1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé
Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé
Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide.

Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé
Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.
Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé
Comprimé pelliculé jaune, rond, comportant la mention « E 40 » gravée.

Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé
Comprimé pelliculé jaune, ovale, comportant la mention « E 80 » gravée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Xtandi est indiqué :

- en monothérapie ou en association avec un traitement par suppression androgénique dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible non métastatique (nmHSPC) en récidive biochimique (BCR) à haut risque chez les hommes adultes non éligibles à une radiothérapie de rattrapage (voir rubrique 5.1).
- en association avec un traitement par suppression androgénique dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes (voir rubrique 5.1).
- dans 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).
- dans 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).
- dans le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel.

4.2 Posologie et mode d'administration

Un traitement par enzalutamide doit être initié 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 comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 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 atteints de CPRC ou de mHSPC n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Les patients atteints de nmHSPC en BCR à haut risque peuvent être traités par Xtandi avec ou sans analogue de la LHRH. Pour les patients recevant Xtandi avec ou sans analogue de la LHRH, le traitement peut être suspendu si le PSA est indétectable (< 0,2 ng/mL) après 36 semaines de traitement. Le traitement doit être réinstauré lorsque le PSA atteint ≥ 2,0 ng/mL chez les patients ayant subi une prostatectomie radicale ou ≥ 5,0 ng/mL chez les patients ayant subi une radiothérapie initiale. Si le taux de PSA est détectable (≥ 0,2 ng/mL) après 36 semaines de traitement, le traitement doit se poursuivre (voir rubrique 5.1).

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.

En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8
L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

Patients âgés
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale
Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (voir rubrique 4.4).
Population pédiatrique
Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du CPRC, du mHSPC ou du nmHSPC en BCR à haut risque chez les hommes adultes.
Mode d'administration
Xtandi est à utiliser par voie orale. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés mais doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante d'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubriques 4.6 et 6.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risque de convulsions
L'utilisation de l'enzalutamide a été associée à des convulsions (voir rubrique 4.8). La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé.

Seconds cancers primitifs
Des cas de seconds cancers primitifs ont été rapportés chez des patients traités par l'enzalutamide dans les études cliniques. Dans les études cliniques de phase III, les événements les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'enzalutamide, et plus fréquemment qu'avec le placebo, ont été le cancer de la vessie (0,3 %), l'adénocarcinome du côlon (0,2 %), le carcinome à cellules transitionnelles (0,2 %) et le mélanome malin (0,2 %).

Les patients doivent être informés de consulter rapidement leur médecin s'ils remarquent des signes de saignement gastro-intestinal, d'hématurie macroscopique ou si d'autres symptômes tels qu'une dysurie ou une impériosité mictionnelle se développent pendant le traitement par l'enzalutamide.

Utilisation concomitante d'autres médicaments
L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques.

L'administration concomitante de warfarine ou d'anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5).

Insuffisance rénale
La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients.

Insuffisance hépatique sévère
Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (voir rubrique 4.5).

Antécédents récents de maladies cardiovasculaires
Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques.

Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT
Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi.

Chimiothérapie concomitante
La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (voir rubrique 4.5) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue.

Réactions cutanées sévères
Des effets indésirables cutanés sévères (EICS), y compris le syndrome de Stevens-Johnson, pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatal, ont été rapportés avec le traitement par enzalutamide.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées.

En cas d'apparition de signes et de symptômes suggérant cette réaction, l'enzalutamide doit être immédiatement arrêté et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant).

Réactions d'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8).

Xtandi en monothérapie chez les patients atteints de nmHSPC en BCR à haut risque
Les résultats de l'étude EMBARK suggèrent que Xtandi en monothérapie et en association avec un traitement par suppression androgénique ne sont pas des options de traitement équivalentes chez les patients atteints de nmHSPC en BCR à haut risque (voir rubriques 4.8 et 5.1). Xtandi en association avec un traitement par suppression androgénique est considéré comme l'option de traitement privilégiée, sauf dans les cas où l'ajout d'un traitement par suppression androgénique pourrait entraîner une toxicité ou un risque inacceptable.

Dysphagie liée à la forme pharmaceutique du produit
Des cas de patients présentant des difficultés à avaler Xtandi, y compris d'étouffement, ont été rapportés. Les difficultés à avaler et les cas d'étouffement ont été principalement signalés avec la forme capsule, ce qui pourrait être en rapport avec une taille du produit plus importante. Les patients doivent être informés d'avaler les comprimés entiers avec une quantité suffisante d'eau.

Excipients
Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet potentiel d'autres médicaments sur l'exposition à l'enzalutamide

Inhibiteurs du CYP2C8
Le CYP2C8 joue un rôle important dans l'élimination de l'enzalutamide et dans la formation de son métabolite actif. Après administration par voie orale de gemfibrozil (600 mg deux fois par jour), un inhibiteur puissant du CYP2C8, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée d'environ 326 % tandis que sa C_{max} a été diminuée de 18 %. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, a été augmentée de 77 % tandis que la C_{max} a été diminuée de 19 %. Les inhibiteurs puissants (ex : gemfibrozil) du CYP2C8 doivent être évités ou utilisés avec précaution pendant le traitement par enzalutamide. Chez les patients devant recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne (voir rubrique 4.2).

Inhibiteurs du CYP3A4
Le CYP3A4 joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide. Après administration par voie orale d'itraconazole (200 mg en une prise quotidienne), un inhibiteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide a été augmentée de 41 %, tandis que sa C_{max} est restée inchangée. L'ASC de la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, a été augmentée de 27 % tandis que la C_{max} est également restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inhibiteurs du CYP3A4.

Inducteurs du CYP2C8 et du CYP3A4
Après administration par voie orale de rifampicine (600 mg en une prise quotidienne), un inducteur modéré du CYP2C8 et inducteur puissant du CYP3A4, chez des sujets sains de sexe masculin, l'ASC de l'enzalutamide et de son métabolite actif a diminué de 37 % tandis que la C_{max} est restée inchangée. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Xtandi est administré en association avec des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4.

Effet potentiel de l'enzalutamide sur l'exposition d'autres médicaments

Induction enzymatique
L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant qui augmente la synthèse de nombreux enzymes et transporteurs ; par conséquent, il faut s'attendre à des interactions avec des médicaments substrats des enzymes ou des transporteurs couramment utilisés. La diminution des concentrations plasmatiques peut être importante et annuler ou réduire l'effet clinique. Il existe également un risque de formation accrue de métabolites actifs. Les enzymes sur lesquelles l'enzalutamide est susceptible d'avoir un effet inducteur incluent : le CYP3A dans le foie et l'intestin, le CYP2B6, le CYP2C9, le CYP2C19 et l'uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransférase (UGTs – enzyme de conjugaison des glucuronides). L'enzalutamide pourrait également avoir un effet inducteur sur certains transporteurs tels que la protéine 2 associée à la multirésistance aux médicaments (MRP2) et le polypeptide transporteur d'anions organiques 1B1 (OATP1B1).

Des études *in vivo* ont montré que l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4 et un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19. L'administration concomitante d'enzalutamide (160 mg en une prise quotidienne) et de doses orales uniques de substrats des CYP cibles chez des patients atteints d'un cancer de la prostate a induit une diminution de 86 % de l'ASC du midazolam (substrat du CYP3A4), de 56 % de l'ASC de la S-warfarine (substrat du CYP2C9) et de 70 % de l'ASC de l'oméprazole (substrat du CYP2C19). Il est possible que l'enzalutamide ait également un effet inducteur sur l'UGT1A1. Dans une étude clinique réalisée chez des patients atteints de cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, Xtandi (160 mg une fois par jour) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie intraveineuse (75 mg/m^2 en perfusion toutes les 3 semaines). L'ASC du docétaxel a diminué de 12 % [Rapport des moyennes géométriques (RMG) = 0,882 (IC à 90 % : 0,767 ; 1,02)] tandis que la C_{max} a baissé de 4 % [RMG = 0,963 (IC à 90 % : 0,834 ; 1,11)].

Il faut s'attendre à des interactions avec certains médicaments éliminés par métabolisme ou par transport actif. Il convient de ne pas utiliser ces médicaments ou de les utiliser avec prudence lorsque leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et que leur posologie est difficilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. Certains éléments laissent penser que le risque d'atteinte hépatique après administration de paracétamol est plus élevé en cas d'administration concomitante d'inducteurs enzymatiques.

Les groupes de médicaments susceptibles d'être concernés incluent, entre autres (liste non limitative) :

- des analgésiques (ex : fentanyl, tramadol)
- des antibiotiques (ex : clarithromycine, doxycycline)

- des agents anti-cancéreux (ex : cabazitaxel)
- des antiépileptiques (ex : carbamazépine, clonazépam, phénytoïne, primidone, acide valproïque)
- des antipsychotiques (ex : halopéridol)
- des antithrombotiques (ex : acénocoumarol, warfarine, clopidogrel)
- des bêtabloquants (ex : bisoprolol, propranolol)
- des inhibiteurs calciques (ex : diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, vérapamil)
- des glycosides cardiaques (ex : digoxine)
- des corticoïdes (ex : dexaméthasone, prednisolone)
- des traitements antirétroviraux contre le VIH (ex : indinavir, ritonavir)
- des hypnotiques (ex : diazépam, midazolam, zolpidem)
- un immunosuppresseur (ex : tacrolimus)
- un inhibiteur de la pompe à protons (ex : oméprazole)
- des statines métabolisées par le CYP3A4 (ex : atorvastatine, simvastatine)
- des agents thyroïdiens (ex : lévothyroxine)

Il est possible que le potentiel d'induction enzymatique maximal de l'enzalutamide ne soit atteint qu'après un mois de traitement environ, lorsque les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes, bien que des effets inducteurs soient susceptibles d'apparaître plus tôt. Chez les patients prenant des médicaments substrats du CYP2B6, du CYP3A4, du CYP2C9, du CYP2C19 ou de l'UGT1A1, il faut évaluer la possible diminution des effets pharmacologiques (ou l'augmentation des effets en cas de formation de métabolites actifs) pendant le premier mois de traitement par enzalutamide et adapter la posologie si nécessaire. La demi-vie de l'enzalutamide étant longue (5,8 jours, voir rubrique 5.2), il est possible que les effets sur les enzymes persistent pendant un mois ou plus après l'arrêt du traitement. Il pourrait s'avérer nécessaire de diminuer graduellement la dose du médicament concomitant à la fin du traitement par enzalutamide.

Substrats du CYP2C8 et du CYP1A2
L'enzalutamide (à la dose de 160 mg en une prise quotidienne) n'a pas provoqué de modification cliniquement significative de l'ASC ni de la C_{max} de la caféine (substrat du CYP1A2) ou de la pioglitazone (substrat du CYP2C8). L'ASC de la pioglitazone a été augmentée de 20 %, tandis que la C_{max} a diminué de 18 %. L'ASC et la C_{max} de la caféine ont respectivement diminué de 11 % et 4 %. Aucune adaptation posologique n'est indiquée en cas d'administration concomitante de Xtandi et d'un substrat du CYP2C8 ou du CYP1A2.

Substrats de la P-gp
Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide pourrait être un inhibiteur de la P-gp, un transporteur d'efflux. Un léger effet inhibiteur de l'enzalutamide, à l'état d'équilibre, sur la P-gp a été observé dans une étude menée auprès de patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient reçu une dose orale unique de digoxine, un substrat de la P-gp, avant le traitement par l'enzalutamide et de façon concomitante (administration concomitante après au moins 55 jours de traitement par l'enzalutamide 160 mg une fois par jour). Les taux plasmatiques de digoxine ont été mesurés à l'aide d'un dosage validé par chromatographie liquide et spectrométrie de masse en tandem. L'ASC et la C_{max} de la digoxine ont augmenté de 33 % et 17 % respectivement. Les médicaments substrats de la P-gp ayant une marge thérapeutique étroite (ex : colchicine, étexilate de dabigatran, digoxine) doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont administrés avec Xtandi, et peuvent nécessiter une adaptation posologique pour maintenir les concentrations plasmatiques à un niveau optimal.

Interférences lors des tests de laboratoire
Des résultats faussement élevés du taux plasmatique de digoxine avec le test immunologique en microparticules chimiluminescentes (CMIA) ont été identifiés chez des patients traités à l'enzalutamide, indépendamment d'un traitement à la digoxine. Par conséquent, les résultats des taux plasmatiques de digoxine obtenus par CMIA doivent être interprétés avec prudence et confirmés par un autre type de dosage avant de prendre toute mesure concernant les doses de digoxine.
Substrats de la BCRP
À l'état d'équilibre, l'enzalutamide n'a causé aucun changement cliniquement significatif de l'exposition à la rosuvastatine, un substrat de la BCRP (protéine de résistance au cancer du sein), chez les patients atteints d'un cancer de la prostate qui avaient reçu une dose orale unique de rosuvastatine avant le traitement par l'enzalutamide et de façon concomitante (administration concomitante après au moins 55 jours de traitement par l'enzalutamide 160 mg une fois par jour). L'ASC de la rosuvastatine a diminué de 14 % tandis que sa C_{max} a augmenté de 6 %. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'un substrat de la BCRP avec Xtandi.

Substrats de la MRP2, de l'OAT3 et de l'OCT1
Compte tenu des données *in vitro*, l'inhibition de la MRP2 (dans l'intestin) ainsi que du transporteur d'anions organiques 3 (OAT3) et du transporteur de cations organiques 1 (OCT1) (au niveau systémique) ne peut être exclue. L'induction de ces transporteurs est également possible en théorie, et l'effet global est actuellement inconnu.

Médicaments allongeant l'intervalle QT
Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de Xtandi avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes tels que les antiarythmiques de classe IA (par exemple quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc. doit être évaluée avec précaution (voir rubrique 4.4).

Effet de la nourriture sur l'exposition à l'enzalutamide
La nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition à l'enzalutamide. Au cours des études cliniques, Xtandi a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer
Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Xtandi chez la femme enceinte, et ce médicament ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer. Il se peut que ce médicament soit nocif pour l'enfant à naître ou entraîne un avortement spontané s'il est pris pendant la grossesse (voir rubriques 4.3, 5.3 et 6.6).

