



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 JUIN 2020

apalutamide
ERLEADA 60 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 ?

ERLEADA (apalutamide) en association à l'ADT apporte comme ZYTIGA (acétate d'abiratérone) un progrès thérapeutique par rapport à l'ADT seul, 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 au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie ou bien sur l'ADT plus acétate d'abiratérone en association avec la prednisone ou la prednisolone. Ces deux stratégies avaient démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seul.

Place d'ERLEADA (apalutamide) dans la stratégie thérapeutique :

ERLEADA administré en association à l'ADT, représente une nouvelle option de première intention dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

En l'absence de donnée comparative, la place d'ERLEADA versus docétaxel ou 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 et le profil de tolérance de chaque médicament.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »
SMR	Important.
ASMR	<p>En prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration d'une supériorité de l'association apalutamide + ADT versus ADT seul, notamment en termes de survie globale (décès : 16% vs 22% dans le groupe comparateur, HR = 0,67 ; IC95% [0,51 ; 0,89]) et de survie sans progression radiologique (progression radiologique ou décès : 26% vs 44% dans le groupe comparateur, HR = 0,48 IC95% [0,39 ; 0,60]), <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie, - le profil de tolérance d'ERLEADA + ADT acceptable mais avec un risque potentiel de cardiopathie ischémique (4% vs 2% sous placebo, <p>la Commission accorde à ERLEADA (apalutamide) en association à l'ADT, comme pour ZYTIGA (acétate d'abiratéron), une amélioration du service médical rendu modérée (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) ».</p>
ISP	ERLEADA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>ERLEADA administré en association à l'ADT, représente une nouvelle option de première intention dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.</p> <p>En l'absence de donnée comparative, la place d'ERLEADA (apalutamide) versus docétaxel ou acétate d'abiratéron (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 et le profil de tolérance de chaque médicament.</p>
Population cible	13 500 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la demande d'inscription de la spécialité ERLEADA (apalutamide) 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 des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».

L'apalutamide est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes (RA), administré par voie orale, qui se lie directement au domaine de liaison du ligand du RA. L'apalutamide diminue la prolifération cellulaire tumorale et augmente l'apoptose entraînant une activité antitumorale.

Une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte a été accordée le 30 janvier 2020 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 hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) de haut volume, pour lesquels un traitement par acétate d'abiratéron + prednisone ou prednisolone, ou par docétaxel ne peut être considéré, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). »

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Erleada est indiqué

- dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) (voir rubrique 5.1 du RCP)
- dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (voir rubrique 5.1 du RCP). »

03 POSOLOGIE

« Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate.

Posologie

La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale.

La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRHa) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée. »

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 années¹.

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, avec extension ganglionnaire ou métastatique)².

Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (10 à 15% des cancers de la prostate) 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 29%³.

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 viscérales⁴.

Le traitement de 1^{ère} ligne métastatique de l'adénocarcinome hormono-sensible repose sur la suppression androgénique (ADT), en association soit au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie⁵ ou bien sur l'ADT plus acétate d'abiratéron en association avec la prednisone ou la prednisolone. Ces deux stratégies avaient démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seul.

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 chirurgicale : pulpectomie / orchidectomie⁶.

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.

¹ 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 30 mars 2018).

² 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 30 mars 2018).

³ American Cancer Society. Prostate cancer. Disponible en ligne : <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (consulté le 30 mars 2018)

⁴ EPAR ZYTIGA. Disponible sur le site de l'EMA (consulté le 30 mars 2018) : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf

⁵ Recommandations de l'ASCO 2014 et de l'ESMO 2015. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate> (consulté le 30 mars 2018)

⁶ AFU. Traitement « hormonal » Suppression androgénique pour le cancer de la prostate. Disponible en ligne (consulté le 30 mars 2018) : <http://www.urofrance.org/nc/urologie-grandpublic/fiches-patient/resultats-de-la-recherche/html/traitement-hormonal-suppression-androgenique-pour-le-cancer-de-la-prostate.html>

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de ERLEADA sont les thérapeutiques recommandées au même stade de la stratégie en 1ère ligne soit seuls ou en association : les analogues de LH-RH ou les antagonistes de LH-RH ainsi que les médicaments ayant une action de blocage périphérique sur les androgènes. En plus de l'hormonothérapie, une AMM a été récemment octroyée à la chimiothérapie par docétaxel dans ce contexte.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Analogues de la LH-RH						
ZOLADEX (goséréline) <i>AstraZeneca</i>	Non	Cancer de la prostate métastaté. 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)	Dernier RI : 07/09/16	Important	ASMR II dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé en 1999	Oui
DECAPEPTYL (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Non	Cancer de la prostate hormono-dépendant métastatique, ou cancer localement avancé seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie	Dernier RI : 16/03/16	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé en 2006	Oui
GONAPEPTYL (triptoréline) <i>Ferring</i>	Non	Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique	Dernier RI : 01/07/15	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison en 2001	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 (LP 3,75 mg et 11,25 mg). Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (LP 30 mg)	Dernier RI : 05/12/18	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH en 2007	Oui
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	Dernier RI : 22/06/16	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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Antagoniste de la LH-RH						
FIRMAGON (dégarelix) <i>Ferring</i>	Non	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant	Dernier RI : 04/02/15	Important	ASMR V dans la stratégie actuelle en 2009	Oui
Anti-androgène						
XTANDI (enzalutamide) <i>Astellas Pharma</i>	Oui	ATU de cohorte d'extension dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique de haut volume, et pour lesquels un traitement par acétate d'abiratérone ou docétaxel ne peut être considéré, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	-	-	-	ATU
Inhibiteurs 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 haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT)	16/05/18	Important	ASMR modérée (ASMR III) en association à la suppression androgénique (ADT) par rapport à l'ADT seul, chez les patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormonosensible à haut risque nouvellement diagnostiqué, en association avec la prednisone ou la prednisolone	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 hormono-sensible		En cours d'évaluation par la CT		Non

*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 hormono-sensible.

05.1 Comparateurs non médicamenteux

Castration chirurgicale.

► Conclusion

Aujourd'hui, les comparateurs cliniquement pertinents d'ERLEADA (apalutamide) dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible sont ZYTIGA (acétate d'abiratéron), et TAXOTERE (docétaxel) et docétaxel ZENTIVA. Compte tenu d'un développement concomitant pour cette indication, on ne dispose pas de donnée comparative entre ces médicaments.

