



ENZALUTAMIDE (XTANDI®) – MISE A JOUR 2018

1. CONTEXTE

Cancer de la prostate métastatique : AFFIRM est une étude clinique phase III (NEJM 2012 ; 367 : 1187-1197), randomisée en double aveugle contrôlée ENZALUTAMIDE versus placebo, conduite chez 1199 patients castration-résistants après chimiothérapie. L'étude a montré que ENZALUTAMIDE permettait une survie médiane de 18.4 mois versus 13.6 mois dans le groupe placebo, soit une réduction de 37% du risque de décès. Les end points secondaires ont tous été atteints : réponse PSA, temps jusqu'à progression PSA, temps jusqu'au premier évènement osseux, temps jusqu'à progression de la douleur, qualité de vie.

L'extension de l'indication aux patients n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure a été octroyée sur base des résultats de l'étude PREVAIL. Il s'agit d'un essai clinique multicentrique contrôlé en double aveugle ayant inclus 1717 patients randomisés pour recevoir soit enzalutamide 160mg une fois par jour, soit un placebo.

A l'inclusion, 67% des patients étaient asymptomatiques. A peu près 83% présentaient des métastases osseuses et 12% des métastases pulmonaires et/ou hépatiques. L'âge médian des patients était de 71.5 ans.

La phase en double aveugle avait été stoppée prématurément après une analyse intermédiaire prévue au protocole, réalisé après 540 décès.

A ce moment, la médiane de survie globale n'était atteinte ni dans le groupe enzalutamide, ni dans le groupe placebo. Les médianes de survie estimées étaient de 32.4 mois pour enzalutamide contre 30.2 mois pour le placebo, soit un gain de 2.2 mois (HR 0.17; IC95% [0.60-0.84]; $p < 0.0001$).

Au même moment, la médiane de la survie sans progression radiologique (rPFS) était de 19.7 mois sous enzalutamide contre 5.4 mois sous placebo (HR=0,31 IC95% [0,27 ; 0,35] ; $p < 0,0001$).

Des effets favorables ont été observés au niveau de plusieurs critères secondaires (délai médian jusqu'à instauration d'une chimiothérapie; délai médian de survenue du premier évènement osseux; délai médian de progression du PSA; pourcentage de réponse au PSA $\geq 50\%$; pourcentage de meilleure réponse globale au niveau des tissus mous).

Niveau d'évidence I.

2. INDICATION

ENZALUTAMIDE est indiqué dans :

- le 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.
- le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.



3. MÉCANISME D'ACTION

ENZALUTAMIDE est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, par inhibition compétitive de la liaison androgènes-récepteurs, inhibition de la translocation nucléaire des récepteurs activés, inhibition de la fixation à l'ADN. A noter une absence d'activité agoniste sur les récepteurs aux androgènes.

4. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

ENZALUTAMIDE (XTANDI®) capsules 40 mg, dose 160 mg/jour, voie orale.

5. EFFETS SECONDAIRES ESSENTIELS

- Risque comitial (cas rares rapportés : abaissement du seuil épileptogène)
- Induction enzymatique (éviter warfarine ou anticoagulants coumariniques)
- Asthénie modérée, flush

6. PLACE DANS L'ARSENAL THÉRAPEUTIQUE

Cancer de la prostate métastatique résistant au traitement hormonal, les options :

- Première ligne
 - SIPULEUCEL-T (PROVENGE®)
(gain os + 4.1 mois)
 - DOCETAXEL (TAXOTERE®)
(gain os + 3 mois)
 - ABIRATERONE (ZYTIGA®)
 - ENZALUTAMIDE (XTANDI®)
- Seconde ligne (absence d'étude comparative, ce qui justifie une approche personnalisée selon profil, et les co-morbidités du patient) :
 - RADIUM 223 (ALSYMPCA®)

7. RÉFÉRENCES

- **Increased survival with Enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy**

Howard I. Scher, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Fred Saad, M.D., Mary-Ellen Taplin, M.D., Cora N. Sternberg, M.D., Kurt Mille, M.D., Ronald de Wit, M.D., Peter Mulders, M.D., Ph.D., Kim M. Chi, M.D., Neal D. Shore, M.D., Andrew J. Armstrong, M.D., Thomas W. Flaig, M.D., Aude Fléchon, M.D., Ph.D., Paul Mainwaring, M.D., Mark Fleming, M.D., John D. Hainsworth, M.D., Mohammad Hirmand, M.D., Bryan Selby, M.S., Lynn Seely, M.D., and Johann S. de Bono, M.B., Ch. B., Ph.D. for the AFFIRM Investigators

N Engl J Med 2012 ; 367 : 1187-1197



■ **The PREVAIL Study: Primary Outcomes by Site and Extent of Baseline Disease for Enzalutamide-treated Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer**

Ch. P. Evans, C. S. Higano et al.

European Urology 2016; 70: 675-683

Groupe de travail :

Dr Michel UNTEREINER	chargé de la rédaction de la présente recommandation, médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carlo BOCK	coordinateur du groupe de travail, membre du Conseil scientifique et médecin-spécialiste, oncologue
Dr Carole BAUER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Guy BERCHEM	médecin-spécialiste, oncologue
M Yves BRUCH	membre du Conseil scientifique et pharmacien auprès du CMSS
Mme Jacqueline GENOUX-HAMES	pharmacienne auprès de la Direction de la Santé
Dr Serge MEYER	médecin-spécialiste, oncologue
Dr Stefan RAUH	médecin-spécialiste, oncologue

Les membres ont déclaré leurs conflits d'intérêt potentiels.