

LE MÉDICAMENT DU MOIS

APALUTAMIDE, ERLEADA®

SAUTOIS B (1), DENIS C (1)

RÉSUMÉ : La privation androgénique, chimique au moyen d'agonistes ou d'antagonistes de la LHRH, ou chirurgicale par orchidectomie, est un élément essentiel du traitement du cancer de la prostate avancé. Chez les patients métastatiques, son efficacité est cependant transitoire et une progression survient invariablement. Depuis 2015, une amélioration de la survie des patients métastatiques devant débiter une privation androgénique a été démontrée par l'instauration précoce soit d'une chimiothérapie par docétaxel, soit d'une hormonothérapie de nouvelle génération telle que l'abiraterone, l'enzalutamide, l'apalutamide, voire un traitement combinant docétaxel et darolutamide. Lorsque les patients progressent en dépit de la privation androgénique, on les dit résistants à la castration, le plus souvent en présence de métastases mais parfois en l'absence de lésion secondaire identifiable. Dans le cas des patients non métastatiques résistants à la castration à risque élevé d'évolution défavorable en raison d'un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois, on a également démontré que l'ajout d'un anti-androgène de nouvelle génération améliorerait la survie globale des patients. L'apalutamide, ou Erleada®, est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes, sans activité agoniste, administré par voie orale. Son instauration, en même temps que la privation androgénique, permet de réduire de 35 % la mortalité des patients métastatiques d'emblée ou secondairement après un traitement initial à visée curative. De même, l'apalutamide permet d'augmenter de 14 mois la survie des patients non métastatiques résistants à la castration à risque élevé d'évolution défavorable. Ces améliorations de la survie globale ont été obtenues sans détérioration de la qualité de vie. L'Erleada® est globalement bien toléré, et facile à administrer, s'agissant d'une prise orale unique quotidienne. La fatigue, la toxicité cutanée souvent modérée, l'hypertension artérielle et les bouffées de chaleur sont les effets secondaires les plus fréquents. Il convient également d'être attentif aux interactions médicamenteuses potentielles.

MOTS-CLÉS : *Apalutamide - Cancer métastatique de la prostate - Inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes - Privation androgénique - Survie*

APALUTAMIDE, ERLEADA®

SUMMARY : Androgen-deprivation therapy (ADT), either bilateral orchiectomy or treatment with a gonadotropin-releasing hormone analogue agonist or antagonist, is the mainstay of treatment for advanced prostate cancer. In the metastatic setting, although ADT is initially effective, castration-resistant disease eventually develops in almost all men with prostate cancer. Since 2015, the addition of docetaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide or darolutamide with docetaxel to ADT has been shown to improve overall survival (OS) of patients starting ADT for metastatic disease. Castration resistance occurs when disease progresses despite testosterone in the castrate range most commonly with or, more rarely, without detectable metastases. The addition of next-generation antiandrogens to ADT has been shown to improve OS in patients with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) identified by a PSA doubling time (DT) ≤ 10 months. Apalutamide is a nonsteroidal antiandrogen agent that binds directly to the ligand-binding domain of the androgen receptor without agonist activity. When added to ADT apalutamide has been shown to improve OS by 35 % in patients starting ADT for metastatic prostate cancer both in patients with upfront metastatic disease or after previous treatment with curative intent. Similarly apalutamide has been shown to provide a 14-month OS improvement in patients with nmCRPC and short PSA DT. These OS benefits were obtained at no cost in terms of quality of life. Apalutamide is given orally once a day and is well tolerated. The most common side effects are fatigue, rash, hypertension and hot flushes. Potential interactions with concomitant medication should be taken into account.

KEYWORDS : *Androgen deprivation therapy - Apalutamide - Metastatic prostate cancer - Nonsteroidal antiandrogen agent - Overall survival*

INTRODUCTION

Un peu plus de 10.000 cancers de la prostate sont diagnostiqués chaque année en Belgique, il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez l'homme et son incidence est maximale dans la tranche d'âge de 65 à 74 ans. Cependant, la mortalité induite par le cancer de la prostate est bien moindre et, avec une survie relative à 5 ans, tous stades confondus,

de 97,5 %, il ne représente que la 6^{ème} cause de mortalité par cancer chez l'homme. Environ 1.300 patients se présentent d'emblée sous une forme métastatique tandis que d'autres évolueront vers ce stade plus ou moins rapidement selon le stade au diagnostic (1). La prévalence des patients souffrant d'un cancer métastatique atteint donc plusieurs milliers d'individus, compte tenu de l'espérance de vie croissante des patients porteurs d'une maladie métastatique.

