

# Cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC): pourquoi XTANDI™ (enzalutamide) est-il un game changer?

Les données des études PROSPER<sup>1,2</sup> et PREVAIL<sup>3,4</sup> poussent à repenser la stratégie thérapeutique dans le CRPC tant au stade non métastatique à haut risque que métastatique. Le Docteur Emmanuel Seront (Oncologie médicale, Hôpital de Jolimont, Haine-Saint-Paul; Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles) nous en explique les raisons, sur la base des études et des observations dans la vraie vie.



Dr Emmanuel Seront  
(Oncologie médicale, Hôpital de Jolimont, Haine-Saint-Paul; Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles)

## Que retenir de l'étude PROSPER<sup>1,2</sup> menée dans le nmCRPC chez des patients à haut risque?

**E. Seront:** L'étude PROSPER a comparé le traitement de privation androgénique associé à XTANDI™ (enzalutamide) avec ce même traitement associé à un placebo<sup>1</sup>. Ses résultats initiaux ont montré que l'enzalutamide, comparé avec un placebo, retarde l'apparition de métastases de 21,9 mois<sup>1</sup>. Nous avons ensuite appris que cette prolongation de la survie sans métastases est associée à un gain de 10,7 mois en survie globale (Figure 1)<sup>2</sup>. Le risque de décès diminue de 27%<sup>1</sup> et ce bénéfice est important à mentionner car la survie globale est considérée comme un critère d'évaluation solide<sup>5</sup>. Ajoutons que l'enzalutamide retarde le recours à une chimiothérapie ultérieure<sup>1</sup> et donc la survenue des effets indésirables qui y sont associés, contrôle la douleur et préserve la qualité de vie<sup>6</sup>.

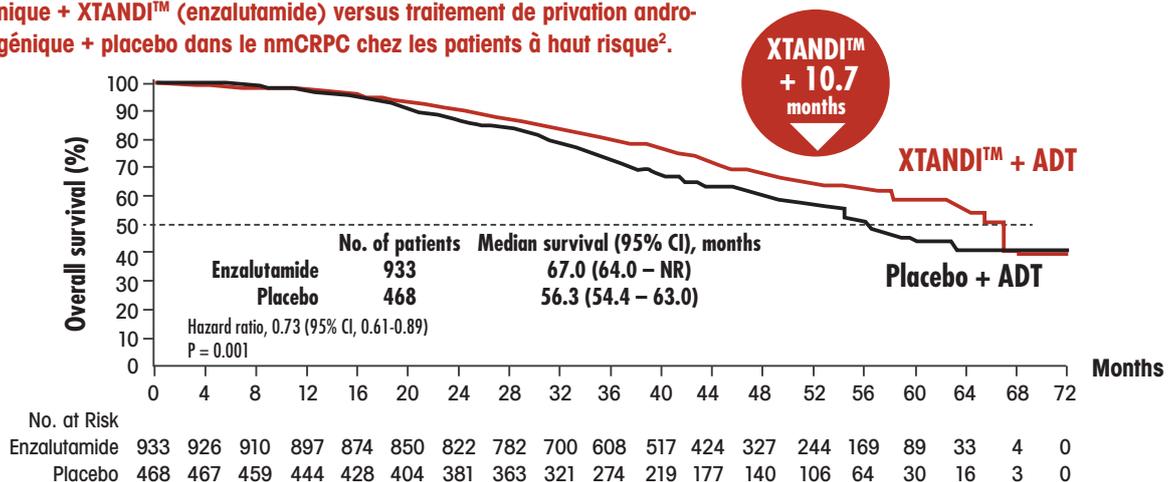
Toutes ces observations nous poussent aujourd'hui à considérer l'enzalutamide comme un

traitement standard dans le nmCRPC et à y recourir à un stade précoce de la maladie chez les patients à haut risque. Les données de PROSPER<sup>1,2</sup> montrant que l'enzalutamide retarde de près de 2 ans l'apparition de métastases et prolonge la survie globale de plus de 10 mois doivent selon moi modifier la pratique quotidienne.

## Quels sont selon vous ces patients nmCRPC à haut risque?

**E. Seront:** Le paramètre le plus important à prendre en considération est le temps de doublement du PSA: un temps de doublement inférieur à 10 mois est associé à un risque élevé d'apparition rapide de métastases et a été retenu comme critère d'inclusion dans PROSPER<sup>1</sup>. Le temps de doublement médian du PSA chez les patients inclus était de 3,7 mois<sup>1</sup>, ce qui traduit l'agressivité de la maladie et renforce les données d'efficacité de l'enzalutamide chez les sujets à haut risque. En pratique, je considère que les patients dont le scanner osseux et le scanner thora-

Figure 1: Survie globale dans l'étude PROSPER, traitement de privation androgénique + XTANDI™ (enzalutamide) versus traitement de privation androgénique + placebo dans le nmCRPC chez les patients à haut risque<sup>2</sup>.



co-abdominal sont négatifs et ayant un temps de doublement du PSA inférieur à 10 mois sont candidats au traitement.

### **Venons-en au stade métastatique: quelle place attribuer aux thérapies hormonales dans cette situation?**

**E. Seront:** Les traitements hormonaux font partie de notre arsenal, au même titre que la chimiothérapie et le radium 223. Ces 3 options apportent un bénéfice. La question qui se pose aujourd'hui est celle de la séquence optimale. Certaines données apportent quelques éléments de réponse à ce sujet. Ainsi les résultats de l'étude CARD montrent qu'il est préférable, en 3<sup>e</sup> ligne, d'opter pour une chimiothérapie de type cabazitaxel plutôt que d'opter à nouveau pour une hormonothérapie (abiratérone/enzalutamide), chez des patients ayant déjà reçu du docétaxel et ayant ensuite progressé sous hormonothérapie<sup>7</sup>.