Contraception chez les hommes et les femmes
La présence de l'enzalutamide ou de ses métabolites dans le sperme n'est pas connue. L'utilisation d'un préservatif est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement par enzalutamide en cas de rapport sexuel avec une femme enceinte. En cas de rapport sexuel avec une femme en âge de procréer, l'utilisation d'un préservatif associé à une autre méthode de contraception efficace est nécessaire pendant le traitement et durant les trois mois suivant la fin du traitement. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Grossesse
L'enzalutamide ne doit pas être utilisé chez la femme. L'enzalutamide est contre-indiqué chez la femme enceinte ou susceptible de l'être (voir rubriques 4.3, 5.3 et 6.6).
Allaitement
L'enzalutamide ne doit pas être utilisé chez la femme. On ne sait pas si l'enzalutamide est retrouvé dans le lait maternel. L'enzalutamide et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait de rate (voir rubrique 5.3).
Fertilité
Les études menées chez l'animal ont montré que l'enzalutamide affectait le système reproducteur des rats et des chiens mâles (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Xtandi peut avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, car des événements psychiatriques et neurologiques (notamment des convulsions) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés du risque potentiel de développer un événement psychiatrique ou neurologique pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets de l'enzalutamide sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, l'hypertension, les fractures, la chute et les céphalées. Les autres effets indésirables importants comprennent la cardiopathie ischémique et les convulsions.

Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,6 % 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).

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés avec un traitement par enzalutamide (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories sont définies comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence.

Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques comparatives et post- commercialisation

Classe de systèmes d'organes MedDRA	**Effet indésirable et fréquence**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : leucopénie, neutropénie Fréquence indéterminée * : thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée * : œdème du visage, œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée * : diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent : anxiété Peu fréquent : hallucination visuelle
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées Fréquent : trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, dysgueusie, syndrome des jambes sans repos, troubles cognitifs Peu fréquent : convulsions¥ Fréquence indéterminée * : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique† Fréquence indéterminée * : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffées de chaleur, hypertension
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée * : dysphagie∞, nausées, vomissements, diarrhée
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : sécheresse cutanée, prurit Fréquence indéterminée * : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : fractures‡ Fréquence indéterminée * : myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent : gynécomastie, douleur du mamelon#, sensibilité mammaire#
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : asthénie, fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent : chute

* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation.
¥ Évalué par la requête standardisée du dictionnaire MedDRA (SMQ) étroite de « Convulsions », incluant convulsion, convulsion grand mal, crises partielles complexes, crises partielles et état de mal épileptique. Cela inclut les rares cas de convulsions avec des complications mortelles.
† Évalué par les SMQ étroites de « Infarctus du myocarde » et « Autres cardiopathies ischémiques » incluant les termes préférés suivants, observés chez au moins deux patients dans les études de phase III randomisées, contrôlées versus *placebo* : angor, maladie coronarienne, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, syndrome coronarien aigu, angor instable, ischémie myocardique et artériosclérose coronaire.
‡ Inclut tous les termes préférés comportant le mot « fracture » osseuse.
# Effets indésirables pour l'enzalutamide en monothérapie.
∞ Des cas de dysphagie ont été rapportés, y compris des cas d'étouffement. Les deux évènements ont été principalement rapportés avec la forme capsule, ce qui pourrait être lié à une taille du produit plus importante (voir rubrique 4.4).

Description d'une sélection d'effets indésirables

Convulsions
Dans les études cliniques comparatives, 31 (0,6 %) des 5112 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que quatre patients (0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu du bicalutamide ont présenté 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 présentant 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 présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6% avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2%) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté 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
Dans les études cliniques randomisées, contrôlées *versus* placebo, une cardiopathie ischémique est survenue chez 3,5 % des patients recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique *versus* 2,1 % des patients recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique. Quinze patients (0,4 %) recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique et 3 patients (0,1 %) recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique ont présenté une cardiopathie ischémique ayant conduit au décès.

Dans l'étude EMBARK, une cardiopathie ischémique est survenue chez 6,2 % des patients recevant l'enzalutamide plus la leuproréline et 10,7 % des patients recevant l'enzalutamide en monothérapie. Un patient (0,3 %) recevant l'enzalutamide plus la leuproréline, un patient (0,3 %) recevant le placebo plus la leuproréline et un patient (0,3 %) recevant l'enzalutamide en monothérapie ont présenté une cardiopathie ischémique ayant conduit au décès.

Gynécomastie
Dans l'étude EMBARK, une gynécomastie (tous grades confondus) a été observée chez 31 (8,8 %) des 353 patients recevant l'enzalutamide plus la leuproréline et 163 (46 %) des 354 patients recevant l'enzalutamide en monothérapie. Une gynécomastie de grade 3 ou supérieur n'a été observée chez aucun patient recevant l'enzalutamide plus la leuproréline et a été observée chez 1 patient (0,3 %) recevant le placebo plus la leuproréline et 3 patients (0,8 %) recevant l'enzalutamide en monothérapie.

Douleur du mamelon
Dans l'étude EMBARK, une douleur du mamelon (tous grades confondus) a été observée chez 13 (3,7 %) des 353 patients recevant l'enzalutamide plus la leuproréline et 54 (15,3 %) des 354 patients recevant l'enzalutamide en monothérapie. Une douleur du mamelon de grade 3 ou supérieur n'a été observée chez aucun patient recevant l'enzalutamide plus la leuproréline ou recevant l'enzalutamide en monothérapie.

Sensibilité mammaire
Dans l'étude EMBARK, une sensibilité mammaire (tous grades confondus) a été observée chez 4 (1,1 %) des 353 patients recevant l'enzalutamide plus la leuproréline et 51 (14,4 %) des 354 patients recevant l'enzalutamide en monothérapie. Une sensibilité mammaire de grade 3 ou supérieur n'a été observée chez aucun patient recevant l'enzalutamide plus la leuproréline ou recevant l'enzalutamide en monothérapie.
Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote à l'enzalutamide. En cas de surdosage, l'administration d'enzalutamide doit être arrêtée et des mesures générales de prise en charge doivent être mises en place en tenant compte de la demi-vie de 5,8 jours. Après un surdosage, les patients peuvent être exposés à un risque accru de convulsions.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antihormones et apparentés, antiandrogènes, Code ATC: L02BB04
Mécanisme d'action
Le cancer de la prostate est un cancer sensible aux androgènes. Il répond à l'inhibition de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes. Malgré des taux sériques d'androgènes bas voire indétectables, la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes continue de favoriser la progression de la maladie. Pour stimuler la croissance des cellules tumorales, le récepteur aux androgènes doit pénétrer dans le noyau et se fixer à l'ADN. L'enzalutamide est un inhibiteur puissant de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, qui en bloque plusieurs étapes. L'enzalutamide inhibe de façon compétitive la liaison des androgènes à leurs récepteurs, et inhibe donc la translocation nucléaire des récepteurs activés, et inhibe leur fixation à l'ADN et ce, même en cas de surexpression des récepteurs aux androgènes ou dans les cellules cancéreuses résistantes aux anti-androgènes. Le traitement par enzalutamide freine la croissance des cellules prostatiques cancéreuses et peut induire leur apoptose et la régression tumorale. Des études précliniques ont montré que l'enzalutamide n'a pas d'activité agoniste sur les récepteurs aux androgènes.
Effets pharmacodynamiques
Dans une étude clinique de phase III (AFFIRM) menée chez des patients après échec de la chimiothérapie à base de docétaxel, une diminution d'au moins 50 % du taux de PSA par rapport à la valeur initiale a été observée chez 54 % des patients recevant l'enzalutamide *versus* 1,5 % des patients recevant le placebo.

Dans une autre étude clinique de phase III (PREVAIL) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu le placebo :78,0 % contre 3,5 % (différence = 74,5 %, $p < 0,0001$).

Dans une étude clinique de phase II (TERRAIN) menée chez des patients chimio-naïfs, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (réponse définie par une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) en comparaison des patients ayant reçu du bicalutamide : 82,1 % contre 20,9 % (différence = 61,2 %, $p < 0,0001$).

Dans une étude à un seul bras (9785-CL-0410) menée chez des patients préalablement traités pendant au moins 24 semaines par de l'abiratérone (plus prednisone), 22,4 % présentaient une diminution de ≥ 50 % du taux de PSA par rapport à l'état initial. Concernant les antécédents de chimiothérapie, la proportion de patients avec une diminution de ≥ 50 % du taux de PSA a été respectivement de 22,1 % et 23,2 % pour le groupe de patients sans antécédent de chimiothérapie et pour le groupe de patients avec un antécédent de chimiothérapie.

Dans l'étude clinique MDV3100-09 (STRIVE) dans le CPRC non métastatique et métastatique, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total confirmé significativement plus élevé (défini comme une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial), comparés aux patients traités par bicalutamide (81,3 % contre 31,3 % ; différence = 50,0 %, p < 0,0001).

Dans l'essai clinique MDV3100-14 (PROSPER) dans le CPRC non métastatique, les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA confirmé significativement plus élevé (défini comme une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial), comparés aux patients ayant reçu le placebo (76,3 % contre 2,4 % ; différence = 73,9 %, p < 0,0001).

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité de l'enzalutamide a été établie au cours de trois études cliniques de phase III, multicentriques, randomisées, contrôlées *versus* placebo [MDV3100-14 (PROSPER), CRPC2 (AFFIRM), MDV3100-03 (PREVAIL)], chez des patients atteints d'un cancer de la prostate ayant progressé au cours d'un traitement par suppression androgénique [analogue de la LHRH ou après orchidectomie bilatérale]. L'étude PREVAIL a été menée chez des patients atteints d'un CPRC métastatique n'ayant jamais reçu de chimiothérapie, tandis que l'étude AFFIRM a été menée chez des patients atteints d'un CPRC métastatique traités antérieurement par docétaxel et l'étude PROSPER a été menée chez des patients atteints d'un CPRC non métastatique. L'efficacité chez les patients atteints de mHSPC a été démontrée dans une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo [9785CL0335 (ARCHES)]. Une autre étude clinique de phase III multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo [MDV310013 (EMBARK)] a établi l'efficacité chez les patients atteints de nmHSPC en BCR à haut risque. Tous les patients ont été traités par un analogue de la LHRH ou ont subi une orchidectomie bilatérale, sauf indication contraire.

Dans les groupes de traitement actif, Xtandi a été administré par voie orale à une dose de 160 mg par jour. Dans les cinq études cliniques (EMBARK, ARCHES, PROSPER, AFFIRM et PREVAIL), les patients du groupe témoin ont reçu un placebo. La prise de prednisone n'était pas obligatoire.

Les modifications du taux sérique de PSA pris isolément ne sont pas toujours prédictives du bénéfice clinique. Ainsi, dans ces cinq études, il était recommandé que les patients poursuivent leurs traitements jusqu'à ce que les critères d'arrêt ou de suspension du traitement de l'étude soient remplis pour chaque étude comme spécifié ci-après.

Étude MDV3100-13 (EMBARK) (patients atteints de HSPC non métastatique en BCR à haut risque)

L'étude EMBARK a inclus 1068 patients atteints de nmHSPC en BCR à haut risque randomisés selon un rapport 1:1:1 pour recevoir de l'enzalutamide par voie orale à une dose de 160 mg une fois par jour en concomitance avec un TSA (N = 355), de l'enzalutamide par voie orale à une dose de 160 mg une fois par jour en monothérapie en ouvert (N = 355) ou un placebo par voie orale une fois par jour en concomitance avec un TSA (N = 358) (TSA défini comme la leuproréline). Tous les patients avaient préalablement reçu un traitement définitif à visée curative par prostatectomie radicale, par radiothérapie (y compris curiethérapie), ou les deux. Les patients devaient avoir confirmation d'une maladie non métastatique par revue centralisée indépendante en aveugle (blinded independent central review, BICR) et d'une récidive biochimique à haut risque (définie par un temps de doublement du PSA ≤ 9 mois). Les patients devaient également présenter des taux de PSA ≥ 1 ng/mL s'ils avaient subi une prostatectomie radicale (avec ou sans radiothérapie) comme traitement initial du cancer de la prostate ou des taux de PSA d'au moins 2 ng/mL supérieurs au nadir s'ils avaient uniquement reçu une radiothérapie antérieure. Les patients ayant précédemment subi une prostatectomie et étant éligibles à une radiothérapie de rattrapage selon l'investigateur étaient exclus de l'étude.

Les patients étaient stratifiés en fonction du PSA à l'inclusion (≤ 10 ng/mL vs > 10 ng/mL), du temps de doublement du PSA (≤ 3 mois vs > 3 mois à ≤ 9 mois) et des antécédents d'hormonothérapie (hormonothérapie antérieure vs absence d'hormonothérapie antérieure). Pour les patients dont les taux de PSA étaient indétectables (< 0,2 ng/mL) à la semaine 36, le traitement était suspendu à la semaine 37 puis réinstauré une fois que les taux de PSA dépassaient ≥ 2,0 ng/mL chez les patients ayant subi une prostatectomie ou ≥ 5,0 ng/mL chez les patients n'ayant pas subi de prostatectomie. Pour les patients dont les taux de PSA étaient détectables à la semaine 36 (≥ 0,2 ng/mL), le traitement était poursuivi sans suspension jusqu'à ce que les critères d'arrêt définitif du traitement soient remplis. Le traitement était définitivement interrompu en cas de progression radiographique confirmée par la revue centralisée après la lecture locale initiale.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les trois groupes de traitement. L'âge médian global à la randomisation était de 69 ans (fourchette : 49,0 – 93,0). La plupart des patients dans la population totale étaient d'origine ethnique caucasienne (83,2 %) ; 7,3 % étaient d'origine ethnique asiatique et 4,4 % d'origine ethnique noire. Le temps de doublement du PSA médian était de 4,9 mois. Soixante-quatorze pour cent des patients avaient précédemment reçu un traitement définitif par prostatectomie radicale, 75 % des patients avaient précédemment reçu une radiothérapie (y compris une curiethérapie) et 49 % des patients avaient précédemment reçu les deux traitements. Trente-deux pour cent des patients présentaient un score de Gleason ≥ 8. Le score de performance Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) était de 0 chez 92 % des patients et de 1 chez 8 % des patients à l'entrée dans l'étude.

La survie sans métastase (*metastasis-free survival*, MFS) chez les patients randomisés pour recevoir l'enzalutamide plus TSA en comparaison avec ceux randomisés pour recevoir le placebo plus TSA était le critère d'évaluation principal. La survie sans métastase était définie comme le délai entre la randomisation et la progression radiologique ou le décès pendant l'étude, selon le premier événement survenu.