Le traitement des patients porteurs d'une maladie métastatique repose sur la privation androgénique, autrement dit la castration. Celle-ci peut être obtenue par orchidectomie ou par l'administration régulière d'un agoniste ou d'un antagoniste de la LH-RH. L'obtention de valeurs de testostérone $< 1,7$ nmol/L ou < 50 ng/dL (ou mieux $< 0,7$ nmol/L ou < 20 ng/dL) définit la castration. Ce traitement est, le plus souvent, efficace initialement, mais la

(1) Service d'Oncologie médicale, CHU Liège, Belgique.

progression survient tôt ou tard, après quelques mois ou, plus rarement, de nombreuses années. C'est pourquoi le développement de stratégies thérapeutiques plus intensives pour la prise en charge des patients métastatiques a fait l'objet de nombreuses études très encourageantes ces dernières années. Ces études ont recruté majoritairement des patients métastatiques d'emblée, mais les plus récentes ont aussi inclus des patients secondairement métastatiques, c'est-à-dire dont la maladie a progressé après un traitement initial à visée curative (chirurgie ou radio-(hormono)thérapie).

Initialement, c'est l'ajout du docétaxel qui a été étudié avec la démonstration d'une amélioration majeure, d'un peu moins de 1 an, de la survie globale chez les patients ayant bénéficié de 6 cycles de docétaxel (2, 3). Par la suite, un bénéfice similaire a été démontré avec l'abiratéron (4, 5), l'apalutamide (6) et l'enzalutamide (7, 8). De plus, pour les patients métastatiques d'emblée et présentant une faible charge métastatique (moins de 5 métastases), l'irradiation de la prostate est aussi associée à une amélioration de la survie (9-11). Plus récemment encore, des stratégies combinant privation androgénique, docétaxel et hormonothérapie de nouvelle génération (abiratéron (12), darolutamide (13)) ont été rapportées. La valeur relative des triplets par rapport aux doublets reste à déterminer.

Le but de cet article est de présenter les caractéristiques de l'apalutamide ou ARN509 (Erleada®, Janssen), un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes (RA), administré par voie orale, de rappeler les résultats de deux grands essais cliniques contrôlés et de préciser la place de ce médicament dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique ou à haut risque de développer des métastases.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DE L'APALUTAMIDE

L'apalutamide se lie directement au domaine de liaison du ligand du RA. Il empêche la translocation nucléaire du RA, inhibe la liaison à l'ADN, ralentit la transcription médiée par le RA, et n'a pas d'activité agoniste sur le RA. L'apalutamide diminue la prolifération cellulaire tumorale et augmente l'apoptose, entraînant une activité anti-tumorale puissante. Un métabolite majeur, le N-desméthyl apalutamide, représente un tiers de l'activité *in vitro* de l'apalutamide (14).

Les études pharmacocinétiques ont montré que le temps médian pour atteindre la concen-

tration plasmatique maximale après administration orale (t_{max}) était de 2 heures (valeurs min-max de 1 à 5 heures). L'apalutamide est entièrement absorbé après administration orale, sans influence notable de la prise de nourriture. Il n'est pas ionisable dans des conditions de pH physiologique appropriées; par conséquent, les agents réducteurs d'acidité (par ex. inhibiteur de la pompe à protons, agoniste du récepteur H₂, antiacides) ne devraient pas modifier la solubilité et la biodisponibilité de l'apalutamide.

In vitro, l'apalutamide et son métabolite, le N-desméthyl, sont des substrats de la P-glycoprotéine (P-gp). L'apalutamide étant complètement absorbé après administration par voie orale, la P-gp ne limite pas son absorption, et, par conséquent, l'inhibition ou l'induction de la P-gp ne devrait pas modifier la biodisponibilité. Le volume de distribution de l'apalutamide est supérieur au volume d'eau corporelle total, indiquant une distribution extravasculaire importante.