Plusieurs autres situations sont toutefois à envisager. Certains patients présentent un mCRPC avéré et ont déjà été traités par une hormonothérapie de nouvelle génération. D'autres arrivent au stade de mCRPC en venant d'un stade métastatique hormonosensible pour lequel ils ont reçu un traitement de privation androgénique et une chimiothérapie ou un traitement de privation androgénique et une hormonothérapie de nouvelle génération...

Le traitement du cancer de la prostate connaît actuellement de profondes modifications, et plusieurs études en cours devraient nous aider à affiner notre algorithme thérapeutique et à définir les séquences les plus appropriées en fonction de la situation.

### **Quels sont les critères d'évaluation thérapeutique les plus importants chez les patients mCRPC?**

**E. Seront:** La réponse du PSA est certainement un indice à suivre car elle est corrélée avec l'efficacité à long terme et avec la survie. Outre cette réponse biochimique, le confort du patient doit rester une préoccupation importante. La préservation de la qualité de vie est à mes yeux un critère d'évaluation aussi important que les paramètres oncologiques habituels, comme la réponse biochimique, la progression radiologique ou la survie globale. Nous traitons un patient, au-delà de sa maladie.

### **Que retenir à propos de l'enzalutamide dans le mCRPC?**

**E. Seront:** L'étude PREVAIL montre que l'enzalutamide diminue le risque de progression radiographique<sup>3</sup> et prolonge la survie globale<sup>4</sup>. Il améliore de manière significative la qualité de vie<sup>8</sup> et retarde la survenue des événements squelettiques<sup>8</sup>. Autant d'observations confirmées en pratique quotidienne.

### **Existe-t-il un profil de patients mCRPC pour lesquels l'enzalutamide serait particulièrement indiqué?**

**E. Seront:** L'enzalutamide est bien supporté<sup>9</sup> et sera par exemple préféré à la chimiothérapie chez un patient fragile ayant un indice de performance bas. Précisons toutefois que le bénéfice thérapeutique apporté par l'enzalutamide est observé dans tous les sous-groupes, tant chez le patient nmCRPC à haut risque<sup>1</sup> que chez le patient mCRPC<sup>3</sup>.

### **À quel moment instaurer un traitement par enzalutamide dans le mCRPC?**

**E. Seront:** Les résultats de PREVAIL indiquent que le bénéfice en termes de survie globale à 5 ans dans le groupe traité d'emblée par enzalutamide est maintenu en dépit d'un pourcentage important, soit 68%, de patients du groupe placebo qui ont reçu ultérieurement de l'enzalutamide ou de l'abiratérone<sup>4</sup>. Une observation qui, selon moi, plaide indirectement pour un recours précoce à l'enzalutamide dans le mCRPC, comme c'est le cas dans le nmCRPC à haut risque.

### **Tant PROSPER que PREVAIL ont montré que l'enzalutamide conduit à un bénéfice en survie globale<sup>2,4</sup>. Ce point vous paraît-il important?**

**E. Seront:** La survie globale est indéniablement un critère dur qui est pris en compte dans le choix du traitement. Elle ne doit toutefois pas nous faire oublier les autres paramètres: la qualité de vie, le délai d'apparition des douleurs, le délai avant instauration d'un traitement ultérieur... Les résultats d'une étude doivent être interprétés et appréciés dans tous leurs aspects.

### **Que dire à propos de l'utilisation au quotidien de l'enzalutamide?**

**E. Seront:** L'enzalutamide ne nécessite pas de corticothérapie<sup>9</sup>, laquelle peut évidemment poser problème en cas de diabète, d'ostéoporose sévère... Il ne requiert pas non plus de monitoring biologique car le risque d'hépatotoxicité est très limité<sup>9</sup>. L'enzalutamide influence peu l'axe rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui est important en cas d'insuffisance cardiaque. Les interactions avec d'autres médicaments à index thérapeutique étroit, comme les anticoagulants, sont moindres. Un profil qui facilite l'utilisation de la molécule au quotidien, d'autant que nous disposons maintenant de comprimés pelliculés<sup>9</sup>, de taille réduite: ces comprimés sont plus faciles à avaler, ce qui devrait favoriser l'observance.

#### **Abréviations**

CRPC: castration resistant prostate cancer. nmCRPC: non metastatic castration resistant prostate cancer. mCRPC: metastatic castration resistant prostate cancer. PSA: prostate specific antigen. ADT: androgen deprivation therapy. NR: not reached. HR: hazard ratio. CI: confidence interval.

#### **Références**

1. Hussain M et al. N Engl J Med 2018;378:2465-74. 2. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020;382:2197-206. 3. Beer TM et al. N Engl J Med 2014;371:424-33. 4. Armstrong AJ et al. Eur Urol 2020;78:347-57. 5. Kemp R, Prassa V. BMC Med 2017; 15: 134. 6. Tombal B et al. Lancet Oncol 2019;20:556-69. 7. de Wit R et al. N Engl J Med 2019;381:2506-18. 8. Loriot Y et al. Lancet Oncol 2015;16:509-21. 9. SmPC XTANDI<sup>®</sup>