Les critères secondaires évalués après test de multiplicité étaient le délai de progression du PSA, le délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique et la survie globale. Un autre critère secondaire après test de multiplicité était la MFS chez les patients randomisés pour recevoir l'enzalutamide en monothérapie en comparaison avec ceux randomisés pour recevoir le placebo plus TSA.

L'enzalutamide plus TSA et en monothérapie a démontré une amélioration statistiquement significative de la MFS en comparaison avec le placebo plus TSA. Les résultats d'efficacité clés sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Résumé des résultats d'efficacité chez les patients traités par l'enzalutamide plus TSA, le placebo plus TSA ou l'enzalutamide en monothérapie dans l'étude EMBARK (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide plus TSA (N = 355)	Placebo plus TSA (N = 358)	Enzalutamide en monothérapie (N = 355)
Survie sans métastase[1]			
Nombre d'événements (%)[2]	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Médiane, mois (IC à 95 %)[3]	NA (NA, NA)	NA (85,1 ; NA)	NA (NA, NA)
Hazard ratio par rapport au placebo plus TSA (IC à 95 %)[4]	0,42 (0,30 ; 0,61)	--	0,63 (0,46 ; 0,87)
Valeur de p en comparaison avec le placebo plus TSA[5]	p < 0,0001	--	p = 0,0049
Délai de progression du PSA[6]			
Nombre d'événements (%)[2]	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Médiane, mois (IC à 95 %)[3]	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
Hazard ratio par rapport au placebo plus TSA (IC à 95 %)[4]	0,07 (0,03 ; 0,14)	--	0,33 (0,23 ; 0,49)
Valeur de p en comparaison avec le placebo plus TSA[5]	p < 0,0001	--	p < 0,0001
Délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique			
Nombre d'événements (%)[7]	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Médiane, mois (IC à 95 %)[3]	NA (NA, NA)	76,2 (71,3 ; NA)	NA (NA, NA)
Hazard ratio par rapport au placebo plus TSA (IC à 95 %)[4]	0,36 (0,26 ; 0,49)	--	0,54 (0,41 ; 0,71)
Valeur de p en comparaison avec le placebo plus TSA[5]	p < 0,0001	--	p < 0,0001

NA = non atteint.

1. Temps de suivi médian de 61 mois.
2. Sur la base du premier événement survenu (progression radiographique ou décès).
3. Sur la base des estimations de Kaplan-Meier.
4. Le hazard ratio est basé sur un modèle de régression de Cox stratifié en fonction du PSA à l'inclusion, du temps de doublement du PSA et des antécédents d'hormonothérapie.
5. La valeur de p bilatérale est dérivée d'un test de log-rank stratifié sur la base du PSA à l'inclusion, du temps de doublement du PSA et des antécédents d'hormonothérapie.
6. Sur la base de la progression du PSA selon les critères Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2.
7. Sur la base de la première utilisation d'un traitement antinéoplasique après l'état initial pour le cancer de la prostate.

Lors de l'analyse finale (suivi médian de 94,0 mois) l'enzalutamide plus TSA a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale par rapport au placebo plus TSA [HR = 0,60 ; (IC à 95 % : 0,44 ; 0,80), p = 0,0006]. La survie globale médiane n'a pas été atteinte dans le bras enzalutamide plus TSA et était de 117,5 mois (IC à 95 % : 109,8 ; NA) dans le bras placebo plus TSA (Figure 3). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans le bras enzalutamide en monothérapie, par rapport au bras placebo plus TSA (HR = 0,83 ; IC à 95 % : 0,63-1,10) (Figure 4).

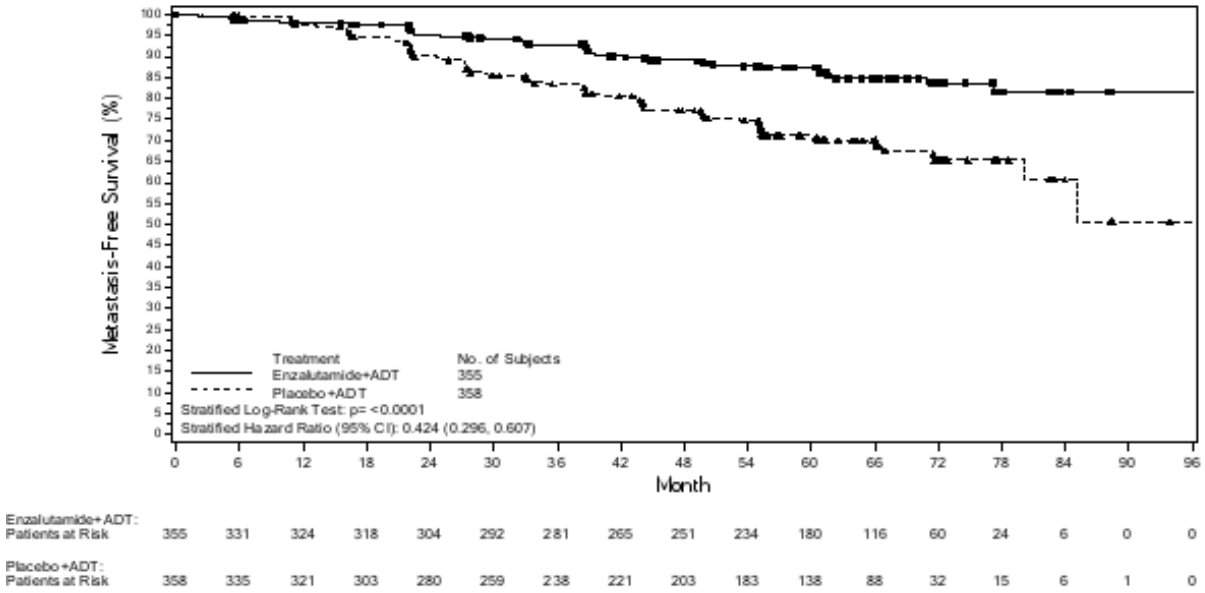


Figure 1 : Courbes de Kaplan-Meier sur la MFS dans les bras de traitement enzalutamide plus TSA vs placebo plus TSA de l'étude EMBARK (analyse sur la population en intention de traiter)

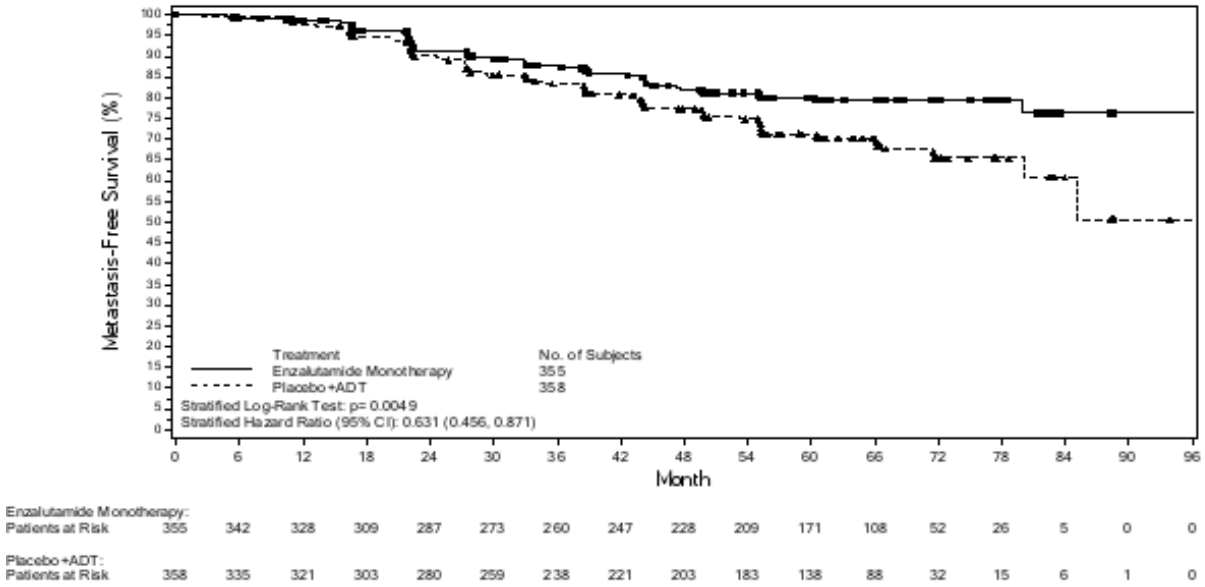


Figure 2 : Courbes de Kaplan-Meier sur la MFS dans les bras de traitement enzalutamide en monothérapie vs placebo plus TSA de l'étude EMBARK (analyse sur la population en intention de traiter)

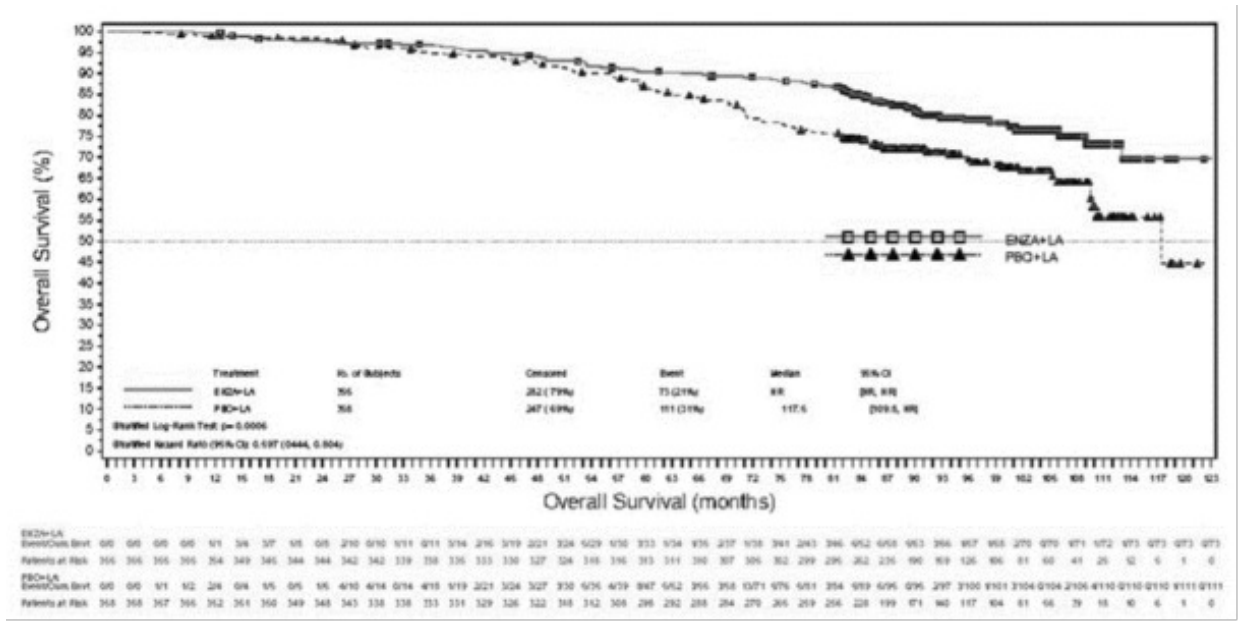


Figure 3 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale dans les bras de traitement enzalutamide plus TSA vs placebo plus TSA de l'étude EMBARK (analyse sur la population en intention de traiter)

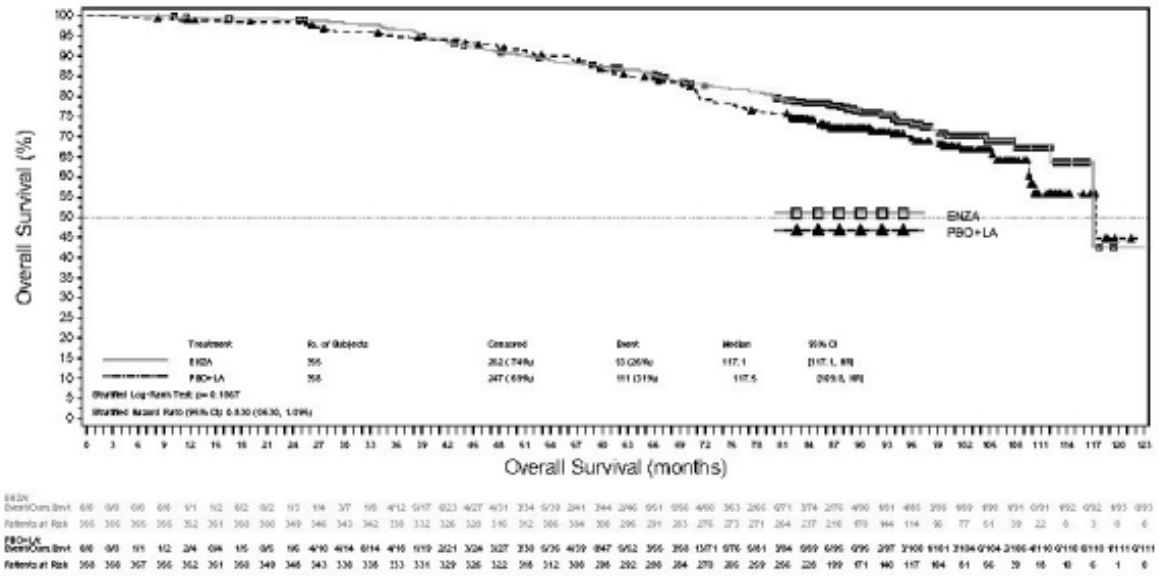


Figure 4 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale dans les bras de traitement enzalutamide en monothérapie vs placebo plus TSA de l'étude EMBARK (analyse sur la population en intention de traiter)

Après l'administration d'un TSA sous forme d'enzalutamide plus TSA ou de placebo plus TSA, les taux de testostérone ont rapidement chuté à un seuil de castration et sont restés bas jusqu'à la suspension du traitement à 37 semaines. Après la suspension, les taux de testostérone sont progressivement revenus à des taux proches de l'état initial. Après la réinstauration du traitement, ils ont de nouveau diminué au seuil de castration. Dans le bras enzalutamide en monothérapie, les taux de testostérone ont augmenté après l'initiation du traitement et sont redevenus proches des taux de l'état initial lors de la suspension du traitement. Ils ont de nouveau augmenté après la réinstauration du traitement par enzalutamide.