L'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide sont liés à 96 % et 95 % aux protéines plasmatiques, respectivement, et se lient principalement à l'albumine sérique indépendamment de la concentration. Le métabolisme est la voie principale d'élimination. L'apalutamide est principalement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4 pour former le N-desméthyl apalutamide. L'apalutamide et le N-desméthyl apalutamide sont ensuite métabolisés sous forme inactive en acide carboxylique par la carboxylestérase. La contribution du CYP2C8 et du CYP3A4 dans le métabolisme de l'apalutamide est estimée, respectivement, à 58 % et à 13 % après administration d'une dose unique, mais ce degré de contribution devrait être différent à l'état d'équilibre en raison de l'induction du CYP3A4 par le produit après des doses répétées. L'apalutamide, majoritairement sous la forme de métabolites, est éliminé principalement par voie rénale et, dans une moindre mesure, dans les fèces.

L'élimination de l'apalutamide et la formation de son métabolite actif, le N-desméthyl apalutamide, s'effectue autant par l'intermédiaire du CYP2C8 que par celui du CYP3A4 à l'état d'équilibre. On n'attend aucune modification cliniquement significative de leur exposition globale résultant d'une interaction médicamenteuse avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP2C8 ou du CYP3A4. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'apalutamide est co-administré avec des inducteurs du CYP3A4 ou du CYP2C8. L'apalutamide est un inducteur d'enzymes et de transporteurs et peut accélérer l'élimination de nombreux médicaments couramment utilisés. En particulier,

l'usage concomitant d'anticoagulant coumarinique est déconseillé et nécessitera une surveillance renforcée de l'effet anticoagulant (INR). Le traitement par suppression androgénique étant susceptible d'allonger l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de l'apalutamide avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou des médicaments capables d'induire des torsades de pointes est à éviter.

ÉTUDE TITAN DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE HORMONOSENSIBLE

L'étude multicentrique de phase 3 TITAN (NCT02489318) a recruté 1.052 patients atteints de cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHNPC *metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer*) qui ont été randomisés (1:1) pour recevoir, en double aveugle, en plus de la castration, soit l'apalutamide à la dose de 240 mg une fois par jour, *per os* (N = 525), soit un placebo (N = 527) (14). Tous les patients devaient présenter au moins une métastase osseuse à la scintigraphie osseuse (M1b). Les patients étaient exclus si la localisation des métastases était limitée aux ganglions lymphatiques ou aux viscères. Environ 11 % des patients avaient reçu un traitement préalable par docétaxel suite à la démonstration récente du bénéfice de ce traitement (15). Les patients ne pouvaient pas avoir reçu un traitement antérieur par une autre hormonothérapie de nouvelle génération (par exemple enzalutamide ou abiratéron), par une immunothérapie (par exemple sipuleucel-T), par un agent radiopharmaceutique ou par un autre traitement du cancer de la prostate. Les patients ont été stratifiés selon leur score de Gleason au diagnostic, l'utilisation précédente de docétaxel, et la région géographique. Les patients atteints de mHNPC de haut et bas volume étaient éligibles pour cette étude. Une maladie de haut volume était définie par la présence de métastases viscérales et d'au moins 1 lésion osseuse ou par la présence d'au moins 4 lésions osseuses, avec au moins 1 lésion osseuse en dehors de la colonne vertébrale ou du bassin. Une maladie de bas volume était définie par la présence de lésion(s) osseuse(s) ne répondant pas à la définition du haut volume. Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 68 ans (intervalle : 43-94), et 23 % des patients étaient âgés d'au moins 75 ans. Soixante-trois pour cent (63 %) des patients avaient une maladie de haut volume et 37 % une maladie de bas

volume. Seize pour cent (16 %) des patients avaient déjà subi une intervention chirurgicale, une radiothérapie de la prostate ou les deux. Une majorité de patients avaient un score de Gleason de 7 ou plus (92 %). Soixante-huit pour cent (68 %) des patients avaient reçu un traitement antérieur par un anti-androgène de première génération au stade non métastatique. Bien que les critères de résistance à la castration n'aient pas été déterminés à l'inclusion, 94 % des patients ont présenté une diminution de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) entre l'initiation du traitement par suppression androgénique et la première dose d'apalutamide ou du placebo. Les patients étaient en excellent état général à l'inclusion.

