 (83,3)	960 (83,5)
Oui	94 (16,4)	96 (16,7)	190 (16,5)
Chirurgie antérieure du cancer de la prostate			
Non	366 (63,8)	399 (69,3)	765 (66,5)
Oui	208 (36,2)	177 (30,7)	385 (33,5)
Antécédent d'orchidectomie bilatérale, n (%)	46 (8,0)	27 (4,7)	73 (6,3)
Ancienneté du cancer de la prostate (mois)			
n	572	575	1147
Moyenne (ET)	17,6 (37,5)	20,0 (41,4)	18,8 (39,5)
Médiane (Min-Max)	3,5 (0,3 ; 267,9)	3,4 (0,4 ; 259,1)	3,5 (0,3 ; 267,9)
Ancienneté de la maladie métastatique (mois)			
n	562	571	1133
Moyenne (ET)	3,4 (6,7)	3,8 (8,4)	3,6 (7,6)
Médiane (Min-Max)	2,1 (0,2 ; 82,8)	2,1 (0,0 ; 141,2)	2,1 (0,0 ; 141,2)
Métastases confirmées par lecture centralisée			
Oui	536 (93,4)	531 (92,2)	1067 (92,8)
Non	34 (5,9)	45 (7,8)	79 (6,9)
Non connu	4 (0,7)	0	4 (0,3)
Localisation des métastases par lecture centralisée			
Tissu osseux	268 (46,7)	245 (42,5)	513 (44,6)
Tissus mous	51 (8,9)	45 (7,8)	96 (8,3)
Tissus osseux et mous	217 (37,8)	241 (41,8)	458 (39,8)

* rappel : à l'inclusion dans l'étude, les patients pouvaient avoir récemment débuté l'ADT dans le cadre du mHSPC (voir critères de sélection) : ce fait explique les valeurs basses du taux médian de PSA au stade de la randomisation.

²² Les maladies à haut volume étaient définies comme la présence des métastases impliquant les viscères ou, en l'absence de lésions viscérales, au moins quatre lésions osseuses, dont au moins une dans une structure osseuse hors colonne vertébrale et os pelvien.

► Critères de jugement principal : survie sans progression radiologique (rPFS)

La médiane de survie sans progression radiologique n'était pas atteinte dans le groupe enzalutamide + ADT et a été de 19,0 mois dans le groupe placebo + ADT (HR= 0,39 ; IC_{95%} = [0,30 ; 0,50] ; p < 0,0001).

A la date d'analyse, avec un suivi médian de 14,4 mois (14 octobre 2018), 15,5 % des patients du groupe enzalutamide + ADT et 34,4 % des patients du groupe placebo + ADT avaient eu une progression radiologique ou étaient décédés.

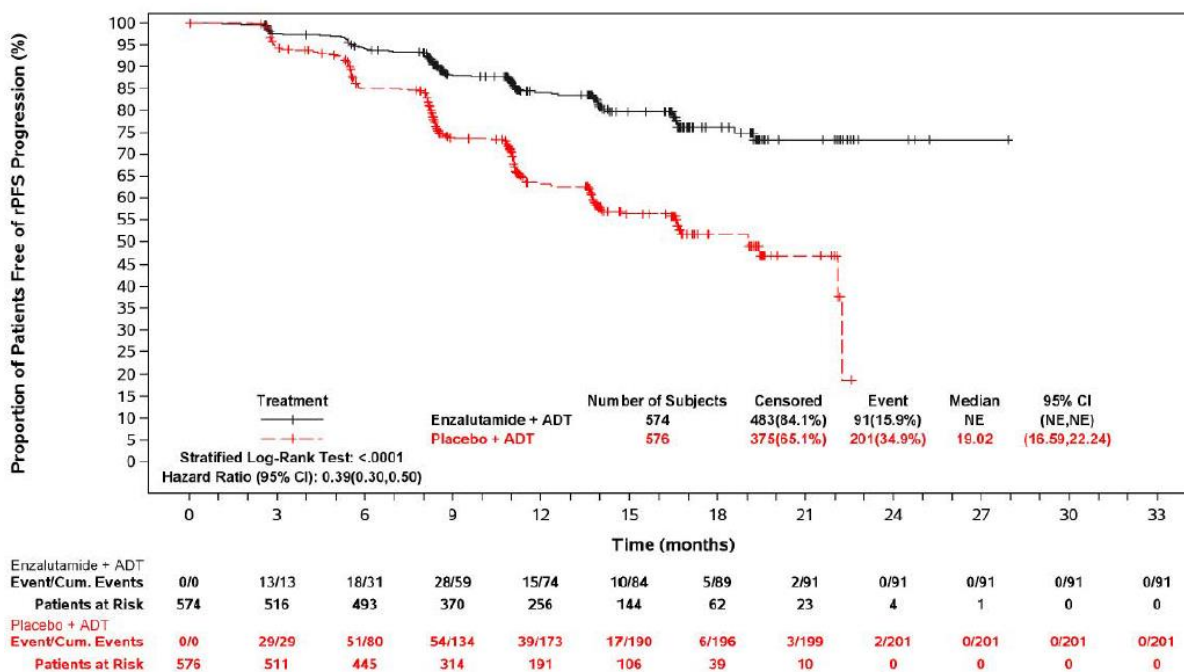


Figure 4 : Etude ARCHES - Courbes de Kaplan-Meier relatives à la rPFS (population ITT)

Analyse en sous-groupes

Des analyses exploratoires en sous-groupes sur le critère de jugement principal rPFS ont été réalisées en fonction de l'âge, la région géographique, statut de performance ECOG, score Gleason, localisation de la maladie, taux de PSA, volume de la maladie, traitement antérieur par docétaxel ou par orchectomie. Les résultats exploratoires sont présentés ci-dessous uniquement à titre d'information. (cf. Figure 5).

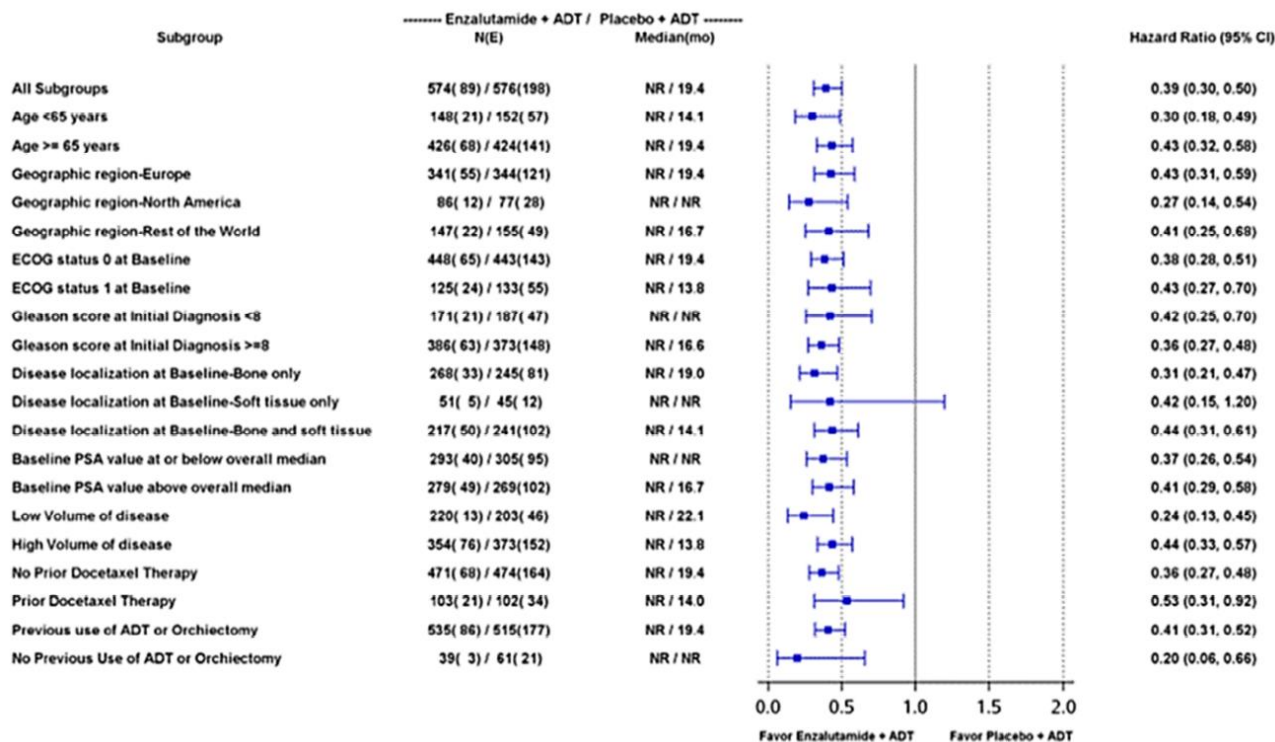


Figure 5 : Analyses en sous-groupes de la rPFS – Forest plot (population ITT) – Etude ARCHES

► Critères de jugement secondaires hiérarchisés

- Survie globale (OS) - analyse intermédiaire

L'analyse intermédiaire de la survie globale était prévue dans le protocole au moment de l'analyse finale de la survie sans progression radiologique.