Étude 9785-CL-0335 (ARCHES) (patients atteints de HSPC métastatique)

L'étude ARCHES a inclus 1 150 patients atteints de mHSPC randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir un traitement par enzalutamide plus TSA ou placebo plus TSA (TSA défini comme un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale). Les patients ont reçu l'enzalutamide à 160 mg une fois par jour (N = 574) ou un placebo (N = 576).

Les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique documenté par une scintigraphie osseuse positive (à la recherche de métastases osseuses) ou par la détection de lésions métastatiques lors d'un examen TDM ou IRM (pour l'évaluation des tissus mous) étaient éligibles. Les patients dont la propagation de la maladie était limitée aux ganglions pelviens régionaux n'étaient pas éligibles. Les patients étaient autorisés à recevoir jusqu'à 6 cycles de traitement par le docétaxel, la dernière administration du traitement devant être terminée dans les 2 mois précédant le jour 1, en l'absence de signe de progression de la maladie pendant ou après la fin du traitement par le docétaxel. Les patients avec des métastases cérébrales connues ou suspectées ou une maladie leptoméningée active ou avec des antécédents de convulsions ou une affection prédisposant aux convulsions étaient exclus.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les deux groupes de traitement. L'âge médian à la randomisation était de 70 ans dans les deux groupes de traitement. La plupart des patients dans la population totale étaient d'origine ethnique caucasienne (80,5 %) ; 13,5 % étaient d'origine ethnique asiatique et 1,4 % d'origine ethnique noire. Le score de performance Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) était de 0 pour 78 % des patients et de 1 pour 22 % des patients à l'entrée dans l'étude. Les patients ont été stratifiés en fonction du volume de la maladie (faible *versus* haut) et du traitement antérieur par docétaxel pour le cancer de la prostate. Trente-sept pour cent des patients présentaient une maladie de faible volume et 63 % des patients présentaient une maladie de haut volume. Quatre-vingt-deux pour cent des patients n'avaient pas reçu de traitement antérieur par le docétaxel, 2 % avaient reçu 1 à 5 cycles et 16 % avaient reçu 6 cycles antérieurs. Un traitement concomitant par docétaxel n'était pas autorisé.

La survie sans progression radiologique (rPFS), d'après la revue centralisée indépendante, était le critère principal d'efficacité, définie comme le délai entre la randomisation et la première preuve objective de progression radiologique de la maladie ou le décès (de toute cause entre la randomisation et jusqu'à 24 semaines après l'arrêt du médicament de l'étude), selon le premier événement survenu.

L'enzalutamide a montré une réduction statistiquement significative de 61 % du risque d'événement de rPFS par rapport au placebo (HR = 0,39 (IC à 95 % =[0,30 ; 0,50]), p < 0,0001). Des résultats de rPFS cohérents ont été observés chez les patients avec une maladie de haut volume comme de faible volume et chez les patients avec et sans traitement antérieur par le docétaxel. Le délai médian jusqu'à un événement de rPFS n'a pas été atteint dans le bras enzalutamide et était de 19,0 mois (IC à 95 % =[16,6 ; 22,2]) dans le bras placebo.

Tableau 3 : Résumé des résultats d'efficacité chez les patients traités par enzalutamide ou placebo dans l'étude ARCHES (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide plus TSA (N = 574)	Placebo plus TSA (N = 576)
Survie sans progression radiologique		
Nombre d'événements (%)	91 (15,9)	201 (34,9)
Médiane, mois (IC à 95 %)[1]	NA	19,0 (16,6 ; 22.2)
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,39 (0,30 ; 0,50)	
Valeur de p[2]	p < 0,0001	

NA = non atteint.
1. Calculée à l'aide de la méthode de Brookmeyer et Crowley.
2. Stratifiée par volume de la tumeur (faible *vs* haut volume) et utilisation antérieure de docétaxel (oui ou non).

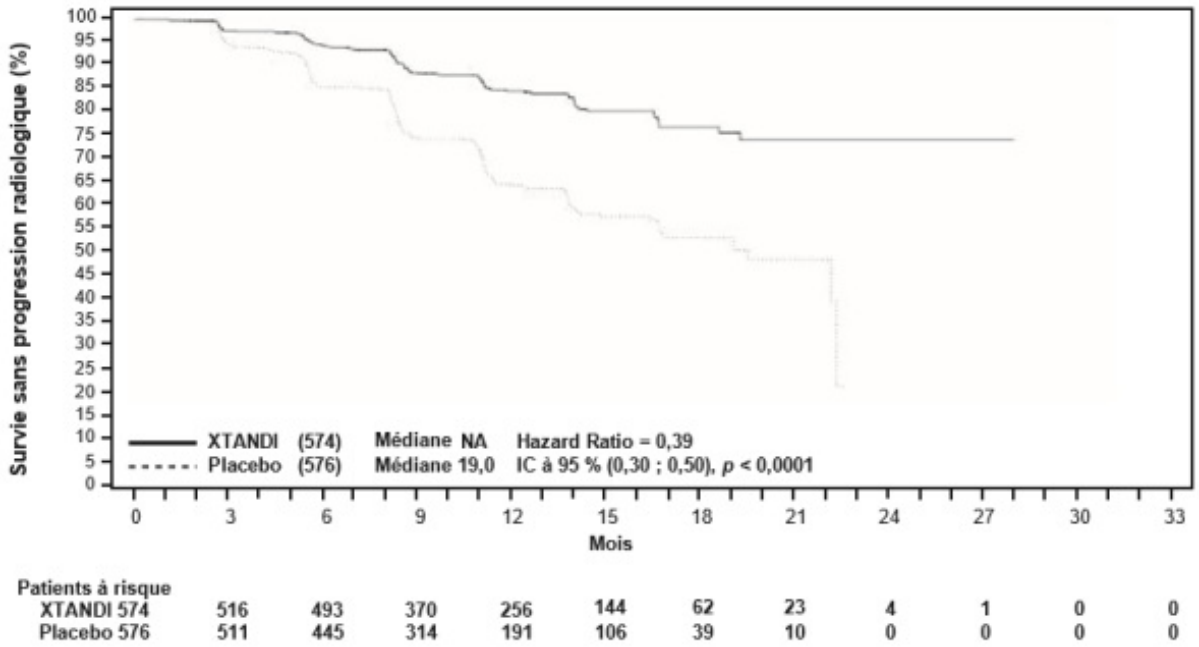


Figure 5 : Courbe de KaplanMeier de la rPFS dans l'étude ARCHES (analyse sur la population en intention de traiter)-Meier de la rPFS dans l'étude ARCHES (analyse sur la population en intention de traiter)

Les critères secondaires clés d'efficacité évalués dans l'étude incluaient le délai de progression du PSA, le délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique, le taux de PSA indétectable (réduction à une valeur < 0,2 µg/L) et le taux de réponse objective (RECIST 1.1 d'après la revue indépendante). Des améliorations statistiquement significatives chez les patients traités par enzalutamide par rapport au placebo ont été démontrées pour tous ces critères d'évaluation secondaires.

Un autre critère secondaire clé d'efficacité évalué dans l'étude était la survie globale. Lors de l'analyse finale prédéfinie de la survie globale, réalisée après la survenue de 356 décès, une diminution statistiquement significative du risque de décès de 34 % a été démontrée dans le groupe randomisé pour recevoir l'enzalutamide par rapport au groupe randomisé pour recevoir le placebo (HR = 0,66 (IC à 95 % =[0,53 ; 0,81]), p < 0,0001). La durée médiane de la survie globale n'a été atteinte dans aucun des groupes de traitement. La durée médiane de suivi estimée pour tous les patients était de 44,6 mois (voir Figure 6).

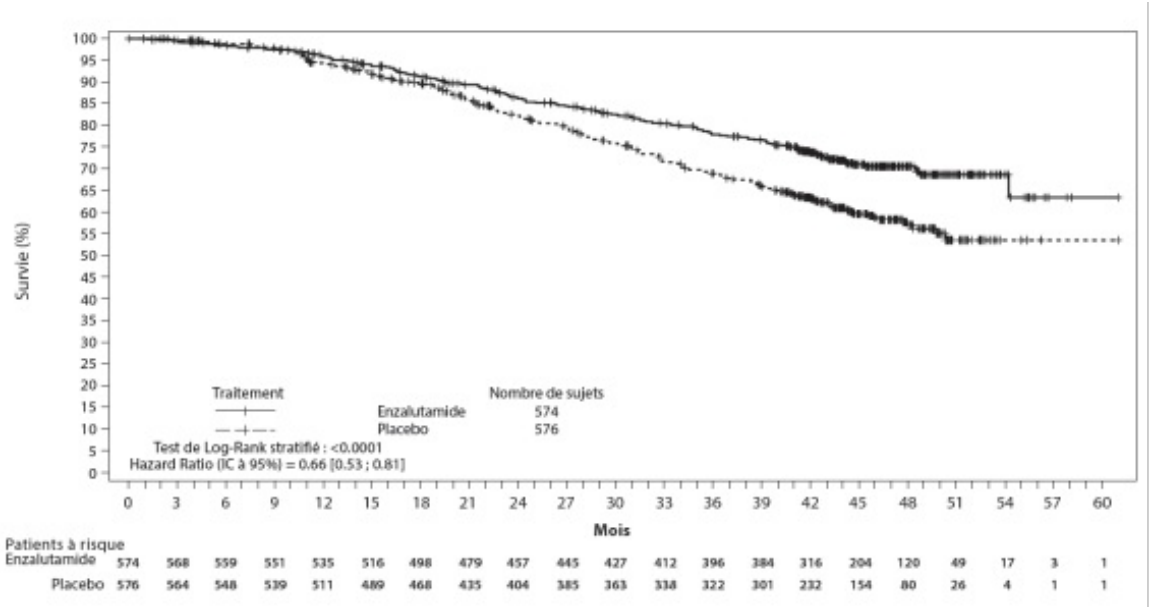


Figure 6 : Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale dans l'étude ARCHES (analyse sur la population en intention de traiter)

Étude MDV3100-14 (PROSPER) (patients atteints d'un CPRC non métastatique)

L'étude PROSPER a été menée chez 1401 patients atteints d'un CPRC non métastatique à haut risque asymptomatique continuant un traitement par suppression androgénique (*TSA* ; défini comme un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale antérieure). Les patients devaient avoir un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois, un taux de PSA ≥ 2 ng/mL et une confirmation de maladie non métastatique par la revue centralisée indépendante en aveugle (*blinded independent central review*, BICR).

Les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque légère à modérée (classe NYHA 1 ou 2), et les patients prenant des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène pouvaient être inclus. Les patients présentant des antécédents de convulsions ou une affection prédisposant aux convulsions et les patients ayant reçu certains traitements antérieurs pour le cancer de la prostate (à savoir, chimiothérapie, kétoconazole, acétate d'abiratérone, aminoglutéthimide et/ou enzalutamide) étaient exclus.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 933), soit le placebo (N = 468). Les patients ont été stratifiés en fonction du temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (*Prostate Specific Antigen* [PSA] *Doubling Time* [PSADT]) (< 6 mois ou ≥ 6 mois) et de l'utilisation d'agents ciblant l'os (oui ou non).

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian lors de la randomisation était de 74 ans dans le bras enzalutamide et de 73 ans dans le bras placebo. La plupart des patients (environ 71 %) de l'étude étaient d'origine ethnique caucasienne, 16 % d'origine ethnique asiatique et 2 % d'origine ethnique noire. Quatre-vingt-un pour cent (81 %) des patients avaient un score de performance ECOG de 0 et 19 % des patients avaient un score de performance ECOG de 1.

La survie sans métastase (*metastasis-free survival*, MFS) était le critère principal d'efficacité, définie comme le délai entre la randomisation et la progression radiologique ou le décès dans les 112 jours suivant l'arrêt du traitement sans preuve de progression radiologique, selon le premier événement survenu. Les critères secondaires d'efficacité clés évalués dans l'étude étaient le délai de progression du PSA, le délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique (*time to first use of new antineoplastic therapy*, TTA), la survie globale (*overall survival*, OS). Les critères secondaires d'efficacité supplémentaires étaient le délai d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique et la survie sans chimiothérapie. Voir les résultats ci-dessous (tableau 4).

L'enzalutamide a montré une réduction statistiquement significative de 71 % du risque relatif de progression radiologique ou de décès *versus* placebo (HR = 0,29 (IC à 95 % =[0,24 ; 0,35]), p < 0,0001). La MFS médiane était de 36,6 mois (IC à 95 % =[33,1 ; non atteint]) dans le bras enzalutamide *versus* 14,7 mois (IC à 95 % =[14,2 ; 15,0]) dans le bras placebo. Des résultats cohérents pour la MFS ont également été observés dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis sur la base du PSADT (< 6 mois ou ≥ 6 mois), de la région géographique (Amérique du Nord, Europe, reste du monde), de l'âge (< 75 ans ou ≥ 75 ans), de l'utilisation antérieure d'un agent ciblant l'os (oui ou non) (voir Figure 7).

Tableau 4 : Résumé des résultats d'efficacité dans l'étude PROSPER (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 933)	Placebo (N = 468)
Critère principal d'efficacité		
Survie sans métastase		
Nombre d'événements (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Médiane, mois (IC à 95 %)[1]	36,6 (33,1 ; NA)	14,7 (14,2 ; 15,0)
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,29 (0,24 ; 0,35)	
Valeur de p[3]	p < 0,0001	
Critères secondaires d'efficacité clés		
Survie globale[4]		
Nombre d'événements (%)	288 (30,9)	178 (38,0)
Médiane, mois (IC à 95 %)[1]	67,0 (64,0 ; NA)	56,3 (54,4 ; 63,0)
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,734 (0,608 ; 0,885)	
Valeur de p[3]	p = 0,0011	
Délai de progression du PSA		
Nombre d'événements (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Médiane, mois (IC à 95 %)[1]	37,2 (33,1 ; NA)	3,9 (3,8 ; 4,0)
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,07 (0,05 ; 0,08)	
Valeur de p[3]	p < 0,0001	
Délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique		
Nombre d'événements (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Médiane, mois (IC à 95 %)[1]	39,6 (37,7 ; NA)	17,7 (16,2 ; 19,7)
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,21 (0,17 ; 0,26)	
Valeur de p[3]	p < 0,0001	

NA = non atteint.

1. Sur la base des estimations de Kaplan-Meier.
2. Le HR est basé sur un modèle de régression de Cox (avec le traitement comme seule covariable) stratifié en fonction du temps de doublement du PSA et de l'utilisation antérieure ou concomitante d'un agent ciblant l'os. Le HR est exprimé *versus* placebo, une valeur de < 1 étant en faveur de l'enzalutamide.
3. La valeur de *p* est dérivée d'un test de log-rank stratifié sur la base du temps de doublement du PSA (< 6 mois, ≥ 6 mois) et de l'utilisation antérieure ou concomitante d'un agent ciblant l'os (oui, non).
4. Sur la base d'une analyse intermédiaire prédéfinie avec clôture du recueil des données le 15 octobre 2019.

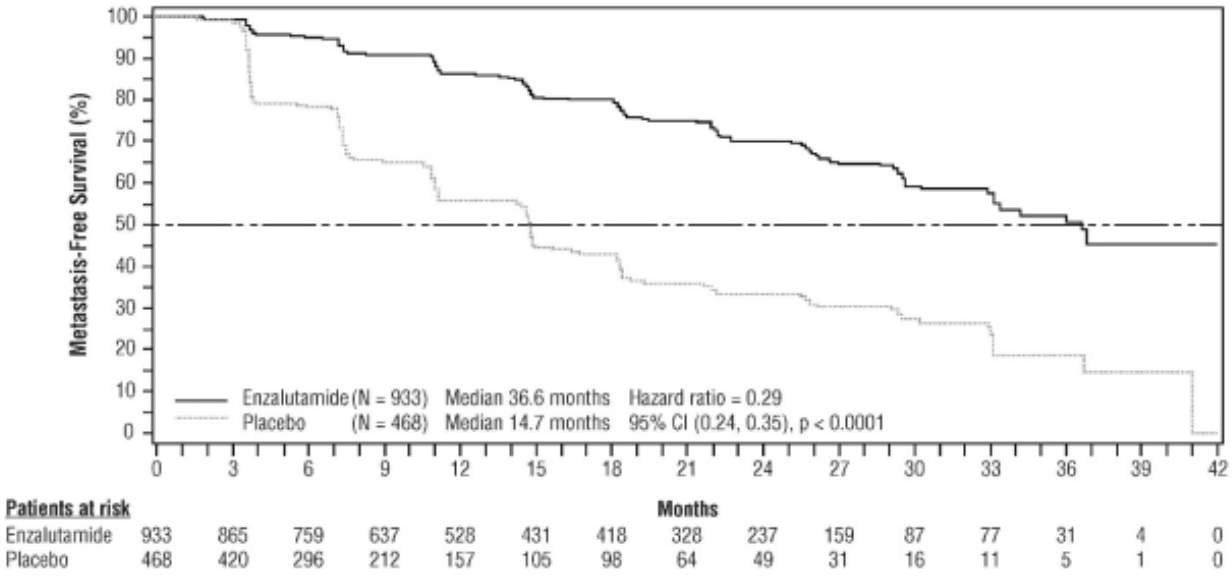


Figure 7 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans métastase dans l'étude PROSPER (analyse sur la population en intention de traiter)

Lors de l'analyse finale de la survie globale conduite après constat de 466 décès, une amélioration statistiquement significative de la survie globale a été démontrée chez les patients randomisés pour recevoir l'enzalutamide par rapport à ceux randomisés pour recevoir le placebo, avec une réduction de 26,6 % du risque de décès (hazard ratio (HR) = 0,734 (IC à 95 % =[0,608 ; 0,885]), p = 0,0011) (voir Figure 8). La durée médiane de suivi était de 48,6 et 47,2 mois dans les groupes enzalutamide et placebo, respectivement. Trente-trois pour cent des patients recevant l'enzalutamide et 65 % de ceux sous placebo ont reçu au moins un traitement antinéoplasique ultérieur susceptible de prolonger la survie globale.

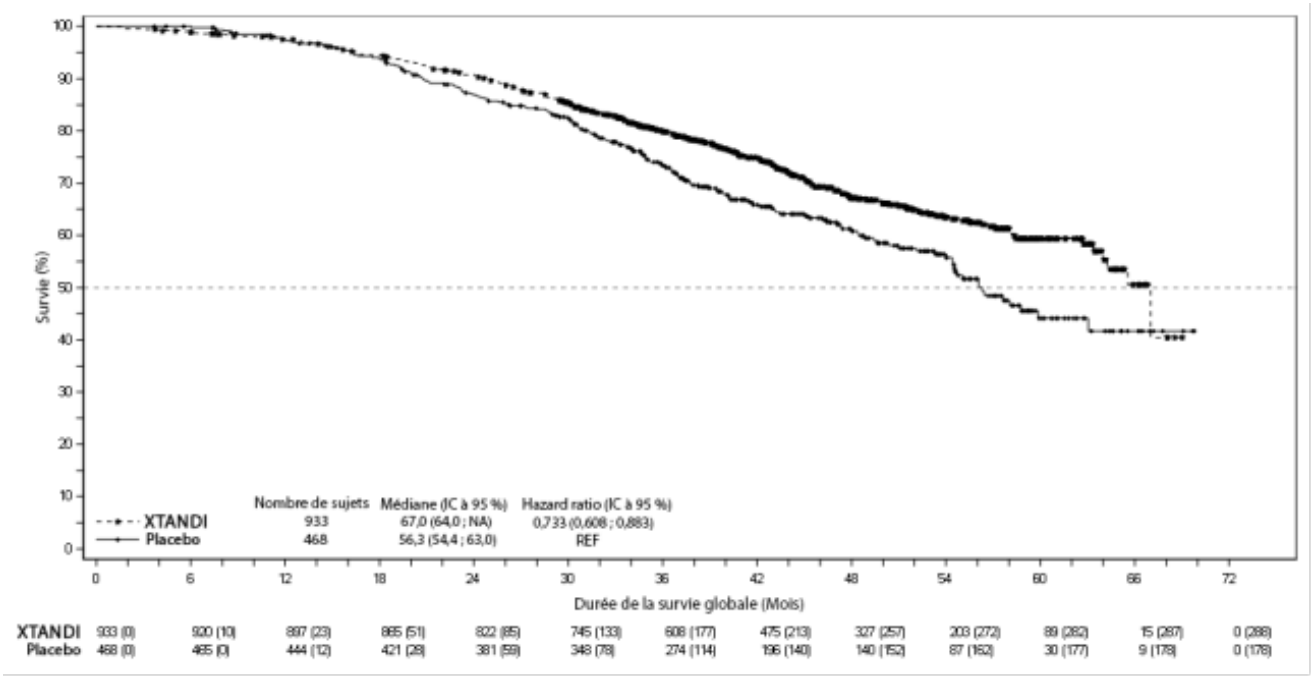


Figure 8 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale dans l'étude PROSPER (analyse sur la population en intention de traiter)

L'enzalutamide a montré une réduction statistiquement significative de 93 % du risque relatif de progression du PSA *versus* placebo (HR = 0,07 (IC à 95 % =[0,05 ; 0,08]), p < 0,0001). Le délai médian jusqu'à la progression du PSA était de 37,2 mois (IC à 95 % =[33,1 ; non atteint]) dans le bras enzalutamide *versus* 3,9 mois (IC à 95 % =[3,8 ; 4,0]) dans le bras placebo.
L'enzalutamide a montré un allongement statistiquement significatif du délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique *versus* placebo (HR = 0,21 (IC à 95 % =[0,17 ; 0,26]), p < 0,0001). Le délai médian d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique était de 39,6 mois (IC à 95 % =[37,7 ; non atteint]) dans le bras enzalutamide *versus* 17,7 mois (IC à 95 % =[16,2 ; 19,7]) dans le bras placebo (voir Figure 9).

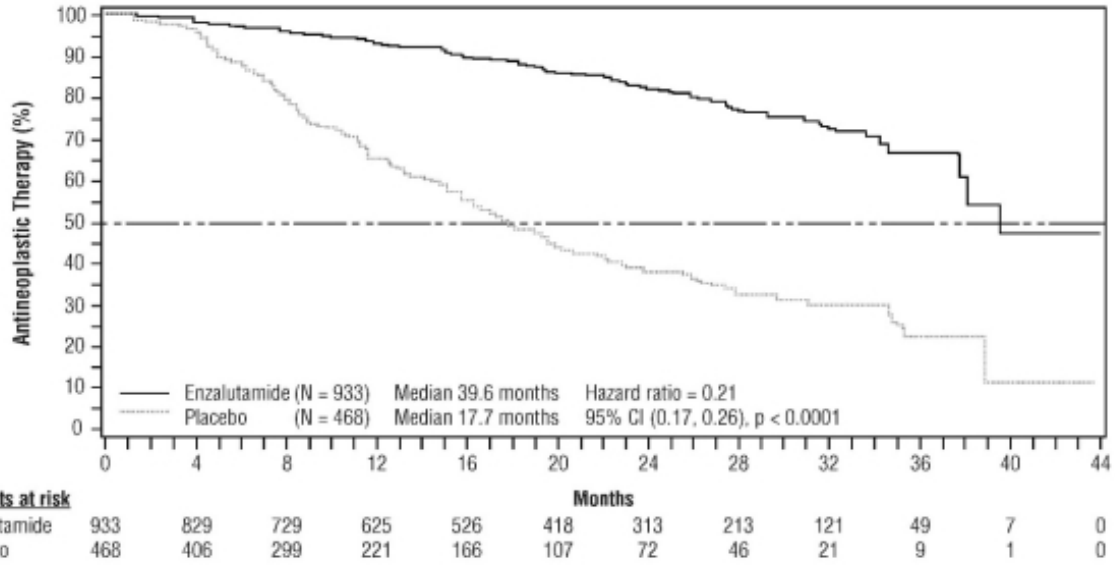


Figure 9 : Courbes de Kaplan-Meier sur le délai d'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique dans l'étude PROSPER (analyse sur la population en intention de traiter)

Étude MDV3100-09 (STRIVE) (patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie atteints d'un CPRC non métastatique/métastatique)

L'étude STRIVE a été menée chez 396 patients atteints d'un CPRC non métastatique ou métastatique présentant une progression biologique ou radiologique de la maladie malgré une première ligne de traitement par suppression androgénique qui ont été randomisés pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 198) soit le bicalutamide à la dose de 50 mg en une prise orale quotidienne (N = 198). La survie sans progression (PFS) était le critère d'évaluation principal, définie comme le délai entre la randomisation et la première preuve objective de progression radiologique, de progression du PSA ou de décès en cours d'étude. La PFS médiane était de 19,4 mois (IC à 95 % =[16,5 ; non atteint]) dans le groupe enzalutamide *versus* 5,7 mois (IC à 95 % =[5,6 ; 8,1]) dans le groupe bicalutamide (HR = 0,24 (IC à 95 % =[0,18 ; 0,32]), p < 0,0001). Un bénéfice systématique de l'enzalutamide *versus* le bicalutamide sur la PFS a été observé dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis. Concernant le sous-groupe non métastatique (N = 139), au total 19 des 70 (27,1 %) patients traités par enzalutamide et 49 des 69 (71,0 %) patients traités par bicalutamide ont présenté des événements de PFS (68 événements au total). Le hazard ratio était de 0,24 (IC à 95 % = [0,14 ; 0,42]) et le délai médian jusqu'à un événement de PFS n'a pas été atteint dans le groupe enzalutamide *versus* 8,6 mois dans le groupe bicalutamide (voir Figure 10).

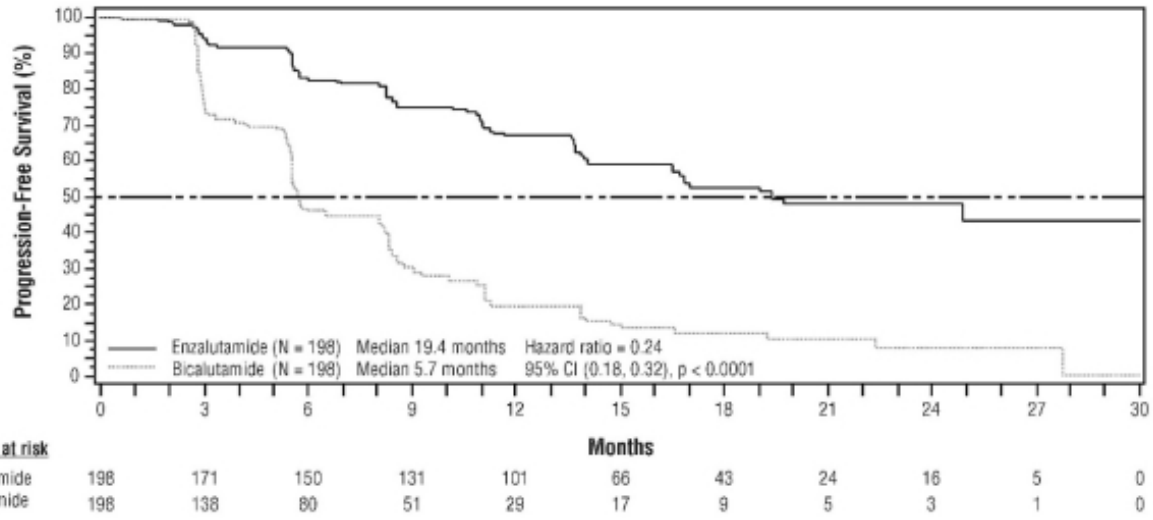


Figure 10 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression dans l'étude STRIVE (analyse sur la population en intention de traiter)

Étude 9785-CL-0222 (TERRAIN) (patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie atteints d'un CPRC métastatique)

L'étude TERRAIN a été menée chez 375 patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et de traitement par anti-androgène atteints d'un CPRC métastatique qui ont été randomisés pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 184) soit le bicalutamide à la dose de 50 mg en une orale quotidienne (N = 191). La PFS médiane était de 15,7 mois pour les patients traités par enzalutamide *versus* 5,8 mois pour les patients traités par bicalutamide (HR = 0,44 (IC à 95 % =[0,34 ; 0,57]), p < 0,0001). La survie sans progression a été définie comme la preuve objective d'une progression radiologique de la maladie par la revue centralisée indépendante, d'un événement osseux, de l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique ou d'un décès de toute cause, selon le premier événement survenu. Un bénéfice systématique en termes de PFS a été observé dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis.

Étude MDV3100-03 (PREVAIL) (patients atteints d'un CPRC métastatique n'ayant pas eu de chimiothérapie antérieure)

Un total de 1717 patients asymptomatiques ou peu symptomatiques n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir soit enzalutamide, à une dose de 160 mg administrée par voie orale une fois par jour (N = 872), soit un placebo, pris une fois par jour par voie orale (N = 845). Les patients atteints de métastases viscérales, les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque légère à modérée (classe NYHA I ou II), et les patients prenant des médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène pouvaient être inclus. Les patients présentant des antécédents de convulsions ou une affection prédisposant aux convulsions et les patients souffrant de douleurs

modérées ou sévères dues au cancer de la prostate étaient exclus. Le traitement à l'étude a été poursuivi jusqu'à la progression de la maladie (progression radiologique, événement osseux, ou progression clinique) et l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'un médicament expérimental, ou jusqu'à la survenue d'un événement indésirable justifiant l'arrêt du traitement.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 71 ans (valeurs extrêmes : 42 à 93 ans), 77 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 10 % d'origine ethnique asiatique, 2 % d'origine ethnique noire, et 11 % d'autres groupes ethniques. Le score ECOG était de 0 chez soixante-huit pour cent (68 %) des patients et de 1 chez 32 % des patients. Le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était de 0-1 (asymptomatique) chez 67 % des patients et de 2-3 (peu symptomatique) chez 32 % des patients (douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, sur une échelle de 0 à 10). Environ 45 % des patients présentaient des lésions des tissus mous mesurables à l'entrée dans l'étude, et 12 % des patients présentaient des métastases viscérales (poumons et/ou foie).

Les co-critères principaux d'efficacité étaient la survie globale et la survie sans progression radiologique (rPFS). En plus de ces co-critères principaux, le bénéfice était également évalué par le délai d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique, la meilleure réponse globale au niveau des tissus mous, le délai de survenue du premier événement osseux, la réponse du PSA (≥ 50 % de baisse par rapport à l'état initial), le délai de progression du PSA, et le délai de détérioration de la qualité de vie d'après le questionnaire FACT-P.

La survie sans progression radiologique a été évaluée à l'aide d'études d'imagerie séquentielle comme défini par les critères PCWG2 (pour les lésions osseuses) et/ou par les critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) modifiés (pour les lésions des tissus mous). L'analyse de la rPFS était basée sur une évaluation centralisée de la progression radiologique.

Lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale telle que prédéfinie au protocole après constat de 540 décès, le traitement par enzalutamide a démontré une amélioration statistiquement significative de la survie globale par rapport au placebo avec une réduction de 29,4 % du risque de décès (HR=0,706 (IC 95% =[0,60 ; 0,84]) ; p < 0,0001). Une mise à jour de l'analyse de la survie a été menée après constat de 784 décès. Les résultats de cette analyse sont en adéquation avec ceux de l'analyse intermédiaire (Tableau 5). En date de la mise à jour de l'analyse, 52 % des patients traités par enzalutamide et 81 % des patients sous placebo avaient reçu des traitements ultérieurs pour le CPRC métastatique susceptibles de prolonger la survie globale.

Une analyse finale des données de l'étude PREVAIL à 5 ans a montré que l'amélioration statistiquement significative de la survie globale était maintenue chez les patients traités par enzalutamide par rapport au placebo (HR = 0,835, (IC à 95 % =[0,75 ; 0,93]), valeur de p = 0,0008) malgré les 28 % de patients du bras placebo mis sous enzalutamide du fait du cross-over. Le taux d'OS à 5 ans était de 26 % pour le bras enzalutamide alors qu'il était de 21 % dans le bras placebo.

Tableau 5 : survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 872)	Placebo (N = 845)
Analyse intermédiaire prédéfinie		
Nombre de décès (%)	241 (27,6 %)	299 (35,4 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	32,4 (30,1 ; NA)	30,2 (28,0 ; NA)
Valeur de p[1]	p < 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,71 (0,60 ; 0,84)	
Analyse actualisée de la survie		
Nombre de décès (%)	368 (42,2 %)	416 (49,2 %)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	35,3 (32,2 ; NA)	31,3 (28,8 ; 34,2)
Valeur de p[1]	p = 0,0002	
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,77 (0,67 ; 0,88)	
Analyse de la survie à 5 ans		
Nombre de décès (%)	689 (79)	693 (82)
Survie médiane, en mois (IC à 95 %)	35,5 (33,5 ; 38,0)	31,4 (28,9 ; 33,8)
Valeur de p[1]	p = 0,0008	
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,835 (0,75 ; 0,93)	

NA = non atteint.
1. La valeur de *p* est dérivée d'un test de log-rank non stratifié.
2. Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels non stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'enzalutamide.

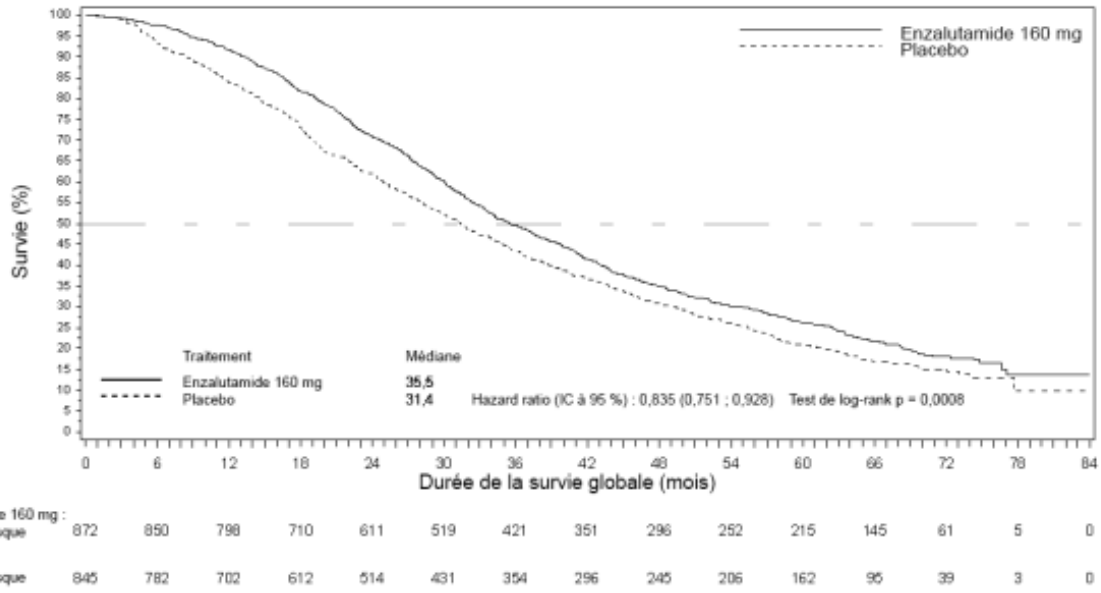


Figure 11 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale basées sur une analyse de survie à 5 ans dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

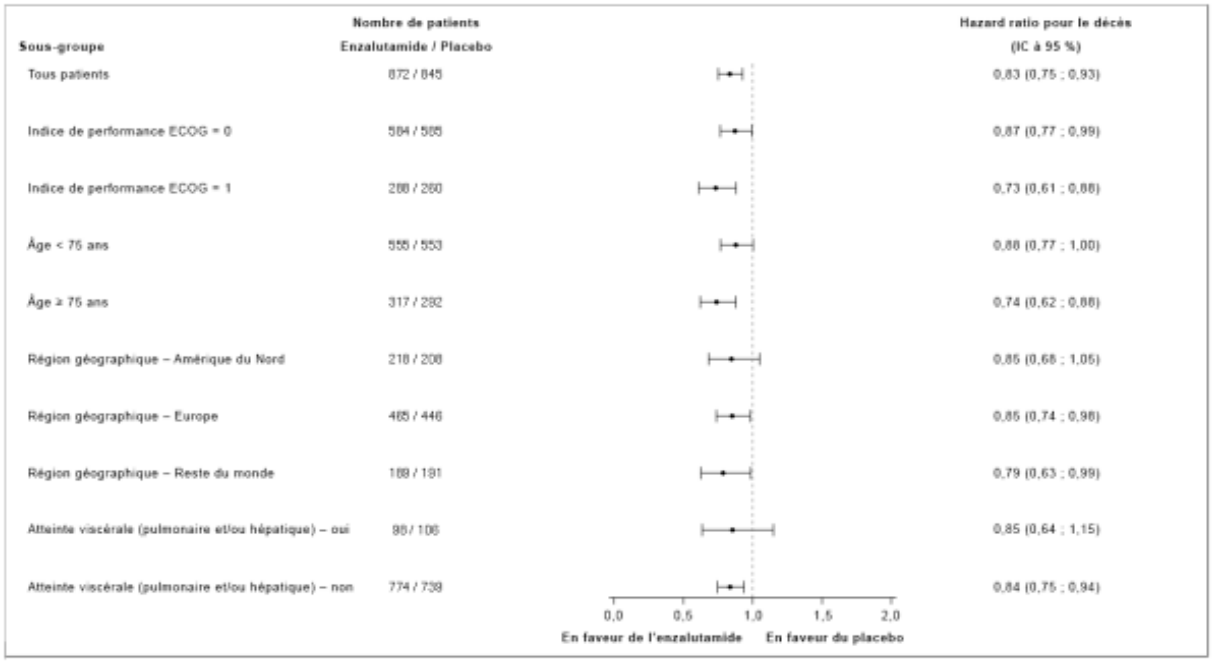
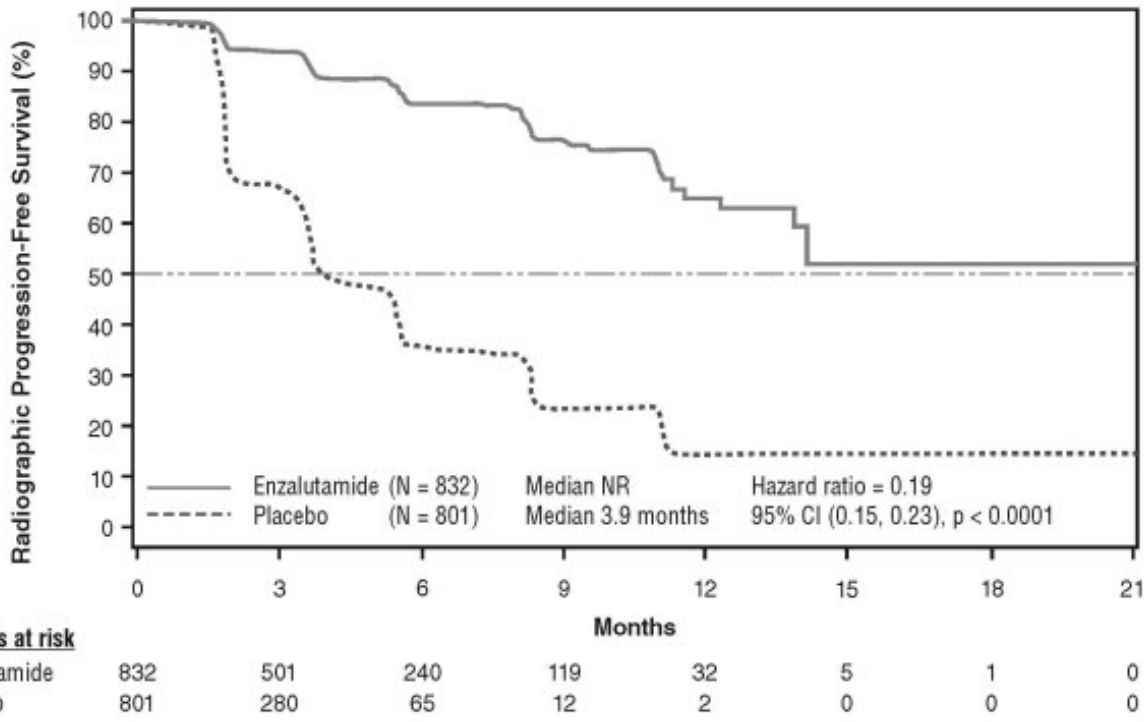


Figure 12 : Analyse de survie globale à 5 ans par sous-groupe : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 % dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

Lors de l'analyse rPFS prédéfinie, une amélioration statistiquement significative a été démontrée entre les groupes de traitement avec une réduction de 81,4 % du risque de progression radiologique ou de décès (HR = 0,19 ; (IC 95 % = [0,15 ; 0,23]) ; p < 0,0001). Cent dix-huit (14 %) des patients traités par enzalutamide et 321 (40 %) des patients sous placebo ont présenté un événement. La rPFS médiane n'a pas été atteinte (IC95 % = [13,8 ; non atteint]) dans le groupe traité par enzalutamide et était de 3,9 mois (IC 95 % = [3,7 ; 5,4]) dans le groupe sous placebo (Figure 13). Un bénéfice homogène en termes de rPFS est observé dans tous les sous-groupes prédéfinis (par ex, âge, score ECOG initial, taux initiaux de PSA et LDH, score sur l'échelle de Gleason au diagnostic et atteinte viscérale à la sélection). Une analyse de suivi de la rPFS prévue au protocole et basée sur l'évaluation de la progression radiologique par les investigateurs démontre une amélioration statistiquement significative entre les groupes de traitement avec une réduction de 69,3 % du risque de progression radiologique ou de décès (HR = 0,31 ; (IC 95 % = [0,27 ; 0,35]) ; p < 0,0001). La rPFS médiane était de 19,7 mois dans le groupe sous enzalutamide et de 5,4 mois dans le groupe sous placebo.



1633 patients étaient randomisés au moment de l'analyse principale de ce co-critère principal.

Figure 13 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie sans progression radiologique dans l'étude PREVAIL (analyse sur la population en intention de traiter)

Outre les co-critères principaux d'efficacité, des améliorations statistiquement significatives ont également été démontrées pour les critères suivants, déterminés de manière prospective.

La durée médiane jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique était de 28,0 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 10,8 mois pour les patients sous placebo (HR = 0,35 (IC 95 % = [0,30 ; 0,40]) ; p < 0,0001).

La proportion de patients traités par enzalutamide avec une maladie radiologiquement mesurable à l'état initial et qui présentaient une réponse

objective au niveau des tissus mous était de 58,8 % (IC 95 % = [53,8 ; 63,7]) versus 5,0 % (IC 95 % = [3,0 ; 7,7]) pour les patients sous placebo. La différence absolue en termes de réponse objective au niveau des tissus mous entre les bras enzalutamide et placebo était de 53,9 % (IC 95 % = [48,5 ; 59,1], p < 0,0001). Des réponses complètes étaient rapportées chez 19,7 % des patients traités par enzalutamide versus 1,0 % des patients sous placebo, et des réponses partielles étaient rapportées chez 39,1 % des patients traités par enzalutamide versus 3,9 % des patients sous placebo.

L'enzalutamide a induit une réduction significative de 28 % du risque de survenue du premier événement osseux (HR = 0,718 (IC 95 % = [0,61 ; 0,84]) ; p < 0,0001). Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse du fait du cancer de la prostate, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire, ou une modification du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse. L'analyse incluait 587 événements osseux, parmi lesquels 389 (66,3 %) radiothérapies osseuses, 79 (13,5 %) compressions médullaires, 70 (11,9 %) fractures osseuses pathologiques, 45 (7,6 %) modifications du traitement anticancéreux pour traiter la douleur osseuse, et 22 (3,7 %) chirurgies osseuses.

Les patients traités par enzalutamide présentaient un taux de réponse du PSA total significativement plus élevé (défini comme une réduction de ≥ 50 % par rapport à l'état initial), comparés aux patients ayant reçu le placebo (78,0 % contre 3,5 % ; différence = 74,5 % ; p < 0,0001).

Le délai médian jusqu'à la progression du PSA selon les critères PCWG2 était de 11,2 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 2,8 mois pour les patients ayant reçu le placebo (HR = 0,17 ; (IC 95 % = [0,15 ; 0,20]) ; p < 0,0001).

Le traitement par enzalutamide a réduit le risque de dégradation du score FACT-P de 37,5 % par rapport au placebo (p < 0,0001). Le délai médian jusqu'à la dégradation du score FACT-P était de 11,3 mois dans le groupe enzalutamide et de 5,6 mois dans le groupe placebo.

Étude CRPC2 (AFFIRM) (patients atteints d'un CPRC métastatique ayant eu une chimiothérapie antérieure)

L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'enzalutamide ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* placebo, menée chez des patients atteints d'un CPRC métastatique ayant reçu du docétaxel et traités par un analogue de la LHRH ou ayant subi une orchidectomie. Au total, 1 199 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir soit l'enzalutamide à la dose de 160 mg en une prise orale quotidienne (N = 800), soit le placebo en une prise quotidienne (N = 399). La prise de prednisone était autorisée, sans être obligatoire (dose maximale quotidienne autorisée : 10 mg de prednisone ou équivalent). Le protocole prévoyait que les patients des deux bras continuent le traitement jusqu'à la progression de la maladie (définie comme une progression radiologique confirmée ou la survenue d'un événement osseux) et l'instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique systémique, jusqu'à l'apparition d'une toxicité inacceptable ou jusqu'à la sortie d'étude.

Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'état initial présentées ci-dessous étaient réparties de façon équilibrée dans les deux bras de traitement. L'âge médian était de 69 ans (valeurs extrêmes : 41 à 92 ans), 93 % des patients étant d'origine ethnique caucasienne, 4 % d'origine ethnique noire, 1 % d'origine ethnique asiatique et 2 % d'autres groupes ethniques. L'indice de performance ECOG était de 0 ou 1 chez 91,5 % des patients et de 2 chez 8,5 % des patients. Chez 28 % des patients, le score du Questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) était supérieur ou égal à 4 (moyenne de la douleur la plus intense rapportée par le patient au cours des 24 dernières heures, calculée pendant 7 jours avant la randomisation). La plupart des patients (91 %) étaient atteints de métastases osseuses, et 23 % d'entre eux présentaient des métastases viscérales pulmonaires et/ou hépatiques. À l'entrée dans l'étude, 41 % des patients randomisés présentaient une progression du PSA uniquement, alors que 59 % présentaient une progression radiologique. Cinquante et un pour cent (51 %) des patients prenaient des bisphosphonates à l'état initial.

Les critères d'exclusion de l'étude AFFIRM comprenaient les affections prédisposant aux convulsions (voir rubrique 4.8) et les médicaments connus pour abaisser le seuil épileptogène, ainsi que les maladies cardiovasculaires cliniquement significatives telles qu'une hypertension non contrôlée, des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'angor instable, une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon les critères de la New York Heart Association (sauf si la fraction d'éjection était supérieure ou égale à 45 %), une arythmie ventriculaire cliniquement significative ou un bloc atrio-ventriculaire (sans pacemaker permanent).

Le protocole prévoyait la réalisation d'une analyse intermédiaire prédéfinie après 520 décès. Cette analyse a montré que la survie globale était supérieure chez les patients recevant l'enzalutamide par rapport aux patients sous placebo, de façon statistiquement significative (Tableau 6 et Figures 14 et 15).

Tableau 6 : Survie globale des patients ayant reçu l'enzalutamide ou le placebo dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)

	Enzalutamide (N = 800)	**Placebo (N = 399)**
Décès (%)	308 (38,5 %)	212 (53,1 %)
Survie médiane (mois) (IC à 95 %)	18,4 (17,3 ; NA)	13,6 (11,3 ; 15,8)
p[1]	p < 0,0001	
Hazard ratio (IC à 95 %)[2]	0,63 (0,53 ; 0,75)	

NA = non atteint.
1. La valeur de p est dérivée d'un test de log-rank stratifié selon l'indice de performance ECOG (0-1 vs 2) et le score de douleur moyen (< 4 vs ≥ 4).
2. Le hazard ratio est dérivé d'un modèle à risques proportionnels stratifié. Un hazard ratio < 1 est en faveur de l'enzalutamide.

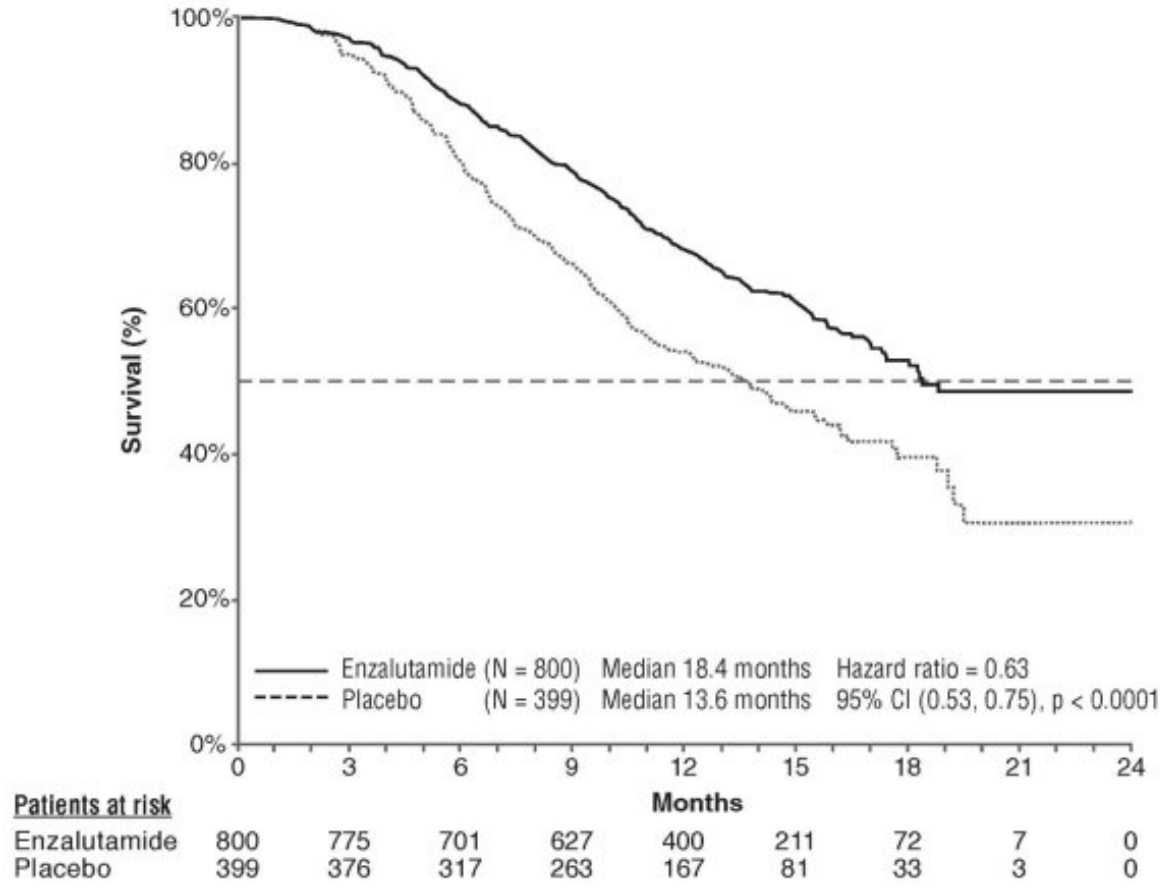
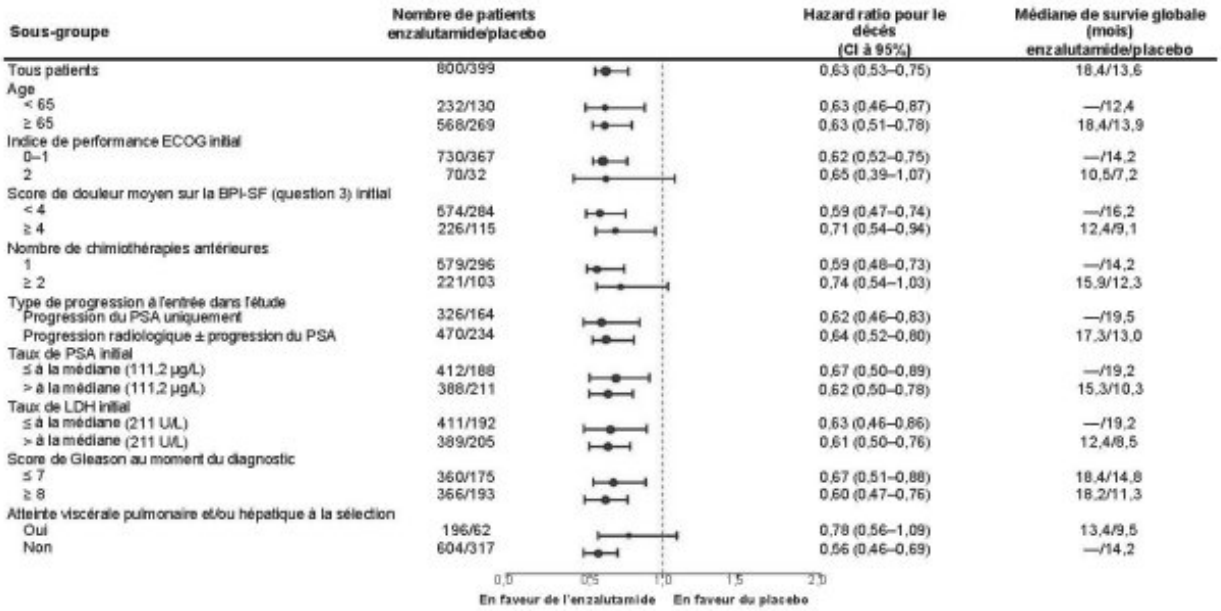


Figure 14 : Courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale dans l'étude AFFIRM (analyse sur la population en intention de traiter)



ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group ; BPI-SF : version abrégée du questionnaire d'évaluation de la douleur (Brief Pain Inventory) ; PSA : antigène prostatique spécifique.

Figure 15 : Survie globale par sous-groupe dans l'étude AFFIRM : hazard ratio et intervalle de confiance à 95 %

Outre l'amélioration observée en matière de survie globale, les critères secondaires clés (progression du PSA, survie sans progression radiologique et délai d'apparition du premier événement osseux) étaient en faveur de l'enzalutamide, et étaient statistiquement significatifs après ajustement pour analyses multiples.

Après évaluation de la progression radiologique par l'investigateur au moyen des critères RECIST v.1.1 pour les tissus mous et en fonction de l'apparition d'au moins deux lésions osseuses sur la scintigraphie osseuse, la survie sans progression radiologique était de 8,3 mois pour les patients ayant reçu l'enzalutamide *versus* 2,9 mois pour les patients ayant reçu le placebo (HR = 0,40 (IC à 95 % =[0,35 ; 0,47]) ; p < 0,0001). L'analyse comprenait 216 décès sans progression documentée et 645 événements de progression documentée parmi lesquels 303 (47 %) étaient dus à une progression des lésions des tissus mous, 268 (42 %) à une progression des lésions osseuses et 74 (11 %) aux deux.

La diminution confirmée des taux de PSA de 50 % et de 90 % était de 54,0 % et 24,8 % respectivement pour les patients traités par enzalutamide et

de 1,5 % et 0,9 % respectivement pour les patients ayant reçu le placebo (p < 0,0001). Le délai médian jusqu'à la progression du PSA était de 8,3 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 3,0 mois pour les patients ayant reçu le placebo (HR = 0,25 (IC à 95 % = [0,20 ; 0,30]) p < 0,0001).

Le délai médian jusqu'au premier événement osseux était de 16,7 mois pour les patients traités par enzalutamide et de 13,3 mois pour les patients ayant reçu le placebo (HR = 0,69 (IC à 95 % = [0,57 ; 0,84]) p < 0,0001). Un événement osseux était défini comme une radiothérapie ou une chirurgie osseuse, une fracture osseuse pathologique, une compression médullaire ou la modification du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse. L'analyse comprenait 448 événements osseux, parmi lesquels 277 (62 %) radiothérapies osseuses, 95 (21 %) compressions médullaires, 47 (10 %) fractures osseuses pathologiques, 36 (8 %) modifications du traitement antinéoplasique pour traiter la douleur osseuse et 7 (2 %) chirurgies osseuses.

Etude 9785-CL-0410 (enzalutamide post-abiratérone chez des patients atteints d'un CPRC métastatique)

Il s'agissait d'une étude à un seul bras chez 214 patients atteints d'un CPRC métastatique en progression traités par l'enzalutamide (160 mg une fois par jour) après au moins 24 semaines de traitement par l'acétate d'abiratérone plus prednisone. La médiane de rPFS (survie sans progression radiologique, critère principal d'évaluation de l'étude) a été de 8,1 mois (IC à 95 % =[6,1 ; 8,3]). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. La réponse du PSA (définie comme une diminution de ≥ 50 % par rapport à l'état initial) a été de 22,4 % (IC à 95 % =[17,0 ; 28,6]).
Pour les 69 patients préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 7,9 mois (IC à 95 % =[5,5 ; 10,8]). La réponse du PSA a été de 23,2 % (IC à 95 % =[13,9 ; 34,9]).
Pour les 145 patients non préalablement traités par chimiothérapie, la médiane de rPFS a été de 8,1 mois (IC à 95 % =[5,7 ; 8,3]). La réponse du PSA a été de 22,1 % (IC à 95 % =[15,6 ; 29,7]).

Bien qu'il y ait une réponse limitée au traitement par enzalutamide après abiratérone chez certains patients, la raison de cette observation n'est actuellement pas connue. La méthodologie de l'étude n'a permis d'identifier ni les patients susceptibles de tirer bénéfice d'un traitement séquentiel par enzalutamide et abiratérone, ni l'ordre optimal de leur administration.

Patients âgés
Parmi les 5110 patients des essais cliniques contrôlés ayant reçu enzalutamide, 3988 (78 %) avaient 65 ans et plus, et 1703 (33 %) avaient 75 ans et plus. Aucune différence globale de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre ces patients âgés et les patients plus jeunes.
Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'enzalutamide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le cancer de la prostate (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'enzalutamide est peu soluble dans l'eau. La solubilité de l'enzalutamide est augmentée par l'utilisation de macrogolglycérides caprylocapriques comme émulsifiants / agents tensioactifs. Au cours des études précliniques, l'enzalutamide a été mieux absorbé lorsqu'il était dissous dans des macrogolglycérides caprylocapriques.

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été évaluée chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et chez des volontaires sains de sexe masculin. La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) de l'enzalutamide chez les patients après une dose unique par voie orale est de 5,8 jours (valeurs extrêmes : 2,8 à 10,2 jours) et l'état d'équilibre est atteint au bout d'un mois environ. En prise orale quotidienne, l'enzalutamide s'accumule selon un facteur de 8,3 environ par rapport à une dose unique. Les fluctuations des concentrations plasmatiques au cours de la journée sont faibles (indice de fluctuation de 1,25). La clairance de l'enzalutamide se fait principalement par métabolisme hépatique et produit un métabolite actif qui est aussi actif que l'enzalutamide et circule environ à la même concentration plasmatique.
Absorption
L'absorption orale des comprimés pelliculés d'enzalutamide a été évaluée chez des volontaires sains de sexe masculin après l'administration d'une dose unique de 160 mg de Xtandi – comprimé pelliculé, et une modélisation et simulation pharmacocinétiques ont été utilisées en vue d'obtenir une prévision du profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre. En fonction de ces prévisions et des autres données à l'appui, le temps médian nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) d'enzalutamide est de 2 heures (valeurs extrêmes : 0,5 à 6 heures), et les profils pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont semblables pour la forme comprimé pelliculé et la forme capsule molle de Xtandi. Suite à l'administration orale de la forme capsule molle (Xtandi 160 mg une fois par jour) chez les patients présentant un CPRC métastatique, les C_{max} plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre de l'enzalutamide et de son métabolite actif sont respectivement de 16,6 µg/mL (CV : 23 %) et de 12,7 µg/mL (CV : 30 %).

Dans l'étude d'équilibre de masse chez l'homme, l'absorption de l'enzalutamide administré par voie orale est estimée à 84,2 % au minimum. L'enzalutamide n'est pas un substrat des transporteurs d'efflux P-gp et BCRP.

La nourriture n'a aucun effet cliniquement significatif sur le degré d'absorption. Au cours des études cliniques, Xtandi a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.
Distribution
Chez les patients, le volume de distribution apparent moyen (VAD) de l'enzalutamide après administration orale d'une dose unique est de 110 L (CV : 29 %). Le volume de distribution de l'enzalutamide est supérieur au volume d'eau corporelle total, ce qui indique une distribution extravasculaire importante. Les études menées chez les rongeurs indiquent que l'enzalutamide et son métabolite actif peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique.

L'enzalutamide est lié à hauteur de 97 % à 98 % aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Son métabolite actif est lié à 95 % aux protéines plasmatiques. *In vitro*, il n'y a pas eu de déplacement de la liaison protéique avec l'enzalutamide en présence d'autres médicaments à forte liaison protéique (warfarine, ibuprofène et acide salicylique) et réciproquement.
Biotransformation
L'enzalutamide est largement métabolisé. On retrouve deux métabolites majeurs dans le plasma humain : Le N-desmethyl enzalutamide (actif) et un dérivé de l'acide carboxylique (inactif). L'enzalutamide est métabolisé par le CYP2C8 et, dans une moindre mesure, par le CYP3A4/5 (voir rubrique 4.5) qui sont tous deux impliqués dans la formation du métabolite actif. *In vitro*, le N-desméthyl enzalutamide est métabolisé en acide carboxylique par la carboxylestérase 1, qui joue également un rôle mineur dans le métabolisme de l'enzalutamide en acide carboxylique. Le N-desmethyl enzalutamide n'était pas métabolisé par les CYP *in vitro*.

Dans les conditions d'une utilisation clinique, l'enzalutamide est un inducteur puissant du CYP3A4, un inducteur modéré du CYP2C9 et du CYP2C19 et n'a pas d'effet cliniquement significatif sur le CYP2C8 (voir rubrique 4.5).

Élimination

La clairance apparente moyenne (Cl/F) de l'enzalutamide chez les patients se situe entre 0,520 et 0,564 L/h.

Après administration orale d'enzalutamide marqué au ^{14}C, 84,6 % de la radioactivité est retrouvée dans les 77 jours suivant l'administration : à 71,0 % dans les urines (principalement sous la forme du métabolite inactif, avec quelques traces d'enzalutamide et du métabolite actif) et à 13,6 % dans les fèces (0,39 % de la dose administrée sous forme inchangée).

Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide n'est pas un substrat de l'OATP1B1, de l'OATP1B3 ni de l'OCT1, et que le N-desmethyl enzalutamide n'est pas un substrat des P-gp et BCRP.

Les données *in vitro* indiquent que l'enzalutamide et ses métabolites majeurs n'ont pas d'action inhibitrice sur les transporteurs suivants à des concentrations cliniquement significatives : OATP1B1, OATP1B3, OCT2 et OAT1.

Linéarité

Aucune déviation majeure de la proportionnalité à la dose n'a été observée dans la plage de doses comprise entre 40 et 160 mg. À l'état d'équilibre, les valeurs de C_{min} de l'enzalutamide et de son métabolite actif chez chaque patient sont restées constantes pendant plus d'un an de traitement chronique, ce qui prouve la linéarité de la pharmacocinétique dans le temps, une fois l'état d'équilibre atteint.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée avec l'enzalutamide chez des insuffisants rénaux. Les patients dont le taux de créatinine sérique était supérieur à 177 µmol/L (2 mg/dL) ont été exclus des études cliniques. Au vu d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine calculée (ClCr) est supérieure ou égale à 30 mL/min (estimée au moyen de la formule de Cockcroft et Gault). L'enzalutamide n'a pas été évalué chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou d'une maladie rénale de stade terminal, et la prudence est recommandée lorsque ces patients sont traités. Il est peu probable que l'enzalutamide soit éliminé de façon significative lors d'une hémodialyse intermittente ou d'une dialyse péritonéale continue en ambulatoire.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique n'a pas eu d'effet prononcé sur l'exposition totale à l'enzalutamide ou à son métabolite actif. La demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été doublée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin (10,4 jours *versus* 4,7 jours), en liaison peut-être avec une augmentation de la distribution tissulaire.

La pharmacocinétique de l'enzalutamide a été étudiée chez des patients présentant une insuffisance hépatique initiale légère (N = 6), modérée (N = 8) ou sévère (N=8) (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh) et chez 22 sujets témoins appariés, présentant une fonction hépatique normale. Après administration orale d'une dose unique de 160 mg d'enzalutamide, l'ASC et la C_{max} de l'enzalutamide ont été augmentées de 5 % et de 24 % respectivement chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, l'ASC a été augmentée de 29 % et la C_{max} diminuée de 11 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et l'ASC a été augmentée de 5 % et la C_{max} diminuée de 41 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin. Concernant la somme des fractions libres de l'enzalutamide et de son métabolite actif, l'ASC et la C_{max} ont été augmentées de 14 % et 19 % respectivement chez les patients atteints d'une insuffisance légère, l'ASC a été augmentée de 14 % et la C_{max} diminuée de 17 % chez les patients atteints d'une insuffisance modérée et l'ASC a été augmentée de 34 % et la C_{max} diminuée de 27 % chez les patients atteints d'une insuffisance sévère, en comparaison avec les sujets sains du groupe témoin.

Origine ethnique

La majorité des patients inclus dans les études cliniques contrôlées (> 75 %) étaient de type caucasien. Sur la base de données pharmacocinétiques issues d'études menées chez des patients japonais et chinois atteints d'un cancer de la prostate, il n'y avait pas de différence cliniquement significative d'exposition au traitement entre les populations. Il n'y a pas suffisamment de données pour évaluer les différences potentielles dans la pharmacocinétique de l'enzalutamide chez les personnes d'autres origines ethniques.

Patients âgés

Aucun effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique de l'enzalutamide n'a été observé lors de l'analyse de pharmacocinétique de population âgée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le traitement par enzalutamide de souris gravides a entraîné une augmentation de l'incidence de morts embryo-fœtales et des modifications externes et osseuses. Aucune étude sur la fertilitén'a été réalisée avec l'enzalutamide, cependant, lors des études menées chez le rat (4 et 26 semaines) et le chien (4, 13 et 39 semaines), des cas d'atrophie, d'aspermie/hypospermie et d'hypertrophie/hyperplasie du système reproducteur ont été observés, ce qui concorde avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide. Lors des études menées chez la souris (4 semaines), chez le rat (4 et 26 semaines) et chez le chien (4, 13 et 39 semaines), les modifications des organes reproducteurs associées à la prise d'enzalutamide ont été des diminutions de la masse des organes avec atrophie de la prostate et des épididymes. Une hypertrophie et/ou une hyperplasie des cellules de Leydig ont été observées chez la souris (4 semaines) et chez le chien (39 semaines). D'autres modifications ont également été observées au niveau des tissus reproducteurs, notamment une hypertrophie/hyperplasie de la glande pituitaire, une atrophie des vésicules séminales chez les rats, une hypospermie ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères chez les chiens. Des différences liées au sexe ont été observées au niveau des glandes mammaires chez le rat (atrophie chez les mâles et hyperplasie lobulaire chez les femelles). Pour chaque espèce, les modifications des organes reproducteurs concordaient avec l'activité pharmacologique de l'enzalutamide et ont été réversibles ou partiellement résolues après une période de récupération de huit semaines. Aucune autre modification clinique ou histopathologique d'autres systèmes d'organes, y compris du foie, n'a été rapportée dans ces deux espèces.

Les études sur des rates gravides ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont transférés aux fœtus. Après administration orale d'enzalutamide radiomarqué au ^{14}C chez des rates à 14 jours de gestation à la dose de 30 mg/kg (~ 1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'humain), la radioactivité maximale dans le fœtus était atteinte 4 heures après l'administration et était inférieure à celle présente dans le plasma maternel avec un ratio tissu/plasma de 0,27. La radioactivité dans le fœtus diminuait à 0,08 fois la concentration maximale 72 heures après l'administration.

Les études sur des rates allaitantes ont montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont sécrétés dans le lait. Après administration orale d'enzalutamide radiomarqué au ^{14}C à des rates allaitantes à la dose de 30 mg/kg (~ 1,9 fois la dose maximale indiquée chez l'humain), la radioactivité maximale dans le lait était atteinte 4 heures après l'administration et était 3,54 fois supérieure à celle présente dans le plasma maternel. Les résultats de l'étude ont également montré que l'enzalutamide et/ou ses métabolites sont transférés dans les tissus du raton via le lait et sont ensuite éliminés.

L'enzalutamide ne s'est pas montré génotoxique dans une batterie standard de tests *in vitro* et *in vivo*.Dans une étude de 6 mois menée chez des souris transgéniques rasH2, l'enzalutamide n'était pas cancérigène (absence d'observations néoplasiques) à des doses atteignant 20 mg/kg par jour (ASC_{24h} ~317 µg.h/mL), qui se sont traduites par des niveaux d'exposition plasmatique similaires à l'exposition clinique (ASC_{24h}~322 µg.h/mL) chez les patients atteints de CPRCm traités par une dose de 160 mg en une prise orale quotidienne.

Le traitement quotidien de rats pendant deux ans par l'enzalutamide a entraîné une incidence accrue d'observations néoplasiques. Ces observations ont été de type thymome bénin, de fibroadénome mammaire, de tumeurs bénignes des cellules de Leydig et de papillome urothélial ainsi que de carcinome de la vessie chez les mâles ; de tumeurs bénignes de l'ovaire à cellules de la granulosa chez les femelles et d'adénome hypophysaire de la pars distalis chez les deux sexes. La pertinence du thymome, de l'adénome hypophysaire et du fibroadénome mammaire ainsi que du papillome urothélial et du carcinome de la vessie pour l'être humain ne peut être exclue.

L'enzalutamide n'était pas phototoxique lors des études *in vitro*.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé
Succinate d'acétate d'hypromellose
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé
Hypromellose
Talc
Macrogol (8000)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés de 40 mg
Pochette en carton contenant 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 112 comprimés pelliculés (4 pochettes).

Comprimés pelliculés de 80 mg
Pochette en carton contenant 14 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PCTFE/aluminium). Chaque boîte contient 56 comprimés pelliculés (4 pochettes).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Xtandi ne doit pas être manipulé par des personnes autres que le patient ou ses aidants. Compte tenu de son mécanisme d'action et de la toxicité embryofœtale observée chez la souris, Xtandi peut être nocif pour le fœtus en développement. Les femmes qui sont enceintes ou en âge de procréer ne doivent pas manipuler les comprimés de Xtandi cassés ou endommagés sans protection, par exemple des gants. Voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/846/002 (comprimé pelliculé 40 mg)
EU/1/13/846/003 (comprimé pelliculé 80 mg)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 21 juin 2013
Date du dernier renouvellement : 8 février 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/02/2026
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.