L'indication de ZYTIGA étant restreinte aux patients ayant un cancer de la prostate nouvellement diagnostiqué et à haut risque⁷, il s'agit d'un comparateur uniquement dans une sous-partie de l'indication AMM.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

Aux Etats Unis, le libellé d'indication d'ERLEADA ne précise pas son utilisation dans la cadre d'une association à une suppression androgénique : « ERLEADA is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of patients with:

- Metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC)
- Non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). »

⁷ sont ceux 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

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

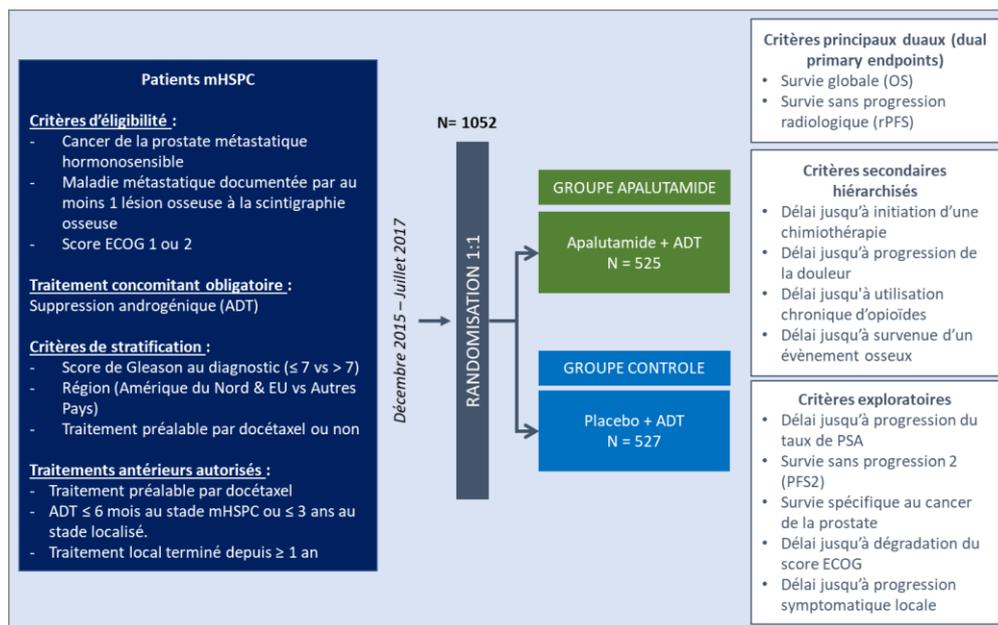
Le dossier déposé repose sur les résultats de l'étude pivot TITAN comparative versus placebo analysée ci-après.

07.1 Efficacité : étude TITAN

Référence	Essai TITAN (Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel Anti-androgen) A Phase III Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Study of Apalutamide Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT in Subjects with Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> . 4 juill 2019;381(1):13-24.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02489318
Objectif de l'étude	Double objectif : démontrer la supériorité de l'association de l'apalutamide + suppression androgénique (<i>Androgen deprivation therapy</i> , ADT) en termes d'amélioration de la survie globale (OS) et/ou de la survie sans progression radiologique (rPFS) par rapport à l'ADT seule chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC).
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle ayant comparé apalutamide + ADT versus ADT + placebo. Les patients ont été randomisés entre les deux groupes selon un ratio 1 : 1. Les critères de stratification de la randomisation étaient : <ul style="list-style-type: none">• le score de Gleason au diagnostic (≤ 7 vs. > 7),• la région : Amérique du Nord et Union Européenne vs. autres pays• le traitement préalable par docétaxel ou non.
Date et durée de l'étude	<ul style="list-style-type: none">• Début du recrutement / Premier patient inclus : 9 décembre 2015• Fin du recrutement / Dernier patient inclus : 29 juin 2017• Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : <i>cut-off</i> du 23 novembre 2018• Etude conduite dans 23 pays, 260 centres (dont 7 centres en France ayant inclus 16 patients)
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">• Homme ≥ 18 ans• Diagnostic d'adénocarcinome de la prostate confirmé par l'investigateur• Maladie métastatique : au moins 1 lésion osseuse documentée par scintigraphie osseuse. Une confirmation par tomодensitométrie ou par imagerie à résonance magnétique (IRM) était nécessaire pour les patients ne présentant qu'une seule lésion osseuse• Score ECOG de 0 ou 1• L'ADT (par castration médicale ou chirurgicale) devait avoir été commencée au moins 14 jours avant la randomisation. Les patients ayant débuté un traitement par agoniste de la LH-RH ≤ 28 jours avant la randomisation devaient prendre un anti-androgène de 1^{ère} génération pendant ≥ 14 jours avant randomisation. L'anti-androgène devait être arrêté avant la randomisation.• Les patients ayant reçu un traitement préalable par docétaxel devaient remplir les critères suivants :<ul style="list-style-type: none">• Avoir reçu un maximum de 6 cycles de traitement par docétaxel au stade mHSPC,• Avoir reçu la dernière dose de docétaxel ≤ 2 mois avant la randomisation,

	<ul style="list-style-type: none"> • Présenter, avant la randomisation, un maintien de la réponse au docétaxel (stabilité de la maladie ou amélioration), selon l'évaluation par l'investigateur basée sur l'imagerie et le taux d'antigène prostatique spécifique (PSA), avant la randomisation. • Autres traitements préalables autorisés au stade mHSPC : <ul style="list-style-type: none"> • Un cycle de radiothérapie ou une intervention chirurgicale au maximum ; les traitements des lésions métastatiques par irradiation devaient avoir été complétés/achevés avant la randomisation, • ≤ 6 mois de traitement par ADT avant la randomisation. • Traitements antérieurs du cancer localisé de la prostate autorisés (tous les traitements devaient avoir été arrêtés ≥ 1 an avant la randomisation) : <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 3 ans de traitement par ADT au total, • Toute autre forme de traitement antérieur, y compris les traitements par radiothérapie, prostatectomie, curage ganglionnaire et les traitements systémiques.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Présence connue de métastases cérébrales • Métastases uniquement au niveau des ganglions lymphatiques • Métastases uniquement viscérales (i.e. poumons ou foie), • Traitements antérieurs par d'autres anti-androgènes de nouvelle génération (par exemple, enzalutamide), par des inhibiteurs du CYP17 (par exemple, acétate d'abiratérone), par immunothérapie (par exemple, sipuleucel-T), par des agents radiopharmaceutiques ou tout autre traitement du cancer de la prostate à l'exception de ceux listés dans les critères d'inclusion (docétaxel, une séance de radiothérapie ou une intervention chirurgicale, traitements antérieurs du cancer de la prostate localisé autorisés) • Initiation d'une thérapie par bisphosphonate ou denosumab visant à traiter les métastases osseuses ≤ 28 jours avant la randomisation.
Principaux critères d'exclusion post-randomisation	<p>La participation des patients pouvait être interrompue avant la fin de l'essai pour l'une des raisons suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression clinique, définie par : <ul style="list-style-type: none"> • Détérioration du score ECOG (grade 3 ou plus), liée à la progression du cancer de la prostate, • Nécessité d'une des interventions suivantes en raison d'une <u>progression de la tumeur</u> (même en l'absence de preuve radiologique liée à la maladie) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitements ultérieurs anticancéreux du cancer de la prostate métastatique, ▪ Traitement des lésions métastatiques du cancer de la prostate par radiothérapie, ▪ Interventions chirurgicales visant les complications associées à la progression du cancer métastatique de la prostate, ▪ Traitement chronique de la douleur par des opioïdes, • Plus de deux réductions de dose en raison d'effets indésirables (EI) de grade 3 ou plus) liés au traitement, • Survenue d'une crise convulsive quel qu'en soit le grade ou apparition d'une neurotoxicité de grade 4, • Patients pour lesquels il y a eu une levée d'aveugle, quelle qu'en soit la raison à l'exception d'une recommandation du comité indépendant de gestion des données (IDMC, <i>Independent Data Monitoring Committee</i>), • Si l'investigateur considérait qu'il était dans l'intérêt du patient d'arrêter le traitement pour des raisons de tolérance. <p>L'interruption du traitement chez un patient avant la progression de la maladie n'aboutissait pas nécessairement à l'exclusion du patient de l'étude. Si le traitement était arrêté, mais que le patient ne retirait pas son consentement pour le suivi, les évaluations planifiées étaient poursuivies.</p> <p>Les raisons ci-dessous entraînaient le retrait du patient de l'essai :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient perdu de vue, • Retrait du consentement pour la poursuite de la collecte de données, • Arrêt de l'essai par le promoteur.