La médiane de la survie globale n'a été atteinte pour aucun des deux groupes.

Un total de 84 décès était survenu : 39 décès (6,8 %) dans le groupe enzalutamide + ADT et 45 décès (7,8 %) dans le groupe placebo + ADT (cf. Figure 6), HR = 0,81 ; IC_{95%} = [0,53 ; 1,25] ; p = 0,3361 (NS).

L'analyse finale de la survie globale prévue dans le protocole n'est pas encore disponible.

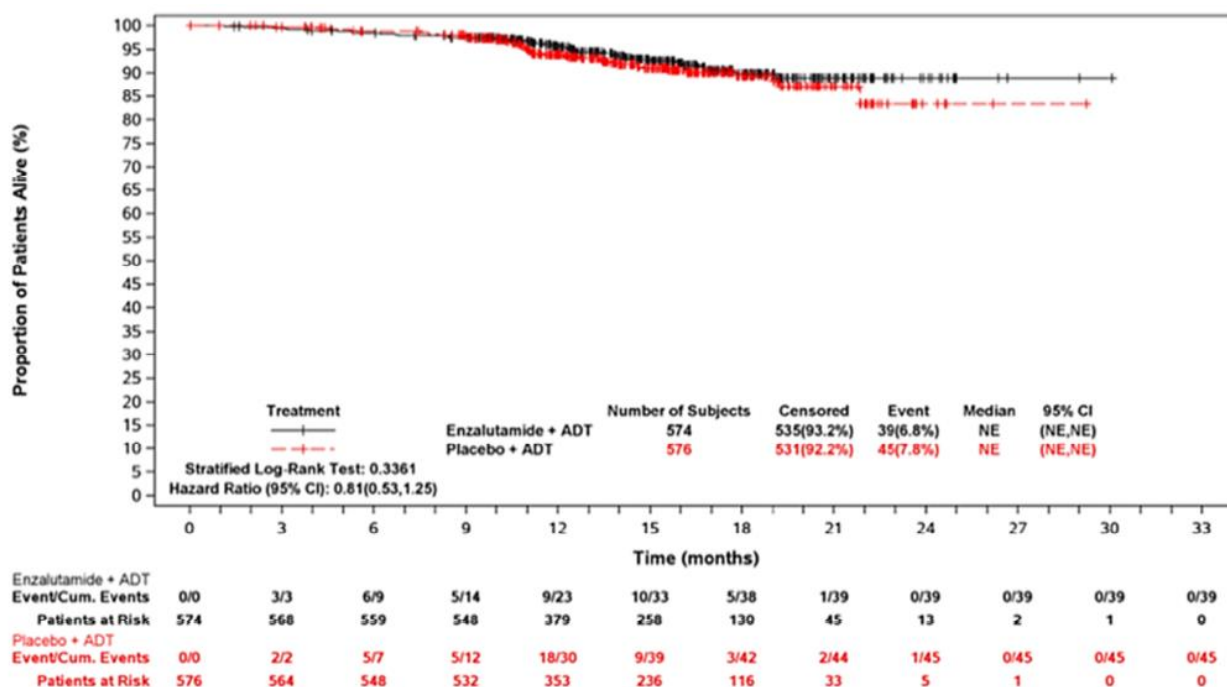


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier de l'analyse intermédiaire de survie globale (population ITT) – Etude ARCHES

Les autres critères secondaires sont hiérarchisés avec un schéma en parallèle et ne sont pas annulés par les résultats non significatifs de l'analyse intermédiaire de la survie globale (cf. figure 2 dans le paragraphe « méthodes d'analyse des résultats), dans l'ordre suivant ($\alpha = 0,01$ pour chaque critère) :

- **Délai jusqu'à progression du PSA (1^{er} critère hiérarchisé analysé en parallèle de l'OS)**

Le délai médian jusqu'à progression du PSA n'a été atteint pour aucun des deux groupes : 45 événements (7,8 % des patients) étaient survenus dans le groupe enzalutamide + ADT et 189 événements (32,8 % des patients) dans le groupe placebo + ADT, HR = 0,19 ; IC_{95%} = [0,13 ; 0,26] ; p < 0,0001).

- **Délai jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux**

Le délai médian jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux n'a pas été atteint dans aucun des deux groupes : 46 patients (8,0 %) du groupe enzalutamide + ADT et 133 patients (23,1 %) du groupe placebo + ADT ont débuté un nouveau traitement anticancéreux. Le HR a été en faveur du groupe enzalutamide + ADT (HR = 0,28 ; IC_{95%} = [0,20 ; 0,40] ; p < 0,0001)

- **Pourcentages de patients avec un PSA indétectable**

Le pourcentage des patients ayant un PSA détectable à l'inclusion ($\geq 0,2$ ng/mL) devenu indétectable ($< 0,2$ ng/mL) au cours du traitement était de : 68,1% (n = 348/511) dans le groupe enzalutamide + ADT et de 17,6 % (89/506) dans le groupe placebo + ADT, soit une différence absolue de 50,5 % entre les deux groupes (p < 0,0001).

- **Pourcentage de réponse objective (ORR) évaluée par lecture centralisée indépendante**

L'ORR évalué par une lecture centralisée indépendante était de 83,1 % (n = 147/177) chez les patients du groupe enzalutamide + ADT et de 63,7 % (n = 116/182) chez les patients du groupe placebo + ADT, soit une différence absolue de 19,3 % (IC_{95%} = [10,4 ; 28,2] ; p < 0,0001) (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentage de réponse objective (ORR) évalué par lecture centralisée indépendante (population ITT)

	ENZ + ADT (N = 574)	Placebo + ADT (N = 576)
--	------------------------	----------------------------

Patients avec une maladie mesurable à l'inclusion (selon les critères RECIST 1.1)		
n	177	182
Catégories, n (%)		
Réponse complète (RC)	65 (36,7)	42 (23,1)
Réponse partielle (RP)	82 (46,3)	74 (40,7)
Maladie stable	17 (9,6)	43 (23,6)
Progression de la maladie	7 (4,0)	9 (4,9)
Non applicable	1 (0,6)	5 (2,7)
Non évaluable	5 (2,8)	9 (4,9)
Pourcentage de réponse objective (ORR) mesurée sous traitement *		
n/N	147/177	116/182
% (IC95%)	83,1 (76,7 ; 88,3)	63,7 (56,3 ; 70,7)
Δ% (IC95%)	19,3 (10,4 ; 28,2)	
p-value	< 0,0001	

* taux de réponse objective : cumul des taux de réponse partielle et de réponse complète

- Temps jusqu'à détérioration des signes urinaires via le score QLQ-PR25

Il s'agit du temps entre la randomisation et la date de 1^{ère} détérioration des symptômes urinaires définie par une augmentation du score modifié PRURI²³ ≥ 50 % par rapport à l'inclusion, du questionnaire patient QLQ-PR25²⁴.

Le délai médian jusqu'à la dégradation des symptômes urinaires n'a pas été atteint dans le groupe enzalutamide + ADT et était de 16,8 mois dans le groupe placebo + enzalutamide : 32,1 % des patients du groupe enzalutamide + ADT et 34,9 % des patients du groupe placebo + ADT ont rapporté une détérioration des symptômes urinaires.

Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes sur ce score HR = 0,88 ; IC_{95%} = [0,72 ; 1,08], NS.