Les critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la survie globale (OS, *Overall Survival*) et la survie sans progression radiologique (rPFS, *radiographic Progression-Free Survival*).

Les premiers résultats de l'étude TITAN ont été rapportés au congrès de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2019. Un bénéfice en survie sans progression radiologique et en survie globale a été observé, conduisant le comité indépendant de surveillance des données à recommander la levée de l'aveugle et à permettre aux patients du groupe contrôle de bénéficier du traitement par apalutamide («crossover»). Une analyse actualisée de l'OS a été réalisée au moment de l'analyse finale de l'étude, lorsque 405 décès ont été observés avec un suivi médian de 44 mois (6). Celle-ci a confirmé l'amélioration de la survie globale avec une réduction de 35 % du risque de décès (survie médiane non atteinte vs 52,2 mois; hazard ratio [HR], 0,65; intervalle de confiance [IC] 95 %, 0,53 - 0,79; $p < 0,0001$) (Tableau I), bien que 39 % des patients du bras placebo aient reçu l'apalutamide après le crossover, avec une durée médiane de traitement de 15 mois après passage à ce médicament actif. En tenant compte du crossover, la diminution du risque de décès atteint 48 % (HR, 0,52; IC 95 %, 0,42-0,64; $P < 0,0001$). L'amélioration de la survie globale a été observée dans les différents sous-groupes de patients, notamment avec maladie de haut ou bas volume, stade métastatique au diagnostic M0 ou M1, et score de Gleason au diagnostic ≤ 7 ou > 7 .

Par ailleurs, le traitement par l'apalutamide a retardé, de façon statistiquement significative, l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique (HR = 0,47, IC 95 %, 0,35 - 0,63; $p < 0,0001$), avec 53 % de réduction du risque pour les sujets du bras actif comparé au bras placebo.

La qualité de vie, la fatigue et la douleur n'étaient pas différentes entre les groupes apalutamide et placebo (16).

ÉTUDE SPARTAN DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE NON MÉTASTATIQUE RÉSISTANT À LA CASTRATION

Chez certains patients, une progression du PSA est documentée sous hormonothérapie de castration instaurée, par exemple, dans le cadre d'une radio-hormonothérapie à visée curative, dans un contexte d'hormonothérapie «adjuvante» chez des patients pN1 ou chez des patients ayant bénéficié d'un traitement à visée curative et en récurrence biologique (majoration isolée et rapide du PSA). La résistance à la castration en l'absence de métastase (nmCRPC, *nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*) est définie par trois majorations consécutives du PSA, prélevées à au moins une semaine d'écart, et résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir, la dernière mesure étant un PSA > 2 ng/mL (17). Aucune métastase ne peut être identifiée en imagerie conventionnelle (scintigraphie osseuse et scanner thorax-abdomen-pelvis). Il est évident que l'usage croissant du PET-SCAN au PSMA bouscule cette définition (18), mais les patients inclus dans les études étudiant les nmCRPC n'ont pas eu recours au PET-SCAN PSMA (19-21). Le temps de doublement du PSA ≤ 10 mois permet de sélectionner les patients de moins bon pronostic (22, 23) et ce sont eux qui ont été recrutés. Nous nous focaliserons sur l'étude SPARTAN qui a exploré l'intérêt de l'apalutamide dans ce contexte (24).

Il s'agit d'une étude clinique multicentrique, en double aveugle, dans laquelle 1.207 patients atteints d'un nmCRPC ont été randomisés selon un rapport de 2:1 en vue de recevoir 240 mg d'apalutamide par voie orale en une prise quotidienne en association avec un traitement par suppression androgénique (castration médicale ou castration chirurgicale antérieure) ou un placebo couplé à un traitement par suppression androgénique. Les patients inclus avaient un temps de doublement du PSA ≤ 10 mois. Les résultats concernant le PSA étaient en aveugle et n'ont pas été utilisés pour l'arrêt du traitement. Les patients randomisés dans l'un ou l'autre des bras devaient poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie, définie par une revue de l'imagerie centralisée indépendante en aveugle, jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement, jusqu'à l'apparition d'une toxicité

inacceptable ou jusqu'au retrait du consentement.