Figure 1 : Schéma de l'essai TITAN



ADT : suppression androgénique ; mHSPC : Cancer de la prostate métastatique hormonosensible ; PSA : antigène prostatique spécifique ;

Schéma de l'étude

Traitements étudiés

Après une période de sélection ≤ 28 jours, les patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1 dans les groupes de traitement suivants :

Groupe apalutamide : apalutamide + ADT

Les patients recevaient en double aveugle :

- Apalutamide, 4 comprimés de 60 mg (240 mg), par voie orale, en une seule prise quotidienne (pendant ou hors des repas)
- En association à un traitement par ADT (analogues de la LH-RH (agonistes ou antagonistes) chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale), dans le cadre de leur AMM et selon les RCP des produits.

Groupe contrôle : Placebo + ADT

Les patients recevaient en double aveugle :

- Placebo, 4 comprimés en une seule prise quotidienne
- En association à un traitement par ADT (analogues de la LH-RH (agonistes ou antagonistes) chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale), dans le cadre de leur AMM et selon les RCP des produits.

Tous les patients n'ayant pas été traités par castration chirurgicale ont reçu et ont été maintenus sous un traitement constant par ADT. Le choix de l'analogue de la LH-RH (agoniste ou antagoniste) était laissé à la discrétion de l'investigateur. La posologie (dose et fréquence d'administration) était conforme aux RCP des produits. Les traitements concomitants par analogues de la LR-RH étaient documentés dans les eCRF.

Durée du traitement :

Les patients étaient traités par cycles de 28 jours jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable liée au traitement.

La progression de la maladie était définie par au moins deux des trois critères suivants : une progression radiologique ou clinique ou biologique.

La progression radiologique était évaluée par les investigateurs et était définie de la façon suivante :

- Progression des lésions des tissus mous mesurée par tomodensitométrie ou IRM selon la définition RECIST 1.1 modifiée,

	<p>et/ou</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progression radiologique sur la base d'une scintigraphie osseuse avec apparition d'au moins deux nouvelles lésions osseuses confirmées par une scintigraphie osseuse 6 semaines plus tard selon les recommandations du PCWG2. <p>La rPFS a été évaluée par l'investigateur d'après le Manuel d'Imagerie (<i>Imaging Manual</i>). En parallèle, tous les scanners des patients ont été transmis à un comité de relecture indépendant pour évaluer la qualité de la mesure et réaliser un audit. La même modalité d'imagerie devait être utilisée au cours du temps pour l'évaluation de la progression radiographique.</p> <p>Les scanners étaient obtenus au moment du screening (dans les 6 semaines avant la randomisation), au début du cycle 3 (semaine 8), au cycle 5 (semaine 16), puis tous les 4 cycles (16 semaines) suivants. La progression tumorale devait être mesurée au cycle 3 ; l'analyse était effectuée selon les recommandations PCWG2.</p> <p>Une progression biologique isolée (basée sur les taux de PSA) ne constituait pas un indicateur suffisant pour mesurer la progression de la maladie ou entraîner l'arrêt du traitement. Le traitement était poursuivi en cas d'augmentation des taux de PSA, en l'absence de progression clinique ou radiologique.</p> <p>De la même façon, dans le cadre d'une progression radiologique sans progression clinique observée et instauration d'un traitement alternatif, le traitement devait être poursuivi jusqu'à ce qu'une progression clinique soit observée.</p> <p>Le traitement était administré tous les jours. Dans le but de planifier les évaluations de l'étude et de mesurer l'observance, un cycle de traitement a été défini sur 28 jours.</p>
<p>Critères de jugement principaux</p>	<p>Les critères de jugements principaux étaient la survie globale (OS) et la survie sans progression radiologique (rPFS) considérés comme duaux (<i>dual primary endpoints</i>).</p> <p>L'analyse de ces critères était basée sur la population ITT.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Survie globale – OS</u> La survie globale (OS : <i>Overall Survival</i>) était définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause. ▪ <u>Survie sans progression radiologique – rPFS</u> La survie sans progression radiologique (rPFS : <i>Radiographic Progression Free Survival</i>), était définie comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression radiologique (première documentation identifiée), ou de décès du patient (quelle qu'en soit la cause).
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Critères de jugement secondaires analysés selon une procédure hiérarchique :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le délai jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie : Défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique. 2. Le délai jusqu'à progression de la douleur : Défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de la première observation d'une progression de la douleur. La progression de la douleur était définie comme une augmentation de 2 points par rapport à la Baseline de la pire douleur ressentie mesurée par l'échelle BPI-SF (item 3). 3. Le délai jusqu'à l'utilisation chronique d'opioïdes : <ul style="list-style-type: none"> • <u>Pour les patients démarrant l'essai sans traitement concomitant par opioïdes :</u>

Le délai jusqu'à utilisation d'opioïdes était défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de l'utilisation chronique d'opioïdes (considérée comme l'administration d'antalgiques opioïdes pour une durée \geq 3 semaines pour les formes orales ou \geq 7 jours pour les autres formes).

- **Pour les patients entrant dans l'essai et recevant déjà un traitement par opioïdes :** Le délai jusqu'à utilisation d'opioïdes était défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'augmentation \geq 30 % de la dose quotidienne totale d'opioïdes pendant au moins (\geq) 3 semaines pour les formes orales et au moins (\geq) 7 jours pour les formes non-orales.

4. Le délai jusqu'à survenue d'un évènement osseux :

Défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de la première observation d'un évènement osseux, tel qu'une fracture, une compression médullaire, une radiation osseuse ou une chirurgie osseuse.

Critères exploratoires :

5. **Le délai jusqu'à progression du taux de PSA**, défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de progression du taux de PSA selon les critères PCWG2.
6. **La survie sans progression 2 (PFS2)**, définie par la durée entre la date de randomisation et la date d'une progression de la maladie après un premier traitement ultérieur du cancer de la prostate, ou le décès.
7. **La survie spécifique au cancer de la prostate**, définie comme la durée entre la date de la randomisation et la date du décès dû à une cause spécifiquement liée au cancer de la prostate.
8. **Le délai jusqu'à dégradation du score ECOG**, défini comme la durée entre la date de randomisation et la première date à laquelle une détérioration du score ECOG est observée (définie comme la dégradation du score ECOG d'au moins 1 point).
9. **Le délai jusqu'à progression locale symptomatique**, défini comme la durée entre la date de randomisation et la date de la première apparition d'une obstruction de l'urètre ou du col de la vessie.