► Autres critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses

En l'absence de méthode de gestion de l'inflation du risque α liée à la multiplicité des tests, les résultats sur ces critères ne sont présentés qu'à titre indicatif, ils sont purement exploratoires :

- Délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique

Au total, 5,4 % des patients du groupe enzalutamide + ADT et 9,7 % des patients du groupe placebo + ADT ont eu un événement osseux symptomatique. Le délai médian jusqu'au premier événement osseux symptomatique n'a été atteint pour aucun des deux groupes.

- Délai jusqu'à la résistance à la castration

Au total, 15,7 % des patients du groupe enzalutamide + ADT et 44,6 % des patients du groupe placebo + ADT ont développé une résistance à la castration²⁵. Le délai médian jusqu'à la résistance à la castration n'a pas été atteint dans le groupe enzalutamide + ADT et a été de 13,9 mois dans le groupe placebo + ADT.

7.1.2 Etude ENZAMET

²³ Le score mPRURI est un score modifié du questionnaire QLQ-PR25 (3 items retenus sur 9), qui définit la fréquence et l'urgence des symptômes urinaires. Plus le score est élevé, plus les symptômes sont importants.

²⁴ Le questionnaire QLQ-PR25 évalue 25 items relatifs à la qualité de vie chez les patients atteints de cancer de la prostate, notamment : les symptômes urinaires (PRURI), les symptômes intestinaux, les symptômes liés au traitement du cancer ainsi que l'activité et la fonction sexuelles. Chaque item est quantifié de 1 à 4. Pour les items fonctionnels (activité/ fonction sexuelle et statut global de qualité de vie), plus le score est élevé, meilleur est le niveau de fonctionnement. Pour les items symptomatiques (symptômes intestinaux, urinaires, liés au traitement), plus le score est élevé, plus les symptômes sont importants.

²⁵ définie comme : progression radiologique, progression biologique de la maladie, ou premier événement osseux symptomatique

Référence	Etude ENZAMET ²⁶
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02446405
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal était de démontrer l'efficacité de l'enzalutamide en association à l'ADT par rapport au blocage androgénique complet associant anti-androgène non stéroïdien (AANS) + un traitement par suppression androgénique (ADT), en termes de survie globale (OS).
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en ouvert, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association enzalutamide + ADT versus un blocage androgénique complet associant anti-androgène non stéroïdien (AANS) + ADT, chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC).
Date et durée de l'étude	<p>Rapport d'analyse intermédiaire prévue au protocole <u>Début de l'étude (1^{er} consentement patient signé)</u> : 31 mars 2014 <u>Date de fin de la randomisation</u> : 24 mars 2017 <u>Date d'analyse des données</u> : 28 février 2019 <u>Durée de l'étude</u> : le traitement était poursuivi aussi longtemps que les patients toléraient le traitement de l'étude et jusqu'à ce que la progression clinique de la maladie soit documentée.</p> <p>Etude clinique multicentrique internationale impliquant 79 sites investigateurs dans 6 pays : Australie, Nouvelle-Zélande, Canada, Irlande, Royaume-Uni et États-Unis.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes âgés de 18 ans ou plus ayant un adénocarcinome de la prostate métastatique défini par : <ul style="list-style-type: none"> - un diagnostic histologique ou cytologique sur biopsie d'une lésion métastatique, OU - un diagnostic histologique sur biopsie guidée par échographie transrectale, pièce de prostatectomie totale ou copeau de résection transurétrale de la prostate et une maladie métastatique cohérente avec un cancer de la prostate, OU - une maladie métastatique typique d'un cancer de la prostate (lésions osseuses, ganglionnaires pelviennes ou para-aortiques) ET un taux sérique de PSA en progression et supérieur à 20 ng/mL - Score ECOG 0 à 2. Les patients avec un score ECOG 2 ne pouvaient être inclus que si ce score était imputable au cancer métastatique de la prostate.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la prostate avec composantes histologiques importantes à type sarcomatoïde, fusiforme ou neuroendocrine ; - Antécédent de : <ul style="list-style-type: none"> - Convulsions ou toutes conditions prédisposant aux convulsions, - Perte de conscience ou accident ischémique transitoire dans les 12 mois précédant la randomisation, ou maladie cardiovasculaire importante au cours des 3 derniers mois ; - Espérance de vie < 12 mois ; - Antécédent d'un autre cancer dans les 5 ans précédant la randomisation, à l'exception d'un carcinome cutané non-mélanome ou d'un carcinome urothélial de vessie n'envahissant pas le muscle et traité de manière adéquate ; - Traitement préalable par ADT dans le cadre du cancer de la prostate, à l'exception de : <ul style="list-style-type: none"> - Un traitement débuté dans le cadre du mHSPC moins de 12 semaines avant la randomisation avec un PSA stable ou en baisse. - Un traitement adjuvant antérieur, terminé plus de 12 mois avant la randomisation et d'une durée totale n'ayant pas dépassé 24 mois. - Chimiothérapie cytotoxique antérieure pour un cancer de la prostate, à l'exception d'une chimiothérapie par docétaxel en traitement du mHSPC sous réserve que le patient ait reçu au plus 2 cycles de docétaxel au moment de la randomisation.

²⁶ Ian D. Davis, Andrew J. Martin, et al. "Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer." New England Journal of Medicine 2019;381:121-31.

<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les patients ont été randomisés dans 2 groupes de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enzalutamide + ADT (analogue LHRH ou orchidectomie bilatérale préalable), - AANS (bicalutamide/nilutamide/flutamide) + ADT (analogue LHRH ou orchidectomie bilatérale préalable). <p>Les patients pouvaient être traités par docétaxel (75 mg/m², 6 cycles maximum), à condition que ce traitement ait été prévu avant la randomisation et que les patients n'aient pas reçu plus de 2 cycles avant la randomisation.</p> <p>Les patients ont été randomisés dans les deux groupes selon un ratio 1 : 1. Les critères de stratification de la randomisation étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> o volume tumoral (haut ou faible). La maladie métastatique de haut volume était définie par au moins l'un des deux critères suivants de l'étude clinique CHARTED²⁷: <ul style="list-style-type: none"> - présence d'au moins quatre métastases osseuses (et au moins une métastase hors colonne vertébrale et pelvis), et/ou - présence d'au moins une métastase viscérale (par exemple, poumon, foie). o site investigateur ; o traitement concomitant (oui/non) par médicaments inhibiteurs de la résorption osseuse à des doses indiquées pour retarder la survenue d'événements osseux liés à la maladie (denosumab, acide zolédronique, ou autres). <u>La stratification ne prenait pas en compte ces traitements si utilisés à une posologie correspondant à un traitement anti-ostéoporotique.</u> o Score de comorbidités ACE-27 (0-1 vs 2-3) ; o Traitement concomitant planifié par docétaxel (oui/non). <p>L'évaluation médicale des patients était réalisée à l'inclusion, à J29, à la semaine 12, puis toutes les 12 semaines jusqu'à progression clinique documentée de la maladie. Les événements indésirables étaient recueillis au cours de la période de traitement, puis à la consultation de suivi de tolérance, 30 à 42 jours après l'arrêt du traitement de l'étude.</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (1 : 1) pour recevoir :</p> <p>Groupe enzalutamide : enzalutamide + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enzalutamide, 160 mg par jour (4 capsules de 40 mg), par voie orale, en une seule prise. - En association à un traitement par suppression androgénique (analogue de la LH-RH) pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale, dans le cadre de leur AMM. <p>Groupe contrôle : AANS (bicalutamide/nilutamide/flutamide) + ADT</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bicalutamide 50 mg par jour, nilutamide 150 mg par jour ou flutamide 250 mg trois fois par jour. - En association à un traitement par suppression androgénique (analogue de la LH-RH) pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale, dans le cadre de leur AMM. <p>Le traitement de l'étude devait être maintenu jusqu'à progression de la maladie ou toxicité intolérable du traitement.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie globale (OS) : définie comme le temps entre la randomisation et le décès, toutes causes confondues. Il s'agit d'une analyse sur la population ITT.</p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Les critères de jugement secondaires non hiérarchisés (exploratoires) étaient :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression du PSA (PSA-PFS) : définie comme le temps entre la randomisation selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o progression du PSA selon les critères PCWG2²⁸ (augmentation relative ≥ 25 % et ≥ 2 ng/mL au-dessus du nadir), ou o progression clinique de la maladie ou décès (toutes causes) si préalables à la progression du PSA.

²⁷ Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737-46.