Les caractéristiques démographiques des patients et de la maladie à l'inclusion étaient équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge médian était de 74 ans (intervalle : 48-97), et 26 % des patients étaient âgés d'au moins 80 ans. Septante-sept pour cent (77 %) des patients dans les deux bras de traitement avaient déjà subi une intervention chirurgicale ou une radiothérapie de la prostate. Une majorité de patients avaient un score de Gleason de 7 ou plus (81 %). Quinze pour cent (15 %) des patients avaient des ganglions lymphatiques pelviens < 2 cm à l'inclusion dans l'étude. Septante-trois pour cent (73 %) des patients avaient reçu un traitement antérieur par un antiandrogénique de première génération; 69 % des patients avaient reçu du bicalutamide et 10 % avaient reçu du flutamide. Tous les patients inclus avaient une maladie non métastatique confirmée par la revue d'imagerie centralisée indépendante en aveugle et un Indice de Performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (IP ECOG) de 0 ou 1 à l'inclusion dans l'étude.

La survie sans métastase (MFS, *Metastasis-Free Survival*) était le critère d'évaluation principal, définie comme étant le délai entre la randomisation et la première preuve de métastase à distance, osseuse ou des tissus mous confirmée par la revue d'imagerie centralisée indépendante ou le décès toutes causes confondues, selon le premier événement survenu.

Le traitement par apalutamide a amélioré de manière significative la MFS. Il a réduit le risque relatif de métastases à distance ou de décès de 72 % par rapport au placebo (HR = 0,28; IC 95 % : 0,23-0,35; p < 0,0001). La MFS médiane était de 41 mois avec apalutamide et de 16 mois avec le placebo, soit une différence de 2 ans. Une amélioration constante de la MFS avec apalutamide a été observée pour tous les sous-groupes prédéfinis, incluant l'âge, l'origine, la région du monde, le statut nodal, le nombre d'hormonothérapies antérieures, la valeur du PSA à l'inclusion, le temps de doublement du PSA, l'indice ECOG à l'inclusion et l'utilisation d'un traitement d'épargne osseuse (24). L'objectif primaire ayant été atteint à la première analyse, les patients du groupe placebo ont été autorisés à recevoir ensuite de l'apalutamide.

Le temps jusqu'à progression symptomatique a été défini comme étant le délai entre la randomisation et l'apparition d'un événement associé d'ordre squelettique, des douleurs/symptômes nécessitant l'instauration d'un nouveau traitement anticancéreux systémique, ou la progres-

sion d'une tumeur locorégionale nécessitant une radiothérapie ou une intervention chirurgicale. Bien que le nombre global d'événements soit petit, la différence entre les deux bras était suffisamment grande pour être statistiquement significative. Le traitement par apalutamide diminue le risque de progression symptomatique de 43 % par comparaison au placebo (HR = 0,567; IC 95 % : 0,445-0,725; $p < 0,0001$). Le temps médian jusqu'à progression symptomatique n'a été atteint dans aucun des groupes de traitement. De même, le temps médian jusqu'à progression du PSA a été significativement augmenté de 3,7 mois sous placebo à 40,5 mois sous apalutamide (19).

L'analyse finale de survie a été conduite après la survenue de 427 décès. Avec un temps de suivi médian de 52 mois, les résultats montrent que le traitement par apalutamide réduit significativement le risque de décès de 22 % par comparaison au placebo (HR = 0,784; IC 95 % : 0,643-0,956; p bilatéral = 0,0161) (19). L'OS médian était de 73,9 mois dans le bras apalutamide et de 59,9 mois dans le bras placebo ($p < 0,05$) (Tableau I). Cette amélioration a été démontrée bien que 19 % des patients du bras placebo aient reçu de l'apalutamide comme traitement ultérieur. Le traitement actif a réduit significativement le risque d'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique de 37 % par comparaison au placebo (HR = 0,629, IC 95 % : 0,489-0,808; $p = 0,0002$). Le temps médian jusqu'à l'initiation d'une chimiothérapie cytotoxique n'a été atteint dans aucun bras de traitement.