Qualité de vie :

L'évaluation de la qualité de vie était fondée sur des mesures auto-évaluées par les patients (PRO, *Patient-reported outcomes*) selon différents questionnaires :

10. Douleur (BPI-SF)
11. Etat fonctionnel (FACT-P)
12. Fatigue (BFI)
13. Qualité de vie (EQ-5D-5L)
14. Utilisation d'analgésiques

<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Justification de l'effectif nécessaire :</p> <p>La détermination du nombre de sujets a été basée sur les deux critères principaux duaux, la survie globale (OS) et la survie sans progression radiologique (rPFS). Un des deux critères pouvait être déclaré significatif sans nécessité que l'autre le soit en considérant une procédure de tests qui protège l'erreur globale de type I au risque usuel bilatéral 0,05. Pour cela, le risque alpha égal à 0,05 a été réparti selon la méthode de Bonferroni en 0,005 pour la rPFS et 0,045 pour l'OS (0,005 + 0,045 = 0,05).</p> <p>Pour la rPFS, en considérant un risque alpha de 0,005 et en supposant une distribution exponentielle avec un risque instantané constant de survenue des événements, l'obtention de 368 événements de rPFS était nécessaire pour détecter un hazard ratio de 0,67 avec une puissance de 85 %. Ce hazard ratio correspondait à un gain en médiane de survie sans progression radiologique de 10 mois dans le groupe apalutamide + ADT (médiane de 30 mois) par rapport au groupe traité par ADT seule (médiane de 20 mois estimée à partir de la littérature : Gravis 2013, James 2016, Sweeney 2015). A noter qu'une seule analyse de la rPFS avait été planifiée, coïncidant avec la première analyse intermédiaire de l'OS.</p> <p>Pour l'OS, en considérant un risque alpha cumulé de 0,045 réparti sur deux analyses intermédiaires (à 50 % et 70 % du nombre maximal d'événements requis) et une analyse finale selon une fonction de dépense de type Wang-Tsiatis (paramètre égal à 0,2), et en supposant une distribution exponentielle avec un risque instantané constant de survenue des décès, l'obtention de 410 décès était nécessaire pour détecter un hazard ratio de 0,75 avec une puissance approximative de 80 %. Cet hazard ratio correspondait à un gain en médiane de survie globale de 15 mois dans le groupe apalutamide + ADT par rapport au groupe traité par ADT seul (médiane de survie à 59 mois vs 44 mois respectivement).</p> <p>En considérant une durée approximative d'inclusion de 30 mois et une durée totale d'essai de 54 mois, il était nécessaire d'inclure environ 1 000 patients pour observer 410 décès au cours de l'étude.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>1- Analyse statistique des critères de jugement :</p> <p style="padding-left: 40px;">► Considérations générales :</p> <p style="padding-left: 80px;">a. <u>Niveau de significativité</u></p> <p>Pour les critères duaux de jugement principaux (<i>dual primary endpoints</i>), le risque bilatéral $\alpha=0,05$ a été distribué entre la rPFS et l'OS selon la méthode de Bonferroni, 0,005 et 0,045 respectivement. Les hypothèses relatives à ces deux critères ont été ensuite testées selon la méthode <i>fallback</i> (Wiens 2005). La rPFS a été testée en premier au risque prédéfini $\alpha = 0,005$. Si l'analyse de la rPFS n'était pas statistiquement significative, l'OS devait être testée au risque prédéfini $\alpha = 0,045$. Si la rPFS était significative, l'OS était testée au risque $\alpha = 0,05$. La procédure de test ainsi définie sur les deux critères principaux duaux protège l'erreur globale de type I au seuil usuel de 0,05.</p> <p style="padding-left: 80px;">b. <u>Analyses intermédiaires des critères principaux</u></p> <p>Pour la rPFS, aucune analyse intermédiaire n'était planifiée. L'unique analyse de la rPFS était prévue au moment de la première analyse intermédiaire de l'OS.</p> <p>Pour l'OS, deux analyses intermédiaires étaient planifiées après avoir observé environ 50 % (~ 205) et 70 % (~287) du nombre total d'événements requis (410) en utilisant une approche séquentielle basée sur la fonction pré-spécifiée de dépense de l'erreur alpha de Wang-Tsiatis (paramètre de 0,2, Wang, 1987). En considérant un risque bilatéral de 0,045, le risque alpha cumulé dépensé au cours de la première analyse intermédiaire était de 0,0091 et de 0,0224 pour la seconde.</p> <p style="padding-left: 80px;">c. <u>Résumé des caractéristiques planifiées de l'analyse des critères principaux duaux</u></p>

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques planifiées de l'analyse des critères de jugement principaux

Dual primary endpoints	rPFS	OS
α	0,005	0,045
Puissance	$\geq 85 \%$	$\approx 80 \%$
HR attendu	0,67	0,75
Nombre d'évènements attendus	368	410

Tableau 2 : Caractéristiques planifiées pour l'OS avec $\alpha = 0,045$

Caractéristiques statistiques pour l'OS avec $\alpha = 0,045$	Analyse intermédiaire 1 ^a ($\approx 50 \%$ du nombre total d'évènements)	Analyse intermédiaire 2 ($\approx 70 \%$ du nombre total d'évènements)	Analyse finale
Nombre d'évènements d'OS attendus	205	287	410
Cumul de la dépense d' α	0,009	0,022	0,045
HR (limite pour la significativité)	$\leq 0,70$	$\leq 0,76$	$\leq 0,81$

^a : La date de l'analyse intermédiaire n°1 de l'OS correspondait au *cut-off* du 23 novembre 2018. C'est également à cette date que l'unique analyse planifiée de la rPFS a été effectuée.

► Analyse de la survie sans progression radiologique (rPFS) :

La rPFS a été évaluée par les investigateurs d'après le Manuel d'Imagerie (*Imaging Manual*). En parallèle, tous les scanners des patients ont été transmis à un comité indépendant de relecture pour réaliser un audit et évaluer en aveugle la qualité de la mesure effectuée par les investigateurs.

L'audit a été conduit sur un échantillon (environ 600 patients) représentatif et tiré au hasard de la population de l'essai et effectué principalement selon la méthode de Dodd et al. et secondairement par celle d'Amit et al.

L'analyse primaire visant à comparer la distribution des évènements de rPFS entre les deux groupes de traitement a été menée en utilisant le test du log-rank stratifié selon les strates de randomisation, au seuil bilatéral de 0,005. Une analyse de sensibilité a été menée en utilisant un test du log-rank non stratifié.

Un modèle de Cox stratifié selon les strates de randomisation a été utilisé afin d'estimer le HR et son IC95%.

Une analyse de sensibilité sur la rPFS a été effectuée portant sur les données de la revue centralisée où la date de progression était définie par la date du scanner présentant au moins 2 nouvelles lésions osseuses comparées à un scanner NADIR des lésions osseuses.

Pour évaluer l'homogénéité du bénéfice du traitement sur le critère de rPFS dans les sous-groupes de facteurs importants, un *forest plot* a été réalisé. La comparaison des deux traitements a été évaluée, de façon exploratoire, par un HR et son IC95% estimés dans un modèle de Cox de régression univariée par sous-groupe. Ces analyses sont descriptives uniquement et sont exploratoires par essence.

Les sous-groupes prédéfinis dans le PAS étaient les suivants :

- 1) Région géographique (Europe et Amérique du Nord ou Autres pays) *
- 2) Score de Gleason au diagnostic (≤ 7 ; > 7) *
- 3) Traitement antérieur par docétaxel (oui ou non) *
- 4) Score ECOG (0 ou 1)
- 5) Métastases osseuses à la baseline (oui ou non)
- 6) Age (< 65 ; ≥ 65 ; ≥ 75)

- 7) Taux PSA inférieur ou supérieur à la baseline (oui ou non)
- 8) Taux de LDH supérieur à la normale à la baseline (oui ou non)
- 9) Taux d'ALP supérieur à la normale à la baseline (oui ou non)
- 10) Volume de la maladie (haut volume ; bas volume)
- 11) Nombre de lésions osseuses (≤ 10 ; > 10).

* : critères de stratification

► Analyse de la survie globale (OS) :

L'analyse primaire visant à comparer la distribution des décès entre les deux groupes de traitement a été menée en utilisant le test du log-rank stratifié au seuil bilatéral de 0,045.

Les méthodes sont similaires à celles détaillées pour l'analyse de la rPFS. Additionnellement, les taux de survie à 2 et 3 ans ont été estimés en utilisant la méthode de Kaplan-Meier.