²⁸ Prostate Cancer Working Group 2

	<ul style="list-style-type: none"> - Survie sans progression clinique (PFS clinique) : définie comme le temps entre la randomisation et le premier signe de progression clinique, selon les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> o Progression radiologique (critères PCWG2 pour les lésions osseuses et critères RECIST 1.1 pour les lésions des tissus mous) ; o Progression symptomatique attribuable à la progression du cancer ; o Instauration d'un nouveau traitement anticancéreux ; - Questionnaire EORTC QLQ-30 : questionnaire validé pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer. - Questionnaire EORTC QLQ-PR25 : module spécifiquement développé pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate. - Questionnaire générique de qualité de vie EQ-5D-5L
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La détermination du nombre de sujets a été basée sur le critère de jugement principal la survie globale (OS). Pour l'OS, en considérant un risque α bilatéral de 0,05, l'obtention de 470 décès permettrait de détecter une réduction de 25 %²⁹ du risque de décès (HR = 0,75) avec une puissance de 80 %. Le pourcentage de survie à 3 ans est supposé être de 65 % dans le groupe contrôle sur la base de deux études^{30,31}.</p> <p>Selon ces hypothèses, la taille de l'échantillon a été estimée à <u>environ 1100 patients.</u></p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Analyses d'efficacité La méthode Kaplan-Meier a été utilisée pour la représentation des courbes de survie. L'analyse du critère de jugement principal (OS) était réalisée par test de log-rank non ajusté. Les HR ont été estimés à partir d'un modèle de Cox non stratifié.</p> <p>La méthode de Lan et Demets O'Brien-Fleming [Lan and DeMets, 1983] a été utilisée pour pallier l'inflation du risque alpha liée aux 3 analyses intermédiaires de la survie globale, à 50 %, 67 % et 80 % du nombre des décès nécessaires à l'analyse finale du critère principal. Le risque α ajusté pour la première analyse intermédiaire était de 0,003.</p> <p>Analyses en sous-groupes Les analyses en sous-groupes suivantes étaient pré-spécifiées au protocole de l'étude pour la survie globale, la PSA-PFS et la PFS clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Score de Gleason au diagnostic initial (≤ 7 vs. 8-10) ; - Age à l'inclusion (<70 ans vs. ≥ 70 ans) ; - Score de performance ECOG à l'inclusion (0 vs. 1-2) ; - Métastases viscérales (pulmonaires, hépatiques, ou autres organes) (oui vs. non) ; - Volume de la maladie (faible vs. haut) - Traitement concomitant par docétaxel prévu à l'instauration du traitement de l'étude (oui vs. non) ; - Traitement par médicaments anti-résorptifs osseux (oui vs. non) ; - Score de comorbidités ACE-27 (0-1 vs. 2-3) ; - Traitement local préalable (radiothérapie, chirurgie, ou autre) (oui vs. non) - Région géographique (Australie ou Nouvelle-Zélande vs. Amérique du nord vs. Irlande ou Royaume-Uni). <p>Le risque d'inflation du risque de première espèce α lié aux analyses en sous-groupes de la survie globale a été contrôlé par la méthode statistique de Benjamini – Hochberg (méthode d'ajustement de p-value).</p> <p>Analyses de tolérance Analyses statistiques descriptives.</p>

²⁹ Cette réduction de risque de 25 % a été jugée cliniquement plausible à la lumière des résultats de l'étude AFFIRM [Scher et al, 2012] et l'étude PREVAIL [Beer et al, 2014].

³⁰ Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-1197.

³¹ Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371:424-433.

Principaux amendements au protocole

Amendements 1 – le 7 novembre 2014

- Ajout dans les traitements concomitants que les patients pouvaient être traités par docétaxel (75 mg/m², 6 cycles maximum), à condition que ce traitement ait été prévu avant la randomisation et que les patients n'aient pas reçu plus de 2 cycles avant la randomisation.
- Ajout du critère de stratification relatif au traitement concomitant planifié par docétaxel (oui/non).
- Clarification des analyses intermédiaires

Amendements 2 – le 1 mars 2018

- adaptation de la dose d'enzalutamide après la survenue d'événements indésirables chroniques de grade 2 (à 120 mg/j)
- ajout des analyses en sous-groupes pour le critère de jugement primaire et les critères secondaires (région géographique, volume de la maladie, traitement concomitant par docétaxel)
- ajout de la première analyse intermédiaire de l'OS (à 50 % de décès³² requis (n = 470)) et de l'analyse intermédiaire à 80 % de décès requis.

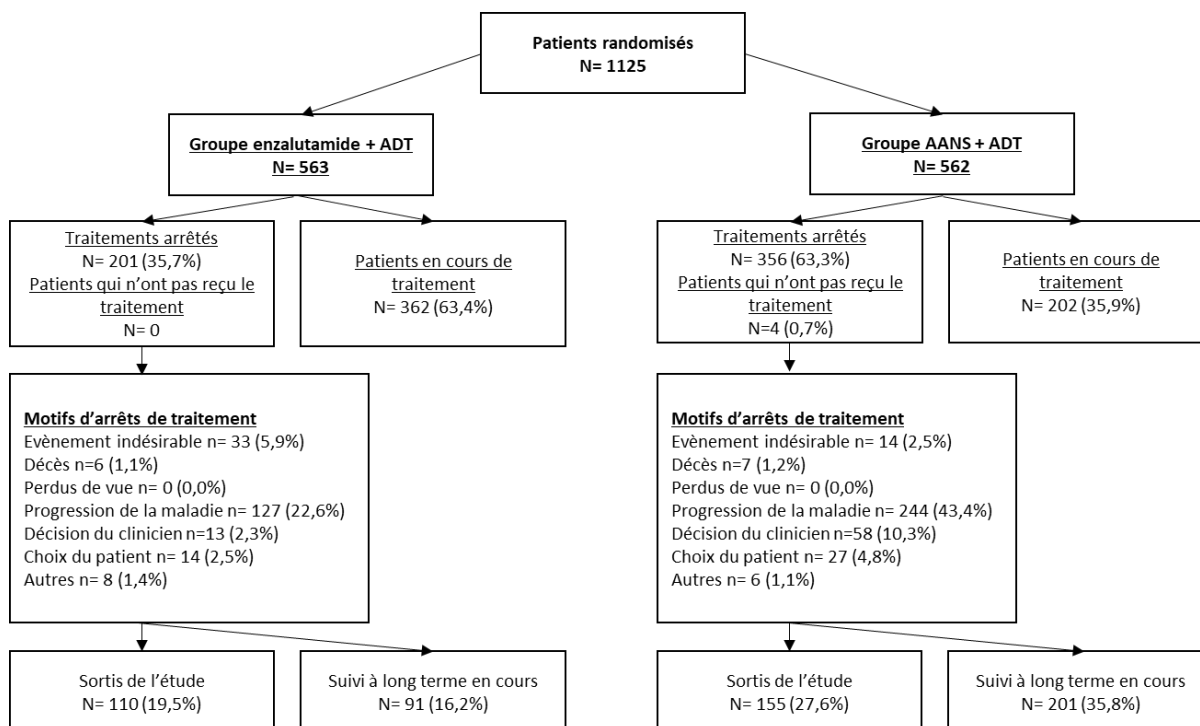
Résultats

Effectifs

Au total, 1125 patients ont été randomisés dans l'étude (n = 563 patients dans le groupe enzalutamide + ADT et n = 562 dans le groupe contrôle (AANS + ADT)) entre le 31 mars 2014 et le 24 mars 2017 (cf. Figure 7).

Sur l'ensemble de ces patients, 1121 patients ont reçu au moins une dose d'enzalutamide +ADT (n = 563) ou d'AANS + ADT (n = 558). L'analyse de tolérance a été effectuée chez ces patients.

A la date du gel de la base de données (28 février 2019), 201 patients (35,7 %) du groupe enzalutamide + ADT et 356 patients (63,3 %) du groupe contrôle (AANS+ADT) ont arrêté le traitement. La principale raison d'arrêt du traitement a été la progression de la maladie, survenue chez environ un patient sur cinq du groupe enzalutamide (n = 127, 22,6 %) et chez environ deux patients sur cinq du groupe contrôle (n = 244, 43,4 %).



³² Cet amendement a été fait après la connaissance des résultats sur l'OS dans l'étude d'abiratéronne (Fizazi et al. 2017, James ND et al. 2017).