La PFS-2 (définie comme étant le délai jusqu'au décès ou à la progression de la maladie selon le PSA, la radiographie ou une progression des symptômes sous ou après un premier traitement ultérieur) était plus longue chez les patients traités par apalutamide que chez ceux ayant reçu le placebo. Les résultats démontrent

une réduction de 44 % du risque de PFS-2 sous apalutamide par rapport au placebo (HR = 0,565; IC 95 % : 0,471-0,677; $p < 0,0001$). Il n'y avait aucun effet péjoratif sur la qualité de vie globale liée à la santé suite à l'addition de l'apalutamide au traitement par suppression androgénique.

TOXICITÉ OBSERVÉE DANS LES ÉTUDES DE PHASE 3 SPARTAN ET TITAN

Les effets secondaires observés dans les études cliniques sont décrits dans le **Tableau II**. Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue (26 %), éruption cutanée (26 % tous grades confondus et 6 % de grade 3 ou 4), hypertension (22 %), bouffée de chaleur (18 %), arthralgie (17 %), diarrhée (16 %), chute (13 %) et poids diminué (13 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (11 %) et hypothyroïdie (8 %). Plus exceptionnellement, des convulsions ont été observées chez 0,6 % des patients recevant l'apalutamide et chez 0,2 % des patients traités par placebo. À noter que les patients ayant présenté des problèmes cardio-vasculaires majeurs dans les 6 mois précédant l'inclusion ou ayant des antécédents épileptiques n'ont pas été inclus dans les études.

L'éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme une éruption maculaire ou maculopapuleuse, mais d'autres manifestations ont aussi été rapportées y compris au niveau buccal, voire une pemphigoïde bulleuse. Une éruption cutanée, souvent de bas grade, a été rapportée chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients. Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez 78 % des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 19 % des patients ont reçu des corticoïdes systémiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux. L'éruption cutanée est réapparue chez 59 % des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée.

Tableau I. Efficacité thérapeutique de l'apalutamide dans les études TITAN et SPARTAN

	TITAN (6)		SPARTAN (19)	
	Apalutamide	Placebo	Apalutamide	Placebo
OS (mois)	NA	52,4	73,9	59,9
IC 95 % (mois)	NA-NA	41,9-NA	61,2-NA	52,8-NA
HR (IC 95 %)	0,65 (0,53-0,79)		0,78 (0,64-0,96)	
P	< 0,0001		= 0,016	

HR: hazard ratio, IC: intervalle de confiance, NA: non atteint, OS: survie globale (médiane).

Tableau II. Effets indésirables identifiés lors des études cliniques avec l'apalutamide (selon la notice scientifique du produit) ⁽¹⁾

Classe de Systèmes d'Organes	Effet indésirable et fréquence ⁽²⁾
Affections endocriniennes	Fréquent : hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : appétit diminué Fréquent : hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections du système nerveux	Fréquent : dysgueusie, anomalies ischémiques du système cérébrovasculaire Peu fréquent : convulsions
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique Fréquence indéterminée : Allongement de l'intervalle QT
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffée de chaleur, hypertension
Affections gastrointestinales	Très fréquent : diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : éruption cutanée Fréquent : prurit, alopecie Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent : fractures, arthralgie Fréquent : spasme musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : fatigue
Investigations	Très fréquent : perte de poids
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Très fréquent : chutes