Les mêmes analyses en sous-groupes ont été réalisées.

► Analyse des critères secondaires

L'analyse des critères secondaires a été effectuée de façon séquentielle par rapport à l'analyse des critères principaux duaux (*dual primary endpoints*), i.e. la significativité des critères secondaires ne pouvant être revendiquée que si les deux critères principaux avaient été conjointement déclarés significatifs au préalable.

Les critères secondaires ont été hiérarchisés selon un ordre prédéfini, en tenant compte de l'importance clinique et de la maturité des données : 1) délai jusqu'à initiation de la chimiothérapie cytotoxique, 2) délai jusqu'à progression de la douleur, 3) délai jusqu'à l'utilisation chronique d'opioïdes, 4) délai jusqu'à survenue d'un évènement osseux.

La significativité de l'un de ces critères ne pouvait être revendiquée au risque bilatéral de 0.05 que si les critères précédents dans la hiérarchie avaient été chacun déclarés préalablement significatifs au risque alpha de 0.05.

L'ensemble de la procédure de tests basée sur les critères principaux duaux et les critères secondaires testés de façon séquentielle hiérarchique protège de l'erreur de type I au seuil 0.05.

Les méthodes sont similaires à celles détaillées pour l'analyse de la rPFS et de l'OS.

► Analyse des autres critères de jugement

Les analyses des autres critères de jugement (délai jusqu'à progression locale symptomatique, délai jusqu'à progression du taux de PSA, survie spécifique au cancer de la prostate, PFS2, délai jusqu'à détérioration du score ECOG, traitements ultérieurs du cancer de la prostate) ont été menées sur la population ITT. Ces analyses sont descriptives uniquement et sont exploratoires par essence.

Les analyses des délais jusqu'à évènement ont été menées de la même manière que celles décrites ci-dessus pour les critères primaires. Les critères binaires ont été analysés de façon descriptive (pourcentages).

2- Population d'analyse :

- Les **analyses d'efficacité** des critères primaires, secondaires et exploratoires (à l'exception de la qualité de vie) 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.

Pour tous les critères de type « temps jusqu'à évènement », les patients pour lesquels aucune évaluation n'a été menée au cours de l'étude ou à la baseline étaient censurés à la date de la randomisation.

- Les **analyses portant sur la qualité de vie ont été réalisées sur la population de patients PRO** qui incluait l'ensemble des patients randomisés qui avaient complété, au minimum, l'évaluation initiale (à la baseline) des questionnaires BPI-SF, BFI, FACT-P ou EQ-5D-5L.
- Les **analyses portant sur la tolérance ont été réalisées sur la population de tolérance**, définie comme la population correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du traitement de l'essai.

3- Principaux amendements au protocole

Amendement 1 - 8 avril 2016

- Modifications des critères d'inclusion selon les recommandations des investigateurs et des membres du comité de l'étude, notamment :
 - Inclusion des patients mHSPC à haut volume ; élimination du besoin de preuves histologiques d'un adénocarcinome de la prostate à partir d'une lésion métastatique pour les patients diagnostiqués plus de 5 ans avant la randomisation,
 - 3^{ème} critère d'inclusion modifié pour autoriser une seule lésion sur le scanner osseux,
 - Restriction du score ECOG à 0 ou 1 (critère 4),

Amendement 2 – 2 février 2017

- Modification de la description de l'analyse des critères principaux,
- Clarification sur les dates de l'analyse intermédiaire de l'OS et l'analyse finale de la rPFS.

Amendement 3 – 22 février 2018

- Modification de la phase d'extension en ouvert,
- L'analyse intermédiaire a été revue pour être menée après la survenue d'environ 60 % des événements.

Amendement 4 – 5 septembre 2018

- Modification du *timing* des analyses intermédiaires de la survie globale,
- Modification de la liste des interactions médicamenteuses.

Amendement 4 / FRA1 12 octobre 2018

Résultats :

Au total, 1 052 patients ont été randomisés dans l'étude (N=525 dans le groupe apalutamide et 527 dans le groupe placebo) représentant la population ITT.

Tous les patients inclus excepté un dans le groupe placebo avaient un bon état général (ECOG de 0 ou 1). L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 43-94), et 23% des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. Près de deux tiers (63 %) des patients avaient une maladie de haut volume et environ un tiers (37%) une maladie de bas volume. Seize pourcent (16%) des patients avaient déjà subi une intervention chirurgicale, une radiothérapie de la prostate ou les deux.

Une majorité de patients (92%) avait un score de Gleason de 7 ou plus. Environ deux tiers (68%) des patients avaient reçu un traitement antérieur par un antiandrogénique de première génération au stade non métastatique. Bien que les critères de résistance à la castration n'aient pas été déterminés à l'inclusion, 94% des patients ont présenté une diminution de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) entre l'instauration du traitement par suppression androgénique (ADT) et la première dose d'apalutamide ou du placebo.

Tableau 3 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'essai TITAN (population ITT)

	Apalutamide (N = 525)	Contrôle (N = 527)	Total (N = 1 052)
Age (années)			
Nombre de patients	525	527	1052
Moyenne (Ecart-type)	68,9 (8,11)	67,9 (8,42)	68,4 (8,28)
Médiane (min ; max)	69,0 (45 ; 94)	68,0 (43 ; 90)	68,0 (43 ; 94)
< 65 ans	149 (28,4 %)	182 (34,5 %)	331 (31,5 %)
65 – 69 ans	136 (25,9 %)	108 (20,5 %)	244 (23,2 %)
70 – 74 ans	107 (20,4 %)	124 (23,5 %)	231 (22,0 %)
≥ 75 ans	133 (25,3 %)	113 (21,4 %)	246 (23,4 %)
Ethnie			
Nombre de patients	525	527	1 052
Amérindiens ou natifs d'Alaska	6 (1,1 %)	13 (2,5 %)	19 (1,8 %)
Asiatiques	119 (22,7 %)	110 (20,9 %)	229 (21,8 %)
Noirs ou Afro-américains	10 (1,9 %)	9 (1,7 %)	19 (1,8 %)
Caucasiens	354 (67,4 %)	365 (69,3 %)	719 (68,3 %)
Autres	24 (4,6 %)	22 (4,2 %)	46 (4,4 %)
multiples	1 (0,2 %)	0	1 (0,1 %)
Non renseignée	11 (2,1 %)	8 (1,5 %)	19 (1,8 %)
Statut ECOG			
0	328 (62,5 %)	348 (66,0 %)	676 (64,3 %)
1	197 (37,5 %)	178 (33,8 %)	375 (35,6 %)
2	0	1 (0,2 %)	1 (0,1 %)
Score de Gleason au diagnostic initial			
< 8	174 (33,1 %)	169 (32,1 %)	343 (32,6 %)
≥ 8	351 (66,9 %)	358 (67,9 %)	709 (67,4 %)
Stade métastatique au diagnostic			
M0 / MX	114 (21,7 %)	86 (16,3 %)	200 (19,0 %)
M1	411 (78,3 %)	441 (83,7 %)	852 (81,0 %)
Extension de la maladie à l'inclusion dans l'essai			
Os	525 (100,0 %)	527 (100,0 %)	1 052 (100,0 %)
Os seulement	289 (55,0 %)	269 (51,0 %)	558 (53,0 %)
Ganglions lymphatiques	199 (37,9 %)	219 (51,0 %)	418 (39,7 %)
Viscères	56 (10,7 %)	72 (13,7 %)	128 (12,2 %)
Poumons	47 (9,0 %)	64 (12,1 %)	111 (10,6 %)
Foie	12 (2,3 %)	13 (2,5 %)	25 (2,4 %)
Tissus mous	22 (4,2 %)	27 (5,1 %)	49 (4,7 %)
Nombre de lésions osseuses à l'inclusion dans l'essai			
≤ 10	318 (60,6 %)	331 (62,8 %)	649 (61,7 %)
> 10	207 (39,4 %)	196 (37,2 %)	403 (38,3 %)
Volume de la maladie*			
Haut volume	325 (61,9 %)	335 (63,6 %)	660 (62,7 %)
Bas volume	200 (38,1 %)	192 (36,4 %)	392 (37,3 %)
Score de douleur BPI-SF (douleur la plus intense sur les 24 dernières heures)			
Nombre de patients	503	513	1016
Moyenne (écart-type)	1,93 (2,190)	1,84 (2,127)	1,89 (2,157)
Médiane (min ; max)	1,14 (0,0 ; 10,0)	1,00 (0,0 ; 9,4)	1,00 (0,0 ; 10,0)
Traitement préalable par docétaxel			
	58 (11,0 %)	55 (10,4 %)	113 (10,7%)