Figure 7 : Disposition des patients dans l'étude clinique ENZAMET

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes (cf. Tableau 3).

L'âge médian des patients inclus était de 69 ans (intervalle : 40-95).

La majorité des patients avait un bon état général (ECOG 0 ou 1). Environ la moitié des patients (47,7 %) avait une maladie de haut volume.

Plus de la moitié des patients avait une maladie métastatique d'emblée au diagnostic initial (60,6 %).

Au total, 213 patients (18,9 %) ont eu un traitement antérieur par radiothérapie et 250 patients (22,2 %) ont eu une prostatectomie totale.

Environ la moitié des patients avait un score de Gleason de 8 ou plus (58,3 %).

Un traitement concomitant par docétaxel était prévu chez 45,1 % des patients du groupe enzalutamide et chez 44,3 % des patients du groupe contrôle.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

	Enzalutamide + ADT (N= 563)	AANS + ADT (N=562)	Total (N= 1125)
Age, années			
Moyenne (ET)	68,4 (8,1)	68,3 (8,3)	68,3 (8,2)
Médiane (min - max)	69,0 (47 - 90)	68,0 (40 - 95)	69,0 (40 - 95)
Région d'origine, n (%)			
Europe	102 (18,1%)	93 (16,5%)	195 (17,3%)
Australie/N.-Zélande	344 (61,1%)	340 (60,5%)	684 (60,8%)
Amérique du Nord	117 (20,8%)	129 (23,0%)	246 (21,9%)
Score ECOG			
0	405 (71,9%)	405 (72,1%)	810 (72,0%)
1	150 (26,6%)	151 (26,9%)	301 (26,8%)
2	8 (1,4%)	6 (1,1%)	14 (1,2%)
Score de comorbidité ACE-27			
0 à 1	422 (75,0%)	419 (74,6%)	841 (74,8%)
2 à 3	141 (25,0%)	143 (25,4%)	284 (25,2%)
[PSA]^{sérique} ng/mL			
Moyenne (ET)	61,9 (265,3)	90,5 (815,8)	76,2 (606,2)
Médiane (Min-Max)	8,0 (0,0 - 3592,0)	8,1 (0,02 ;18380,0)	8,1 (0,0 - 18380,0)
Score de Gleason au diagnostic initial			
< 8	152 (27,0%)	163 (29,0%)	315 (28,0%)
≥ 8	335 (59,5%)	321 (57,1%)	656 (58,3%)
Non connu ou manquant	76 (13,5%)	78 (13,9%)	154 (13,7%)
Stade métastatique au diagnostic initial			
M0 / Mx	182 (32,3%)	184 (32,7%)	366 (32,5%)
M1	335 (59,5%)	347 (61,7%)	682 (60,6%)
Non connu ou manquant	46 (8,2%)	31 (5,5%)	77 (6,8%)
Volume tumoral à l'inclusion			
Faible volume	291 (51,7%)	297 (52,8%)	588 (52,3%)
Haut volume	272 (48,3%)	265 (47,2%)	537 (47,7%)
Métastases viscérales			
Non	501 (89,0%)	495 (88,1%)	996 (88,5%)
Oui	62 (11,0%)	67 (11,9%)	129 (11,5%)
Localisation des métastases à l'inclusion			
Os	449 (79,8%)	459 (81,7%)	908 (80,7%)
Poumons	55 (9,8%)	48 (8,5%)	103 (9,2%)
Plèvre	3 (0,5%)	5 (0,9%)	8 (0,7%)
Foie	13 (2,3%)	11 (2,0%)	24 (2,1%)
Surrénale	1 (0,2%)	6 (1,1%)	7 (0,6%)

Autres	19	(3,4%)	18	(3,2%)	37	(3,3%)
Traitement par docétaxel prévu						
Non	309	(54,9%)	313	(55,7%)	622	(55,3%)
Oui	254	(45,1%)	249	(44,3%)	503	(44,7%)
Docétaxel débuté (≤2 cycles) en date de la randomisation						
Non	426	(75,7%)	436	(77,6%)	862	(76,6%)
Oui	95	(16,9%)	83	(14,8%)	178	(15,8%)
Manquant	42	(7,5%)	43	(7,7%)	85	(7,6%)
Traitement par anti-résorptifs osseux*						
Non	508	(90,2%)	504	(89,7%)	1012	(90,0%)
Oui	55	(9,8%)	58	(10,3%)	113	(10,0%)
ADT adjuvant antérieur						
Non	505	(89,7%)	522	(92,9%)	1027	(91,3%)
Oui	58	(10,3%)	40	(7,1%)	98	(8,7%)
Analogue LHRH** débuté pour mHSPC ≤12 sem. avant la randomisation						
Non	152	(27,0%)	144	(25,6%)	296	(26,3%)
Oui	411	(73,0%)	418	(74,4%)	829	(73,7%)
AANS débuté pour mHSPC ≤12 sem. avant la randomisation						
Non	278	(49,4%)	246	(43,8%)	524	(46,6%)
Oui	285	(50,6%)	316	(56,2%)	601	(53,4%)
Traitement antérieur à visée curative						
Prostatectomie totale	128	(22,7%)	122	(21,7%)	250	(22,2%)
Radiothérapie prostatique/ pelvienne	113	(20,1%)	110	(17,8%)	213	(18,9%)

* anti-résorptifs osseux autorisés à des posologies correspondant à un traitement anti-ostéoporotique

** Agoniste/antagoniste de la LHRH

► Critère de jugement principal : survie globale (OS)

Il s'agit des résultats de la première analyse intermédiaire de la survie globale (50 % des décès : n = 245/470, $\alpha = 0,003$). Cette analyse intermédiaire a fait l'objet d'un amendement du protocole.

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

Lors de la première analyse intermédiaire à l'issue d'un suivi médian de 33,8 mois (28 février 2019), un total de 245 décès étaient survenus : 102 décès (18,1 %) dans le groupe enzalutamide et 143 décès (25,4 %) dans le groupe contrôle (AANS + ADT).

L'analyse intermédiaire de l'OS a montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes (HR = 0,67 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,86] ; p = 0,002).

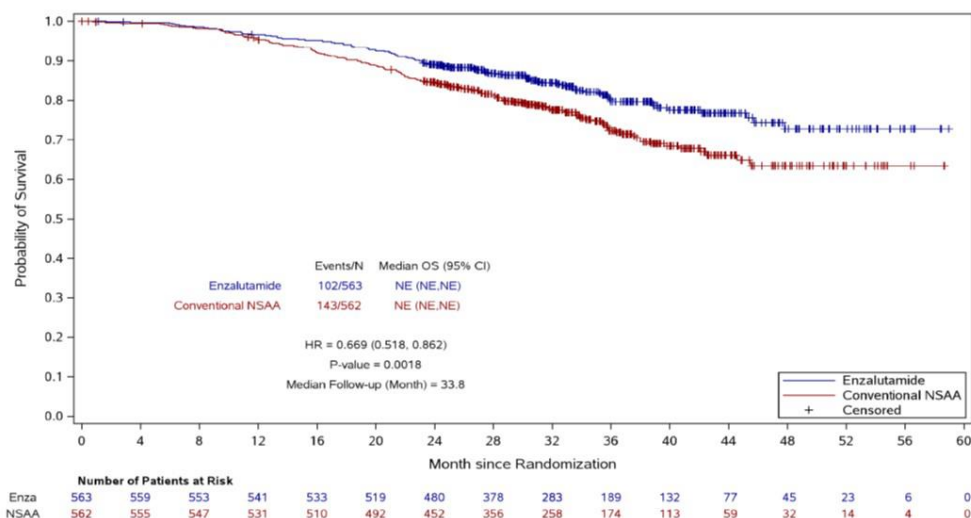


Figure 8 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale (OS) (population ITT) – Etude ENZAMET

Des analyses en sous-groupes, prévues dans le protocole, ont été réalisées notamment sur l'âge, traitement par docétaxel, score Gleason, le statut de performance ECOG, le volume de la maladie, score de comorbidité ACE-27 et traitement par anti-résorptifs osseux (cf. Figure 9).