⁽¹⁾ Adapté de (25). ⁽²⁾ Les fréquences indiquées des effets indésirables se basent sur la période de suivi contrôlée vs placebo des études cliniques. très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau III. Critères de remboursement pour le démarrage d'un traitement par Erleada®

mHNPC	nmCRPC
Cancer de la prostate métastatique hormonosensible	Cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique
Nouvelle demande électronique dans eHealth après une période de 12 mois. Le remboursement simultané de enzalutamide, dichlorure de radium 223, docétaxel, apalutamide et/ou abiratéron n'est jamais autorisé	
- Le patient n'est pas éligible pour un traitement de docétaxel à cause de raisons objectives - Un contrôle du PSA doit être effectué au moins une fois par 12 semaines	- Taux sérique de testostérone de castration < 50 ng/dL ou $< 1,7$ nmol/L - ET - Augmentation du PSA sérique qui est de 2 ng/mL supérieur au nadir et représentant une augmentation d'au moins 25 % par rapport au nadir, confirmé par une deuxième valeur - ET - Temps de doublement du PSA ≤ 10 mois - ET - Pas de preuve de métastases sur une scintigraphie osseuse et sur un CT scan/RMN. Des métastases lymphatiques en dessous de la bifurcation aortique de < 2 cm sont autorisées

PRÉSENTATION ET CONDITIONS DE REMBOURSEMENT

Les comprimés de 60 mg d'apalutamide sont disposés par dose journalière de 4, à l'intérieur d'un étui en carton regroupant 28 comprimés pelliculés pour 1 semaine de traitement. Chaque boîte contient 4 étuis, soit 112 comprimés pelli-

culés pour 28 jours de traitement et qui peuvent être conservés à température ambiante. Les comprimés sont administrés en une prise unique, quotidienne, avec ou sans nourriture.

L'Erleada® est remboursé en Belgique dans deux indications depuis le 01.09.2021, selon les critères repris au **Tableau III** : d'une part, chez les patients porteurs d'une néoplasie

prostatique non métastatique résistante à la castration et dont le temps de doublement du PSA est ≤ 10 mois, ce qui indique un risque élevé de développer une maladie métastatique; d'autre part, chez les patients métastatiques qui débutent une hormonothérapie de castration et qui ne sont pas éligibles pour un traitement par docétaxel.

CONCLUSION

En pratique, l'apalutamide (Erleada®) est un anti-androgène de nouvelle génération qui a démontré un bénéfice en survie significatif chez les patients porteurs d'une néoplasie prostatique non métastatique résistante à la castration et dont le temps de doublement du PSA est ≤ 10 mois. L'Erleada® améliore également la survie des patients métastatiques qui débutent une hormonothérapie de castration, qu'ils aient bénéficié antérieurement, ou non, d'un traitement local à visée curative.

Cet article est réalisé avec le soutien financier de Janssen-Cilag. Tous les textes sont et restent sous la responsabilité de leur auteur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cancer Fact Sheets Prostate Cancer, Registre du Cancer, Année d'incidence 2019. Registre du Cancer. Bruxelles; 2021.
2. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 chaarted trial. *J Clin Oncol* 2018;**36**:1080-7.
3. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;**387**:1163-77.
4. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;**377**:338-51.
5. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus Prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;**377**:352-60.
6. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase iii TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021;**39**:2294-303.
7. Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, et al. Improved survival with enzalutamide in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2022;**40**:1616-22.
8. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**:121-31.
9. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;**392**:2353-66.
10. Boevé LMS, Hulshof MCM, Vis AN, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial. *Eur Urol* 2019;**75**:410-8.
11. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019;**76**:115-24.
12. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022;**399**:1695-707.
13. Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022;**386**:1-11.
14. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;**381**:13-24.
15. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;**373**:737-46.
16. Agarwal N, McQuarrie K, Bjartell A, et al. Health-related quality of life after apalutamide treatment in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (TITAN): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;**20**:1518-30.
17. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on prostate cancer. Update. *Eur Assoc Urol* [Internet]. 2022;**53**:1-137. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#3>.
18. Ost P. PSMA PET-CT redefines nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2020;**17**:133-4.
19. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;**79**:150-8.
20. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with Darolutamide. *N Engl J Med* 2020;**383**:1040-9.
21. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;**382**:2197-206.
22. Smith MR, Kabbavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;**23**:2918-25.
23. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;**31**:3800-6.
24. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;**378**:1408-18.
25. CHMP. Résumé des caractéristiques du produit Erleada®. RCP provenant du site l'EMA [Internet]. 2019;1-150. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Sautois B, Service d'Oncologie Médicale, CHU Liège, Belgique.
Email : brieuc.sautois@chuliege.be