*: le haut volume est défini par la présence d'au moins 1 des 2 critères suivants : présence d'au moins 4 lésions osseuses (dont 1 au moins en dehors de la colonne ou du pelvis) ; présence de métastases viscérales

► Résultats des co-critères de jugement principaux

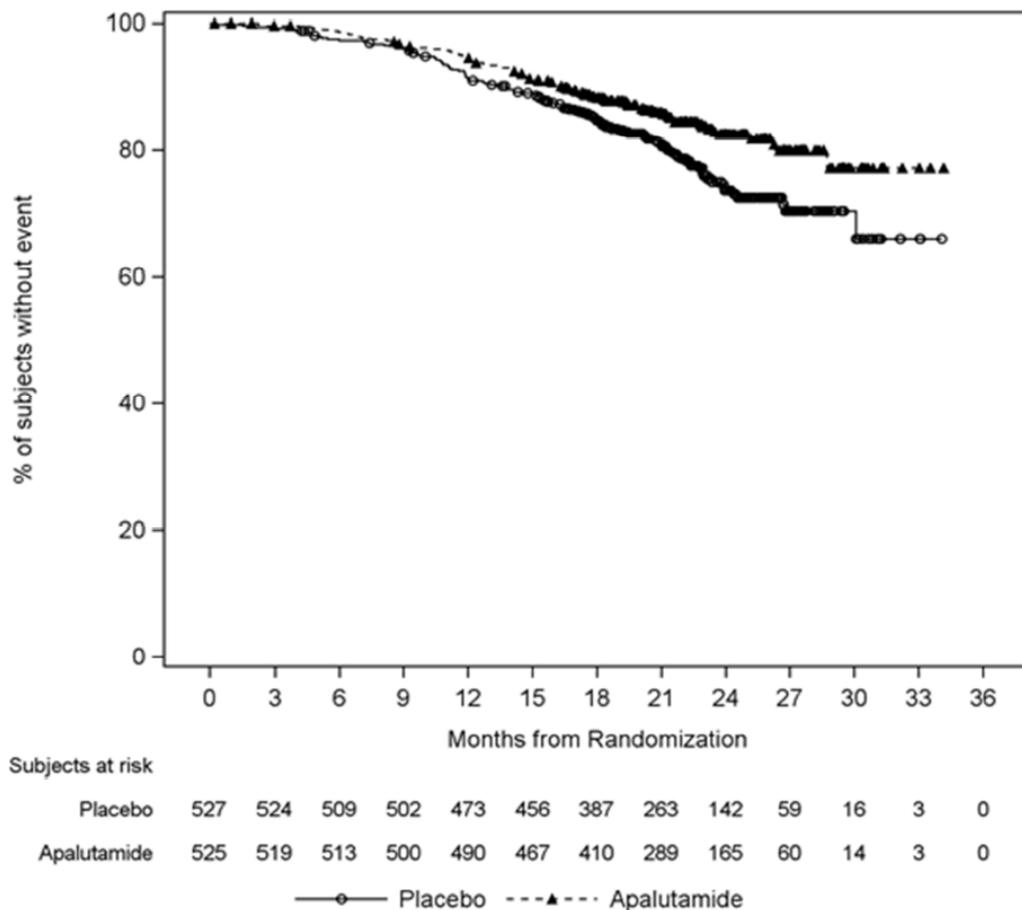
- Survie globale

Lors de la première analyse intermédiaire avec suivi médian de 22,7 mois (23 novembre 2018), 16 % des patients du groupe apalutamide et 22 % des patients du groupe placebo étaient décédés,

soit une différence de 6% en faveur de l'apalutamide (HR = 0,67 ; IC_{95%} [0,51 ; 0,89]). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

L'estimation du taux de survie globale à 24 mois a été de 82 % dans le groupe apalutamide versus 74 % dans le groupe placebo.

Figure 2 : Essai TITAN – Courbes de Kaplan-Meier de la SG



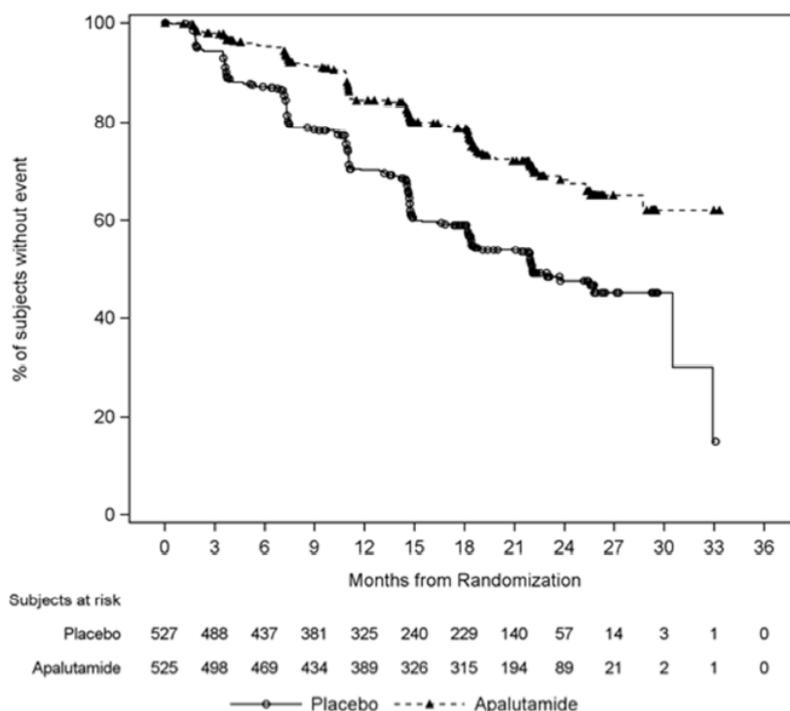
Les résultats exploratoires de l'efficacité du traitement par apalutamide chez certains sous-groupes d'intérêts notamment ceux définis par les paramètres « traitement préalable par docétaxel » ou « atteinte viscérale à baseline » sont présentés à titre documentaire en annexe 1.

- Survie sans progression radiologique (rPFS)

La médiane de rPFS n'a pas été atteinte dans le groupe apalutamide et a été de 22 mois dans le groupe placebo (HR = 0,48 IC_{95%} [0,39 ; 0,60]).

A cette date d'analyse, 26% des patients du groupe apalutamide et 44% des patients du groupe placebo avaient présenté une progression radiologique ou étaient décédés.