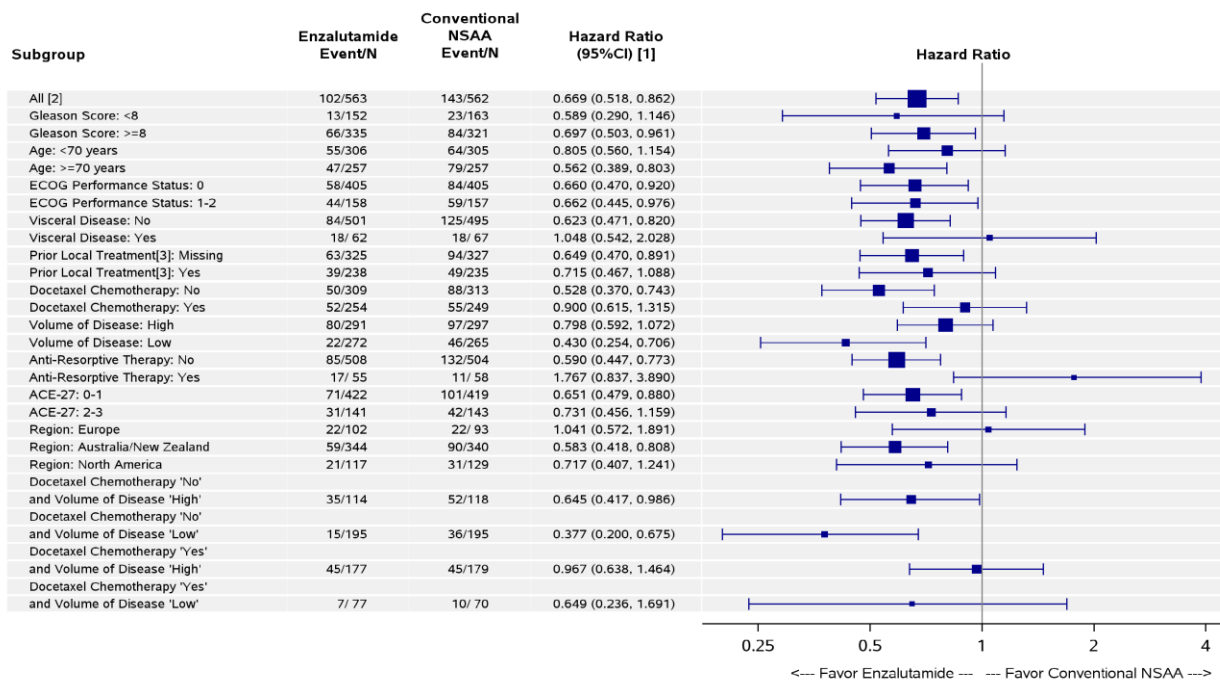


Figure 9 : Forest Plot de l'analyse de la survie globale en sous-groupes (étude ENZAMET)

► Critères de jugement secondaires

Les analyses des critères de jugements secondaires « survie sans progression du PSA » et « survie sans progression clinique » sont exploratoires (aucun contrôle de l'inflation du risque α). Il a été suggéré les points suivants :

- HR = 0,39 (IC₉₅ % = [0,33 ; 0,47]) pour la survie sans progression du PSA
- HR = 0,40 (IC₉₅ % = [0,33 ; 0,49]) pour la survie sans progression clinique.

07.2 Qualité de vie

L'évaluation du score QLQ-PR25 (critère secondaire hiérarchisé) n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre XTANDI (enzalutamide) et le placebo dans l'étude ARCHES, ce qui ne permet pas de tirer de conclusion sur ce critère. Par ailleurs, dans la mesure où l'étude ENZAMET était réalisée en ouvert et que l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut donc être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie dans ce contexte.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Etude ARCHES

La survenue des événements indésirables (EI) de grade 3 ou 4 a été comparable dans les deux groupes (23,6 % des patients du groupe enzalutamide + ADT (n = 135) et 24,7 % des patients du groupe contrôle : placebo + ADT, n = 142).

Les EI les plus fréquents (rapportés par au moins 10% des patients d'un des deux groupes) ont été : les bouffées de chaleur (27,1 % dans le groupe enzalutamide + ADT et 22,3 % dans le groupe

placebo + ADT), la fatigue (19,6 % dans le groupe enzalutamide + ADT et 15,3 % dans le groupe placebo + ADT), les arthralgies (12,2 % dans le groupe enzalutamide + ADT et 10,6 % dans le groupe placebo + ADT), et les douleurs dorsales (7,5 % dans le groupe enzalutamide + ADT et 10,8 % dans le groupe placebo + ADT).

La fréquence des événements indésirables graves a été de 18,2 % dans le groupe enzalutamide et de 19,5 % dans le groupe contrôle.

Les événements indésirables d'issue fatale ont été rapportés chez 14 patients (2,4 %) du groupe enzalutamide et chez 10 patients (1,7 %) du groupe contrôle. Aucun décès n'a été lié au traitement par enzalutamide selon l'investigateur.

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement après la survenue d'événements indésirables a été comparable dans les deux groupes (7,2 % dans le groupe enzalutamide et 5,2 % dans le groupe contrôle).

Parmi les EI d'intérêt particulier, ont été répertoriés notamment les événements musculosquelettiques (26,4% du groupe enzalutamide *versus* 27,7 % du groupe contrôle), fatigue (24,1 % *versus* 19,5 %), hypertension (8,6 % *versus* 6,3 %) et fractures (6,5 % *versus* 4,2 %). Une cardiopathie ischémique a été rapportée chez 1,7 % des patients du groupe enzalutamide *versus* 1,4 % du groupe placebo et d'autres événements cardiovasculaires ont été rapportés chez 2,3 % *versus* 1,6 %.

7.3.1.2 Etude ENZAMET

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont survenus chez 57 % des patients (n = 320 du groupe enzalutamide + ADT et chez 42,5 % des patients (n = 237) du groupe contrôle (bicalutamide/nilotamide/flutamide + ADT).

Les principaux événements indésirables de grade 3 ou 4 ont été : neutropénie fébrile (6,4 % dans le groupe enzalutamide vs 5,7 % dans le groupe contrôle), hypertension artérielle (7,6 % dans le groupe enzalutamide vs 4,5 % dans le groupe contrôle), diminution du taux des neutrophiles (5,5 % dans le groupe enzalutamide vs 2,9 % dans le groupe contrôle), syncope (3,7 % dans le groupe enzalutamide vs 1,1 % dans le groupe contrôle) et fatigue (5,5 % dans le groupe enzalutamide vs 0,7 % dans le groupe contrôle).

La fréquence des événements indésirables graves a été de 41,7 % dans le groupe enzalutamide et de 33,9 % dans le groupe contrôle. Les événements indésirables graves d'issue fatale ont été rapportés chez 8 patients (1,4 %) du groupe enzalutamide et chez 13 patients (2,3%) du groupe contrôle. Aucun décès n'a été lié au traitement selon l'investigateur.

Des événements indésirables graves liés au traitement ont été rapportés chez 3 % du groupe enzalutamide et 0,4 % du groupe contrôle (notamment la survenue de crises d'épilepsie chez 5 patients du groupe enzalutamide et chez aucun patient du groupe contrôle).

Le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement après la survenue d'événements indésirables graves a été comparable dans les deux groupes (10,8 % dans le groupe enzalutamide et 9 % dans le groupe contrôle).

Il est à noter qu'une neuropathie sensorielle périphérique de grades ≥ 3 est survenue chez 4 patients du groupe enzalutamide dont 3 patients traités par docétaxel, et chez un patient du groupe contrôle traité par docétaxel.

Parmi les EI d'intérêt particulier, ont été répertoriés notamment les neutropénies (12 % dans le groupe enzalutamide vs 8 % dans le groupe contrôle), hypertension (7,8 % vs 4,5 %), fatigue (5,5 % vs 0,7 %), perte de conscience (4,4 % vs 2 %) et convulsion (1,1 % vs 0).

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Depuis la dernière évaluation de la CT³³ de XTANDI (enzalutamide), aucune modification du PGR n'a été effectuée.

³³ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence relatif à la demande d'extension d'indication de

Le résumé des risques du PGR de XTANDI (enzalutamide) (version 15, 1 septembre 2020) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- convulsions- chute- fracture non pathologique- cardiopathie ischémique
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

7.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni des données de tolérance issues du PSUR couvrant la période du 31/08/2017 au 30/08/2020 (PSUR 7).

L'exposition totale à XTANDI (enzalutamide) post-commercialisation dans le monde a été estimée à 485 258 patients-années toutes indications confondues.

Au cours de la période du PSUR, un signal a été détecté concernant la survenue de réactions cutanées sévères. Après analyse de ce signal, les réactions cutanées sévères ont été ajoutées à la rubrique 4.8 du CCDS (Company Core Data Sheet).

7.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité »

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, l'hypertension, les fractures et la chute. Les autres effets indésirables importants comprennent les troubles cognitifs et la neutropénie. Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide. De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (voir rubrique 4.4 du RCP).

[...]

Description d'une sélection d'effets indésirables

Convulsions

Dans les études cliniques comparatives, 22 (0,5 %) des 4 168 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont eu des convulsions, alors que trois patients (0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont eu des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus. Dans l'essai simple-bras 9785-CL-0403 (UPWARD) évaluant l'incidence des convulsions chez les patients ayant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6% avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2%) des 366 patients traités par enzalutamide ont eu des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois. Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est inconnu mais pourrait être mis en rapport avec les données des études in vitro qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité.

Cardiopathie ischémique

XTANDI chez les patients atteints de CPRC non métastatique. 12 juin 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17551_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT17551.pdf

Dans les études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo, une cardiopathie ischémique est survenue chez 3,7 % des patients recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique versus 1,5 % des patients recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique. Quinze patients (0,4 %) recevant l'enzalutamide et 2 patients (0,1 %) recevant le placebo ont eu une cardiopathie ischémique ayant conduit au décès ».

07.4 Données d'utilisation

La spécialité XTANDI (enzalutamide) 40 mg, comprimés pelliculés, dispose d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) depuis le 23 décembre 2019 dans une indication différente de celle de l'AMM actuelle : « traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique à volume élevé, **chez qui un traitement par l'acétate d'abiratéron ou le docétaxel ne peut être envisagé, en association avec un traitement de privation androgénique.** »

A la date de soumission du dossier, un seul rapport intermédiaire a été établi et adressé à l'ANSM, concernant 23 patients ayant bénéficié de l'ATUc. Un total de 18 patients avait une fiche d'instauration du traitement disponible. La durée médiane de suivi était de 3,5 mois (38 jours - 5,5 mois).

Le traitement par XTANDI (enzalutamide) a été modifié pour 4 patients pour les raisons suivantes :

- Un cas d'arrêt temporaire après 1,5 mois de traitement à cause de la survenue d'une hypertension de grade 3 ;
- Un cas de posologie augmentée à 160 mg chez un patient pour qui le traitement a été débuté à 80 mg en raison d'une bonne tolérance ;
- Un cas d'arrêt définitif après 2,5 mois de traitement pour progression de la maladie ;
- Un cas d'arrêt définitif après 1 mois de traitement pour survenue d'événement indésirable : décompensation cardiaque gauche dans un contexte de sténose aortique serrée et cardiopathie ischémique.

07.5 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de XTANDI (enzalutamide) dans le traitement de première ligne du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) **en association avec un traitement par suppression androgénique** repose principalement sur les résultats de 2 études de phase III :

- L'étude ARCHES : de supériorité, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'enzalutamide en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) versus placebo + ADT,
- L'étude ENZAMET : de supériorité, randomisée, ouverte, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association enzalutamide + ADT versus un blocage androgénique complet associant un antiandrogène non stéroïdien AANS (bicalutamide/nilotamide/flutamide) + ADT, chez des patients débutant un traitement de 1^{ère} ligne par ADT.

► Efficacité

Etude ARCHES

Au total, 1150 patients ont été randomisés dans l'étude (n = 574 dans le groupe enzalutamide + ADT et n = 576 dans le groupe placebo + ADT). Tous les patients inclus avaient un bon état général (ECOG 0 ou 1)³⁴. L'âge médian était de 70 ans et 29,5 % des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. Près de deux tiers (63,2 %) des patients avaient une maladie de haut volume et environ un tiers (36,8 %) une maladie de faible volume.

Un total de 190 patients (16,5 %) a eu un traitement antérieur par radiothérapie et 385 patients (33,5 %) ont eu une intervention chirurgicale.

Plus de la moitié des patients avait un score de Gleason de 8 ou plus (66 %).

³⁴ Etat général non renseigné pour un patient du groupe enzalutamide

Environ un patient sur cinq avait été traité antérieurement par le docétaxel (17,9 %) et la majorité des patients (91,3 %) avait reçu un traitement par suppression androgénique.

Le critère de jugement principal était la survie sans progression radiologique (rPFS). Lors de l'analyse principale, avec un suivi médian de 14,4 mois (14 octobre 2018), 15,5 % des patients du groupe enzalutamide + ADT et 34,4 % des patients du groupe placebo + ADT avaient eu une progression radiologique ou étaient décédés (HR = 0,39 ; IC_{95%} = [0,30 ; 0,50]). La médiane de survie sans progression radiologique n'était pas atteinte dans le groupe enzalutamide + ADT et a été de 19,0 mois dans le groupe placebo + ADT.

Les résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés en parallèle ont été comme suit :

- Survie globale (OS) - analyse intermédiaire

La médiane de la survie globale n'a été atteinte pour aucun des deux groupes. Un total de 84 décès étaient survenus : 39 décès (6,8 %) dans le groupe enzalutamide + ADT et 45 décès (7,8 %) dans le groupe placebo + ADT. Cette analyse de l'OS n'a pas démontré de différence statistiquement significative entre les deux groupes (HR = 0,81 ; IC_{95%} = [0,53 ; 1,25] ; p = 0,336 (NS)). L'analyse finale de la survie globale prévue dans le protocole n'est pas disponible. La non-disponibilité de cette analyse interroge dans la mesure où l'analyse intermédiaire date d'octobre 2018.

- Délai jusqu'à progression du PSA

Le délai médian jusqu'à progression du PSA n'a été atteint pour aucun des deux groupes, HR = 0,19 ; IC_{95%} = [0,13 ; 0,26] ; p < 0,0001.

- Délai jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux

Le délai médian jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux n'a pas été atteint dans aucun des deux groupes : 8,0 % des patients du groupe enzalutamide + ADT et 23,1 % du groupe placebo + ADT ont débuté un nouveau traitement anticancéreux. Le HR a été en faveur du groupe enzalutamide + ADT (HR = 0,28 ; IC_{95%} = [0,20 ; 0,40] ; p < 0,0001).

- Pourcentages de patients avec un PSA indétectable

Le pourcentage des patients ayant une PSA détectable à l'inclusion devenu indétectable au cours du traitement était de : 68,1% dans le groupe enzalutamide + ADT et de 17,6% dans le groupe placebo + ADT, soit une différence absolue de 50,5 % entre les deux groupes (p < 0,0001).

- Pourcentage de réponse objective (ORR) évaluée par lecture centralisée indépendante

L'ORR évalué par une lecture centralisée indépendante était de 83,1 % chez les patients du groupe enzalutamide + ADT et de 63,7 % chez les patients du groupe placebo + ADT, soit une différence absolue de 19,3% (IC_{95%} = [10,4 ; 28,2] ; p < 0,0001).

Etude ENZAMET

Il s'agit d'une étude ayant inclus 1125 patients (n = 563 patients dans le groupe enzalutamide + ADT et n = 562 dans le groupe contrôle AANS + ADT). Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion étaient similaires entre les deux groupes. Le critère de jugement principal était la survie globale.

Une première analyse intermédiaire de la survie globale a été réalisée à 50 % du nombre de décès nécessaires à l'analyse finale. Cette analyse intermédiaire a fait l'objet d'un amendement du protocole.

Après un suivi médian de 33,8 mois (28 février 2019), un total de 245 décès étaient survenus : 18,1 % dans le groupe enzalutamide et 25,4 % dans le groupe contrôle (AANS + ADT). La médiane de survie globale n'a été atteinte pour aucun des deux groupes.

L'analyse intermédiaire de l'OS a montré une différence statistiquement significative entre les deux groupes (HR = 0,67 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,86] ; p = 0,002).

► Qualité de vie

L'évaluation du score QLQ-PR25 de qualité de vie n'a pas mis en évidence de différence entre XTANDI (enzalutamide) et le groupe contrôle dans l'étude ARCHES, ce qui ne permet pas de tirer de conclusion sur ce critère. Par ailleurs, dans la mesure où l'étude ENZAMET a été réalisée en

ouvert et que l'évaluation de la qualité de vie à travers différents questionnaires était exploratoire, aucune conclusion fiable ne peut être retenue sur l'évaluation de la qualité de vie dans ce contexte.