Figure 3 : Essai TITAN - Courbes de Kaplan-Meier relatives à la rPFS (population ITT)



► Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

- Délai jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie :

Le délai médian jusqu'à l'instauration de la chimiothérapie n'a été atteint dans aucun des deux groupes : 44 événements (8% des patients) ont été observés dans le groupe apalutamide + ADT et 100 événements (19% des patients) dans le groupe ADT. Le HR a été en faveur du groupe apalutamide (HR = 0,39 ; IC_{95%} [0,27 ; 0,56]).

- Délai jusqu'à progression de la douleur

Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur ce critère (HR = 0,83 ; IC_{95%} [0,65 ; 1,05]).

En l'absence de significativité sur ce dernier critère, la séquence hiérarchique des tests a été interrompue et, de ce fait, aucune conclusion ne peut être tirée sur les critères : délai jusqu'à l'utilisation chronique d'opioïdes et délai jusqu'à la survenue d'un événement osseux.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie n'a pas été intégrée dans les critères hiérarchisés du protocole de l'étude TITAN et demeure exploratoire. Aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats et l'absence de détérioration de la qualité de vie avec l'apalutamide ne peut être revendiquée.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude pivot

Les arrêts de traitement pour événement indésirable (EI) ont concerné 8% des patients du groupe apalutamide et 5% des patients du groupe placebo.

Le nombre de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable de grade 3 ou 4 a été comparable dans les deux groupes (42% dans le groupe apalutamide et 41% dans le groupe comparateur).

Les principaux EI de grade 3 ont été : des affections de la peau et des tissus sous-cutanés (7,1% dans le groupe apalutamide et 0,8% dans le groupe comparateur), une l'hypertension artérielle (8,4% dans le groupe apalutamide et 9,1% dans le groupe comparateur).

D'autres EI de grade 3 fréquemment rapportés (survenant chez 2 à 3 % des patients dans chaque groupe de traitement) étaient les dorsalgies, l'augmentation des phosphatases alcalines sanguines et l'anémie.

La fréquence des EI graves a été comparable entre les deux groupes (20% dans chacun).

Parmi les EI d'intérêt particulier, ont été répertoriés notamment des éruptions cutanées (27% vers 8,5%), des fractures (6,3% versus 4,6%), une hypothyroïdie (6,5% versus 1,1%) et des convulsions (0,6% versus 0,4%).

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

Risques importants identifiés	- Convulsions - Chute - Fracture non pathologique - Maladie cardiaque ischémique*
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Utilisation chez les patients avec une atteinte hépatique sévère - Utilisation chez des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire cliniquement significative - Potentiel carcinogène

* risque important ajouté au PGR

7.3.3 Données issues des PSUR

Suite notamment aux données des PSUR pour la période du 14 janvier 2019 au 13 juillet 2019, les informations relatives à cette spécialité ont été mis à jour pour inclure les événements cardiovasculaires ischémiques, chutes et fractures dans la section « mises en garde et précautions ». La section « Effets indésirables » a été mise à jour avec l'ajout des termes diarrhée, dysgueusie, bouffées de chaleur, hypertension, maladie cardiovasculaire ischémique, et spasmes musculaires. De plus, dans cette section, l'information sur le rash cutané et l'hypothyroïdie a été mise à jour pour inclure les données relatives à l'étude TITAN.

7.3.4 Données issues du RCP

« Description d'une sélection d'effets indésirables :

- Éruption cutanée

L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut : éruption, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoïde bulleuse, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients traités par apalutamide.

Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixante-dix-huit pourcents des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 19% des patients ont reçu des corticoïdes systémiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux (voir rubrique 4.2). L'éruption cutanée est réapparue chez 59% des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée.

- Chutes et fractures

Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6% des patients traités par apalutamide versus 9,0 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4).

- Cardiopathie ischémique

Dans une étude randomisée chez des patients atteints de nmCRPC (SPARTAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 3% des patients ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4% des patients traités par apalutamide et 2% des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients traités par apalutamide (0,5%) et 2 patients ayant reçu le placebo (0,2%) sont décédés d'une cardiopathie ischémique (voir rubrique 4.4).

- Hypothyroïdie

Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8% des patients traités par apalutamide et 2% des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyroïdostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 30% des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez 3% des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7% des patients traités par apalutamide et chez 2% des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose (voir rubrique 4.5). »

07.4 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de l'apalutamide (ERLEADA) dans le traitement de première ligne du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible sont issues de l'étude pivot TITAN de phase III, randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'apalutamide en association à un traitement de suppression androgénique (groupe apalutamide) versus un traitement de suppression androgénique seul (groupe ADT).

Deux co-critères de jugement principaux étaient définis : la survie globale et la survie sans progression radiologique (rPFS).

► Efficacité

Un total de 1 052 patients a été randomisé (525 patients dans le groupe apalutamide et 527 patients dans le groupe ADT). Tous les patients inclus excepté un dans le groupe placebo avaient un bon état général (ECOG de 0 ou 1). L'âge médian était de 68 ans et 23% des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. Près de deux tiers (63 %) des patients avaient une maladie de haut volume et environ un tiers (37%) une maladie de bas volume. Seize pourcent (16%) des patients avaient déjà subi une intervention chirurgicale, une radiothérapie de la prostate ou les deux.

Une majorité de patients (92%) avait un score de Gleason de 7 ou plus au diagnostic.

Lors de la première analyse intermédiaire avec suivi médian de 22,7 mois (23 novembre 2018), 16% des patients du groupe apalutamide et 22% des patients du groupe placebo étaient décédés, soit une différence de 6% en faveur de l'apalutamide (HR = 0,67 ; IC_{95%} [0,51 ; 0,89]). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.

L'estimation du taux de survie globale à 24 mois a été de 82 % dans le groupe apalutamide versus 74% dans le groupe placebo.

La médiane de rPFS n'a pas été atteinte dans le groupe apalutamide et a été de 22 mois dans le groupe placebo (HR = 0,48 IC_{95%} [0,39 ; 0,60]).

A cette date d'analyse, 26% des patients du groupe apalutamide et 44% des patients du groupe placebo avaient eu une progression radiologique ou étaient décédés.

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

- Le délai médian jusqu'à l'instauration de la chimiothérapie n'a été atteint dans aucun des deux groupes. Une chimiothérapie a été instaurée chez 8 % des patients du groupe apalutamide et chez 19% des patients du groupe ADT. Le HR a été en faveur du groupe apalutamide (HR = 0,39 ; IC_{95%} [0,27 ; 0,56]).
- Délai jusqu'à progression de la douleur
Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur ce critère (HR = 0,83 ; IC_{95%} [0,65 ; 1,05]).

En l'absence de significativité sur ce dernier critère, la séquence hiérarchique des tests a été interrompue et, de ce fait, aucune conclusion ne peut être tirée sur les critères : délai jusqu'à l'utilisation chronique d'opioïdes et délai jusqu'à la survenue d'un événement osseux.

La qualité de vie n'ayant pas été intégrée dans les critères hiérarchisés du protocole de l'étude TITAN en double-aveugle, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats et l'absence de détérioration de la qualité de vie avec l'apalutamide ne peut être revendiquée.

► Tolérance

La principale toxicité relevée dans l'étude pivot a été l'éruption cutanée notée dans les EI de grade 3 avec une fréquence de 7,1% dans le groupe apalutamide et de 0,8% dans le groupe comparateur.

► Discussion

Compte tenu des données disponibles, démontrant une supériorité de l'association apalutamide + ADT versus ADT seul, notamment en termes de survie globale (décès : 16% vs 22% dans le groupe comparateur) et de survie sans progression radiologique (progression radiologique ou décès : 26% vs 44% dans le groupe comparateur), il est attendu de ERLEADA (apalutamide) un impact sur la morbi-mortalité dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormono-sensible (mHSPC) nouvellement diagnostiqué. Cependant, aucune donnée démontrant une amélioration de la qualité de vie n'est disponible.

En conséquence, ERLEADA (apalutamide) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert.

Par ailleurs, on ne dispose pas de donnée comparative versus docétaxel ou acétate d'abiratéron (en association avec la prednisone ou la prednisolone), comparateurs ayant démontré un gain en survie globale par rapport à l'ADT seul dans ce contexte.

07.5 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 au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie ou bien sur l'ADT plus acétate d'abiratéronne en association avec la prednisone ou la prednisolone. Ces deux stratégies avaient démontré un gain en survie globale par rapport l'ADT seul⁸.

Place d'ERLEADA (apalutamide) dans la stratégie thérapeutique :

ERLEADA administré en association à l'ADT, représente une nouvelle option de première intention dans le traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible.

En l'absence de donnée comparative, la place d'ERLEADA versus docétaxel ou acétate d'abiratéronne (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 et le 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.
- ▶ ERLEADA (apalutamide) en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) est un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables d'ERLEADA, en association l'ADT est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ligne.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité du cancer de la prostate métastatique et de son incidence estimée à 13 500 patients par an,
- du besoin médical partiellement couvert par les médicaments disponibles,
- de l'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité d'ERLEADA en association à un traitement par ADT par rapport à l'ADT seul,
- mais de l'absence de gain démontré sur la qualité de vie des patients,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation et le parcours des soins du fait de son utilisation en association à l'ADT,

ERLEADA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ERLEADA est important dans cette extension d'indication de l'AMM.

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'extension d'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un

⁸ Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2018–2020 : cancer de la prostate <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-9>

cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) » et à la posologie de l'AMM.

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En prenant en compte :

- **la démonstration d'une supériorité de l'association apalutamide + ADT versus ADT seul, notamment en termes de survie globale (décès : 16% vs 22% dans le groupe comparateur, HR = 0,67 ; IC95% [0,51 ; 0,89]) et de survie sans progression radiologique (progression radiologique ou décès : 26% vs 44% dans le groupe comparateur, HR = 0,48 IC95% [0,39 ; 0,60]),**

et malgré :

- **l'absence de démonstration d'une amélioration de la qualité de vie,**
- **le profil de tolérance d'ERLEADA + ADT acceptable mais avec un risque potentiel de cardiopathie ischémique (4% vs 2% sous placebo),**

la Commission accorde à ERLEADA (apalutamide) en association à l'ADT, comme pour ZYTIGA (acétate d'abiratéron), une amélioration du service médical rendu modérée (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) ».

09.3 Population cible

La population cible d'ERLEADA (apalutamide) 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 cas⁹ 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 prostate¹⁰, 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.

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.

⁹ INCa. Synthèse - Estimations nationales incidence et mortalité par cancer - France métropolitaine entre 1990 et 2018. 2019.

¹⁰ Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009

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 ans¹¹. 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 d'ERLEADA pour cette extension d'indication est estimée à 13 500 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

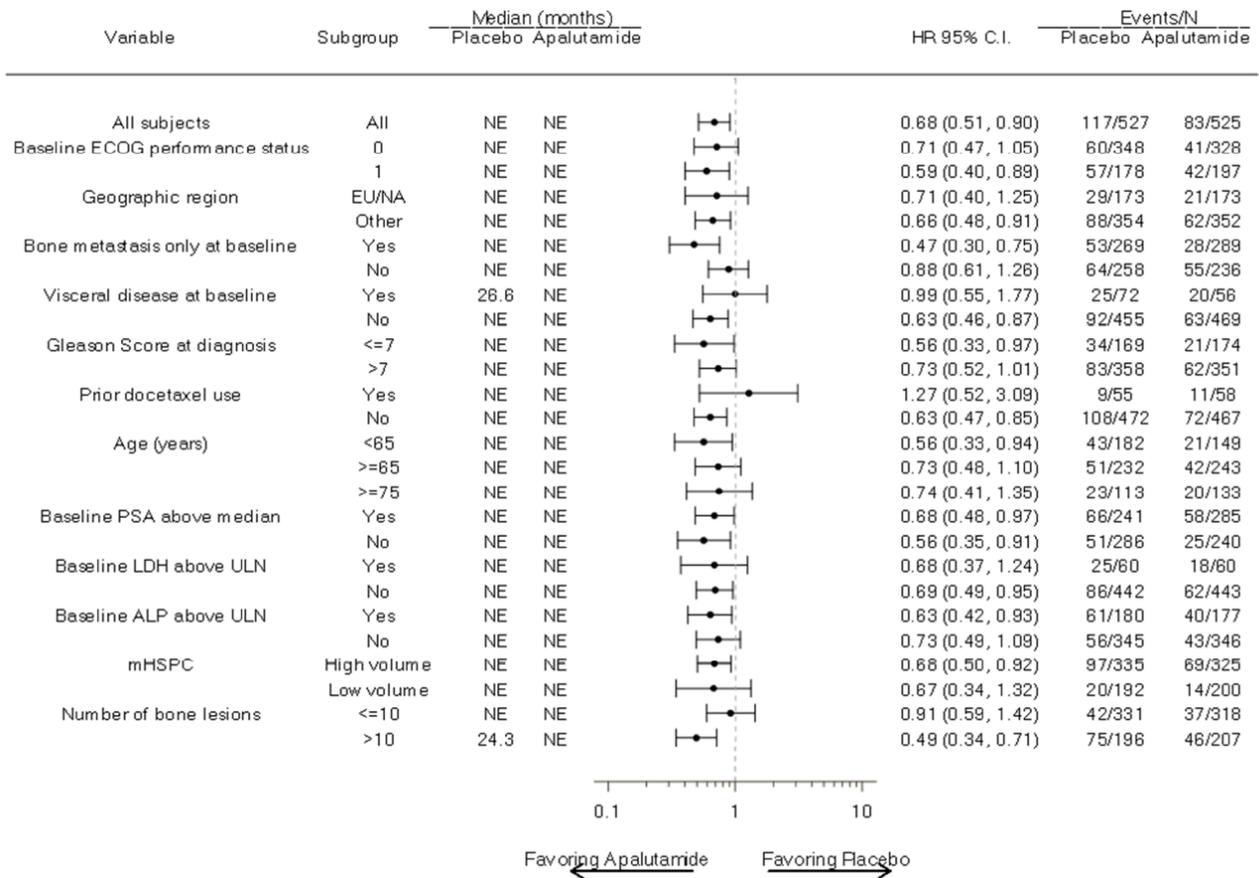
011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et adoption : 10 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentation concernée	<u>ERLEADA 60 mg, comprimé pelliculé</u> plaquettes PVC polychlorotrifluoroéthylène aluminium de 120 comprimés (5 étuis de 24 comprimés) (CIP : 34009 301 672 6 7)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 14/01/2019 Extension d'indication : 27/01/2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02B Antagonistes et agents apparentés L02BB Anti-androgène L02BB05 Apalutamide

¹¹ Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 : 14 : 493-499.

ANNEXE 1

Figure 3 : Essai TITAN – Analyses en sous-groupes de l’OS (population ITT)



Note : + = observation censurée ; NE = non-estimable.