► Tolérance

Dans la première étude analysée (ARCHES), l'incidence des EI de grades ≥ 3 et des EI graves a été comparable entre les deux groupes de traitement (respectivement : 23,6 % des patients du groupe enzalutamide versus 24,7 % des patients du groupe contrôle, et 18,2 % versus 19,5 %).

Dans l'étude ouverte ENZAMET, les EI de grade 3 ou 4 sont survenus chez 57 % des patients du groupe enzalutamide + ADT versus 42,5 % des patients du groupe contrôle (bicalutamide/nilutamide/flutamide + ADT) et les EI graves chez 3 % versus 0,4 %.

Il est à noter qu'une neuropathie sensorielle périphérique de grades ≥ 3 est survenue chez 4 patients du groupe enzalutamide dont 3 patients traités par docétaxel, et chez un patient du groupe contrôle traité par docétaxel. Des convulsions ont été rapportées chez 6 patients du groupe enzalutamide (1,1 %) et chez aucun patient du groupe contrôle.

► Discussion

Compte-tenu des données disponibles de l'étude en double-aveugle ARCHES ayant démontré une supériorité de l'association enzalutamide + ADT versus placebo + ADT, en termes de survie sans progression radiologique (rPFS) : progression radiologique ou décès chez 15,5 % du groupe enzalutamide + ADT versus 34,4 % des patients du groupe placebo + ADT (HR = 0,39, IC_{95%} = [0,30 ; 0,50]), ainsi que les données d'une deuxième étude comparative réalisée en ouvert (étude ENZAMET) ayant démontré une amélioration de la survie globale en faveur de l'enzalutamide (décès : 18,1 % dans le groupe enzalutamide et 25,4 % dans le groupe AANS + ADT), il est attendu de XTANDI (enzalutamide) un impact sur la morbidité dans le traitement du cancer de la prostate hormono-sensible. Toutefois, l'impact sur la mortalité n'a été démontré que dans une seule des 2 études à ce stade. La non-disponibilité des résultats de l'analyse finale de l'étude ARCHES interroge dans la mesure où l'analyse intermédiaire date d'octobre 2018 et introduit une incertitude.

De plus, la Commission relève l'hétérogénéité des patients inclus dans les études notamment en termes de pronostic de la maladie (le volume tumoral, le stade d'emblée métastatique au diagnostic). Tous les patients inclus étaient en bon état général.

Les données disponibles sur la qualité de vie n'ont pas démontré un bénéfice sur ce critère (données exploratoires dans l'étude ENZAMET et absence de bénéfice démontré dans l'étude ARCHES). Par ailleurs, on ne dispose pas de donnée comparative versus les alternatives disponibles (apalutamide, docétaxel ou acétate d'abiratéron en association avec la prednisone ou la prednisolone), qui ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule dans ce contexte. Toutefois, cette comparaison n'était pas attendue en raison d'un développement concomitant.

En conséquence, XTANDI (enzalutamide), en l'état actuel des données, apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

07.6 Programme d'études

Le laboratoire ne mentionne dans son dossier aucune étude en cours ou à venir dans le cadre de cette extension d'indication.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de première ligne métastatique de l'adénocarcinome de la prostate hormono-sensible repose sur le traitement par suppression androgénique (ADT), en association soit à l'apalutamide, ou à l'acétate d'abiratéron en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou au docétaxel

chez les patients éligibles à la chimiothérapie³⁵. Ces stratégies ont démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seule.

Place de XTANDI (enzalutamide) dans la stratégie thérapeutique :

XTANDI (enzalutamide) administré en association à l'ADT, est une option de traitement de première ligne du cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

En l'absence de donnée comparative, la place de XTANDI (enzalutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne à savoir l'apalutamide, le docétaxel ou l'acétate d'abiratéron (en association avec la prednisone ou la prednisolone), reste à déterminer. Selon les experts, le choix du traitement doit tenir compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités, le choix éclairé du patient ainsi que du niveau de preuve et du profil de tolérance de chaque médicament.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible est une maladie qui engage le pronostic vital.
- ▶ La spécialité XTANDI (enzalutamide) en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) est un traitement à visée curative.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} ligne. Sa place par rapport aux autres alternatives reste à déterminer faute de donnée comparative.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité du cancer de la prostate métastatique et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles,
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de l'impact supplémentaire démontré sur la morbidité de XTANDI (enzalutamide) en association à un traitement par ADT par rapport à l'ADT seule mais de l'incertitude sur son impact sur la mortalité en l'état actuel des données (démonstration dans une seule étude), ce dans l'attente des résultats finaux de l'étude ARCHES,
- de l'absence de gain démontré sur la qualité de vie des patients,
- de l'absence d'impact démontré sur l'organisation et le parcours des soins du fait de son utilisation en association à l'ADT,

XTANDI (enzalutamide) 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 par XTANDI (enzalutamide) est important dans l'indication de l'AMM.

³⁵ Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie pour le cancer de la prostate : cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. Actualisation 2020. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-pour-le-cancer-1> [consulté le 15/06/2021]

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et à la posologie de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu d'une part :

- de la démonstration d'un gain en termes de survie globale de l'association enzalutamide + ADT versus ADT seule dans une seule des deux études fournies (l'étude ouverte ENZAMET, HR = 0,67 ; IC_{95%} = [0,52 ; 0,86]) mais non confirmé à ce stade dans la 2^{ème} étude de phase III randomisée en double aveugle (l'étude ARCHES),
- de la supériorité en termes de survie sans progression radiologique (15,5 % versus 34,4 % ; HR = 0,39, IC_{95%} = [0,30 ; 0,50]) démontrée dans l'étude ARCHES,
- du profil de tolérance de XTANDI (enzalutamide) en association à l'ADT jugé acceptable par rapport à l'association placebo + ADT avec respectivement 23,6 % et 24,7 % d'événements indésirables de grades ≥ 3 ,

mais considérant d'autre part :

- l'incertitude liée à la non-disponibilité des résultats de l'analyse finale de l'étude ARCHES dans un contexte où l'analyse intermédiaire date d'octobre 2018 et,
- l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,

la Commission de la Transparence considère que XTANDI (enzalutamide) en association à la suppression androgénique (ADT) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport à l'ADT seule, dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC).

09.3 Population cible

La population cible de XTANDI (enzalutamide) dans cette extension d'indication correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association à un traitement par suppression androgénique (ADT). Cette population se compose de deux sous-groupes :

- ceux d'emblée métastatique lors du diagnostic,
- ceux qui avaient un cancer localisé ou localement avancé et qui ont évolué vers un stade métastatique.

En 2015, en France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à 50 430 nouveaux cas³⁶ par an.

Selon les données issues de la littérature et notamment une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate³⁷, le pourcentage des différents stades au diagnostic est estimé à :

- 85 % pour les stades localisés ;
- 3 % pour les stades localement avancés ;
- 10 % pour les stades métastatiques.

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 5 000 patients.

³⁶ INCa. Synthèse - Estimations nationales incidence et mortalité par cancer - France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019.

³⁷ Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009

Patients au stade localisé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27 %) et T2 (58 %), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%.

Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique peut être estimé à 8 200 patients.

Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40 % à cinq ans³⁸. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 600 patients.

Au total, l'incidence des patients au stade métastatique peut être estimée à 14 000 patients par an (5 000 + 8 200 + 600). Parmi les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormonosensible 96 % sont traités par hormonothérapie, soit 13 500 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique.

La population cible de XTANDI (enzalutamide) pour cette extension d'indication est estimée à 13 500 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de la survie globale dans l'étude ARCHES (CSR attendu pour novembre 2021), ainsi que des données sur les traitements ultérieurs reçus en date de l'analyse finale par les patients de l'étude ARCHES.

Sur la base de ces résultats, la Commission jugera de l'opportunité de réévaluer ce médicament.

³⁸ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 ; 14 : 493-499.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 17/05/2021 Date d'examen et d'adoption : 21 juillet 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'utilisateurs)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<u>XTANDI 40 mg, comprimé pelliculé</u> Boite de 112 (CIP : 34009 301 176 4 4)
Demandeur	ASTELLAS PHARMA
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 21/09/2017 (procédure centralisée) Extension d'indication : 30/04/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle, réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint.
Code ATC	L02BB04

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire