



numéro 77
décembre 2005

Notes sur les technologies de la santé en émergence

L'atrasentan dans le cancer de la prostate métastatique réfractaire à l'hormonothérapie

Sommaire

- ✓ **L'atrasentan (Xinlay®) est un médicament anticancéreux qui provient d'une nouvelle catégorie d'agents que l'on appelle antagonistes sélectifs des récepteurs de type A de l'endothéline. Le médicament, qui est administré par voie orale, est étudié au sein d'un sous-groupe de patients souffrant d'un cancer avancé de la prostate.**
- ✓ **Les études de phase II et III qui évaluent le temps jusqu'à progression clinique et radiographique n'ont pas réussi à démontrer un avantage considérable à l'utilisation de l'atrasentan par rapport au placebo.**
- ✓ **Les effets indésirables, observés de façon plus fréquente chez ceux qui sont traités à l'atrasentan comparativement aux patients traités par placebo, incluaient notamment l'œdème périphérique, la rhinite, le mal de tête, l'infection, la dyspnée et l'insuffisance cardiaque.**
- ✓ **Le rôle de l'atrasentan dans les diverses étapes du cancer avancé de la prostate et en relation avec l'agent chimiothérapeutique docetaxel n'a pas été déterminé.**

La technologie

L'atrasentan (Xinlay®) est un médicament oral anticancéreux qui appartient à une nouvelle catégorie d'agents connus sous le nom d'antagonistes sélectifs des récepteurs de type A de l'endothéline. Le médicament se fixe aux récepteurs de l'endothéline et empêche l'endothéline produite naturellement d'exercer ses effets^{1,2}.

L'endothéline est une protéine produite par les cellules normales et malignes. Elle a la grande capacité d'opérer une compression sur les vaisseaux sanguins et elle influence le développement, la prolifération et la survie des cellules normales et malignes. On croit

que l'endothéline a un rôle à jouer dans la formation des cancers de la prostate, de l'ovaire, du colon, du sein, de l'endomètre et du col de l'utérus, du mélanome et dans le développement de la maladie de Kaposi. Elle a également une incidence sur les ostéoblastes (cellules contribuant à la formation des os) et elle semble contribuer aux métastases osseuses dans un cas de cancer avancé de la prostate^{1,2}.

Stade de la réglementation

L'utilisation de l'atrasentan n'a pas été approuvée au Canada, en Europe ni aux États-Unis. Le fabricant (Abbott Laboratories) a présenté à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis une demande d'approbation (ou *New Drug Application*) pour le médicament dans le traitement du cancer de la prostate métastatique réfractaire à l'hormonothérapie. En septembre 2005, le *Oncologic Drugs Advisory Committee* aux États-Unis a rejeté la recommandation faite par la FDA d'approuver l'atrasentan, puisqu'il n'a pas réussi à retarder la progression de la maladie de façon statistiquement significative, comparativement au placebo^{3,4}.

Groupe cible

Le cancer de la prostate est le cancer le plus courant et il se situe au troisième rang en importance des causes de décès lié au cancer chez les Canadiens. On estime que 20 500 hommes se verront poser le diagnostic de cancer de la prostate en 2005, et 4 300 mourront des suites de la maladie⁵.

Certains patients avanceront vers un stade plus grave du cancer, malgré le traitement de la maladie localisée et une hormonothérapie permanente. Ces patients sont considérés comme réfractaires à l'hormonothérapie. La probabilité d'une récurrence du cancer après le traitement de la maladie localisée est d'approximativement 25 % sur 10 ans⁶. Les métastases osseuses sont courantes et peuvent causer des douleurs, une perte de mobilité, une diminution de la

qualité de vie et des fractures^{2,7}. La durée de survie médiane des hommes qui souffrent d'un cancer de la prostate réfractaire à l'hormonothérapie est de 12 à 20 mois^{6,8}.

Pratique courante

Le traitement du cancer de la prostate localisé comprend notamment l'élimination ou l'irradiation par voie chirurgicale de la prostate ou une « observation attentive ». Étant donné que le développement du cancer de la prostate a tendance à être lent, certains patients peuvent être suivis de près dans le but de déceler des preuves de progression ou des symptômes de la maladie avant qu'un traitement plus actif ne soit commencé. L'hormonothérapie, qui peut également être utilisée pour les patients qui en sont rendus à un stade avancé de la maladie, comprend l'orchidectomie (castration) ou la pharmacothérapie (agonistes d'hormones qui libèrent des hormones lutéinisantes). La thérapie anti-androgène (médicaments visant à neutraliser les effets de la testostérone) peut également être utilisée⁹.

Les patients qui souffrent du cancer de la prostate et dont la maladie progresse malgré l'hormonothérapie ont peu d'options thérapeutiques. Les traitements sont axés sur le contrôle des symptômes, et bien qu'ils ne soient pas curatifs, ils peuvent offrir un prolongement de la vie⁶. En avril 2005, le docetaxel (Taxotere®), un agent chimiothérapeutique utilisé dans le traitement du cancer du sein, du poumon et de l'ovaire, a été approuvé pour le traitement des patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique réfractaire à l'hormonothérapie¹⁰. Les résultats des essais cliniques révèlent que le docetaxel (avec la prednisone ou l'estramustine) améliore considérablement la survie par rapport à un contrôle actif. Dans une étude, la durée médiane de survie déclarée était de 17,5 mois par rapport à 15,6 mois avec le docetaxel, comparativement à la mitoxantrone ($p=0,02$)¹¹. On a également constaté une meilleure maîtrise de la douleur avec le docetaxel. Les effets indésirables incluent notamment la neutropénie, la fatigue, les nausées et les vomissements, la perte des cheveux, l'œdème périphérique, les épisodes cardiovasculaires et la diarrhée^{6,11}.

Parmi les traitements pour le contrôle des symptômes, on retrouve notamment l'irradiation des lésions, les radioisotopes, la chimiothérapie et les narcotiques pour la maîtrise de la douleur. L'acide

zolédronique, un bisphosphonate, a révélé certains avantages modestes du point de vue du contrôle de l'ostéalgie et de la réduction des complications squelettiques⁷.

Données probantes

L'atrasentan pour le cancer de la prostate avancé et métastatique a été étudié dans le cadre de deux essais cliniques randomisés (une étude de phase II et une étude de phase III), où le temps jusqu'à progression était le résultat primaire^{12,13}. Les données tirées des deux essais cliniques ont été mises en commun dans une méta-analyse¹⁴. L'essai clinique de phase II a été publié¹².

Les types de patients qui ont participé étaient similaires dans les deux études. Ils souffraient d'un cancer de la prostate métastatique prouvé montrant des signes de progression malgré l'hormonothérapie, un manque (ou très peu) de douleurs liées au cancer et une espérance de vie de plus de six mois. La progression de la maladie, qui était similaire entre les essais cliniques, était définie comme une douleur nécessitant des narcotiques ou d'autres thérapies de contrôle des symptômes; de nouveaux symptômes de croissance tumorale ou un événement métastatique nécessitant un traitement; de nouvelles lésions osseuses ou des lésions nouvelles ou progressives des tissus mous^{12,15}.

Dans l'étude de phase III, les patients ont été répartis au hasard afin de recevoir 10 mg d'atrasentan par jour (408 patients) ou le placebo (401 patients). L'essai clinique s'est terminé plus tôt que prévu, puisqu'il n'a pas obtenu son résultat primaire et la maladie chez la plupart des patients avait progressé en trois mois^{16,17}. Selon l'analyse des sujets retenus au début de l'essai clinique, aucune différence considérable du temps jusqu'à progression n'a été décelée entre le groupe de traitement et le groupe recevant le placebo¹⁵. Le temps médian jusqu'à progression était de 91 et 86 jours pour les groupes recevant l'atrasentan et le placebo respectivement [ratio de danger de 0,885, intervalle de confiance (IC) à 95 % de 0,755 à 1,037, classement au test logarithmique par rangs de $p=0,123$]¹⁷.

La progression radiographique (75 %) et la douleur (20 %) étaient les événements de progression les plus courants. Contrairement à l'étude de phase II où les scintigraphies osseuses étaient réalisées selon le besoin clinique ou à la fin de l'étude, des scintigra-

phies dans l'étude de phase III étaient prévues toutes les 12 semaines. La répartition des scintigraphies pourrait avoir eu une incidence sur la capacité de déceler une différence entre les groupes, puisque le moment où l'événement est survenu (c. à d. métastases) et le moment où il a été décelé (grâce à une scintigraphie osseuse) pourrait être différent¹⁷.

De plus, l'étude de phase III n'a pas réussi à démontrer un avantage à l'utilisation de l'atrasentan dans quatre de cinq résultats secondaires, y compris la survie globale, la survie sans progression et d'autres événements biochimiques ou radiographiques¹⁷.

L'étude de phase II n'a pas décelé de différence considérable au niveau du temps jusqu'à progression entre les groupes de l'atrasentan 2,5 mg (n=95), de l'atrasentan 10 mg (n=89) et du placebo (n=104)¹². On a décelé un retard statistiquement significatif dans le temps jusqu'à progression au sein du groupe de l'atrasentan 10 mg par rapport au groupe du volet placebo lorsque les données provenant de 1 002 patients ont été mises en commun dans une méta-analyse (ratio de danger de 0,863, IC à 95 % = 0,747 à 0,997, temps médian jusqu'à progression non précisé)¹⁴. Étant donné les différences au niveau de la conception d'étude, de la population de traitement, de la définition de la progression de la maladie et de la bioéquivalence du médicament actif administré, la validité des données mises en commun a été remise en question¹⁷.

Effets indésirables

Dans l'étude de phase III, les effets indésirables (EI) plus fréquemment déclarés pour l'atrasentan comparativement au placebo ($p \leq 0,05$) étaient notamment l'œdème périphérique (enflure) dans une proportion de 40 % par rapport à 12 %, la rhinite (congestion nasale) dans une proportion de 36 % par rapport à 14 %, le mal de tête dans une proportion de 21 % par rapport à 14 %, l'infection dans une proportion de 13 % par rapport à 8 %, la dyspnée (difficulté à respirer) dans une proportion de 9 % par rapport à 4 % et l'insuffisance cardiaque dans une proportion de 4 % par rapport à 1 %. L'incidence d'EI graves était similaire entre les groupes. On a décelé aucune différence significative au niveau du nombre de patients qui ont interrompu la thérapie (18 % et 16 %) ou qui sont décédés (6 % et 5 %) dû aux EI dans les groupes recevant l'atrasentan et le placebo respectivement¹⁵.

Dans une étude menée par la FDA, la toxicité cardiovasculaire a été soulevée à titre de préoccupation possible associée à l'utilisation de l'atrasentan. Parmi les patients qui ont reçu de l'atrasentan, 42 % ont subi un événement considéré comme une insuffisance cardiaque, un œdème pulmonaire ou un œdème périphérique, contre 13 % chez les patients du groupe placebo. Un plus grand nombre d'épisodes cardiovasculaires sont survenus dans le groupe recevant de l'atrasentan, comparativement au groupe du volet placebo (c. à d. infarctus du myocarde, 9 contre 2; et arythmies, 24 contre 5). Le nombre de décès cardiovasculaires était de huit chez le groupe recevant de l'atrasentan et de deux pour le volet placebo (signification statistique non déclarée)¹⁷.

Administration et coût

On ne dispose d'aucun renseignement sur le coût. L'atrasentan est administré par voie orale, une fois par jour, sous forme de gélule de 10 mg¹⁸.

Activités dans le domaine

L'atrasentan est étudié en combinaison avec le docetaxel et avec l'acide zolédronique dans le but de déterminer la posologie adéquate, son innocuité et son efficacité dans le traitement du cancer avancé de la prostate². Abbott étudie l'effet de l'atrasentan chez les patients qui en sont à la toute première étape de développement du cancer de la prostate, comme les patients qui n'ont jamais été traités à l'hormonothérapie et qui montrent des signes d'échec du traitement, et chez les patients réfractaires à l'hormonothérapie sans métastase. L'atrasentan fait également l'objet d'études pour d'autres malignités, notamment, le cancer du rein, de l'ovaire, du sein, du cerveau, colorectal et du poumon non à petites cellules¹⁶.

D'autres agents, comme le bevacizumab (Avastin®) et la thalidomide, viennent tout juste de commencer à faire l'objet d'études pour le cancer avancé de la prostate^{6,19}. Les résultats des études préliminaires sur le calcitriol (vitamine D) et le docetaxel révèlent des taux de réponse prometteurs dans le cas du cancer de la prostate métastatique. D'autres études sont prévues¹¹.

Taux d'utilisation

On a démontré que le docetaxel est le seul agent qui peut améliorer la survie chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique réfractaire à l'hormonothérapie^{6,11}.

D'autres essais cliniques devront être menés pour déterminer le rôle de l'atrasentan dans les sous-groupes souffrant du cancer avancé de la prostate. Les études d'intérêt possibles pourraient notamment inclure une comparaison active avec le docetaxel ou avec l'atrasentan en combinaison avec d'autres traitements, comme la radiothérapie ou les analgésiques, chez les patients qui ont des douleurs considérables liées au cancer. Une plus grande surveillance pourrait également être importante afin de mieux évaluer les effets indésirables susceptibles d'être graves observés dans les essais cliniques. Le rapport coût-efficacité de l'atrasentan ne peut être déterminé avant l'établissement de son prix.

Questions d'implantation

Le lancement sur le marché de l'atrasentan sera vraisemblablement retardé en raison de la recommandation du *Oncologic Drugs Advisory Committee*.

Références

1. Bagnato A. *Drugs Future* 2003;28(10):983-9.
2. Smith MR, et al. *Urology* 2005;65(5A Suppl):9-17.
3. *FDA advisory committee does not recommend approval of Xlnlay (TM) (Atrasentan)*. Abbott Park (IL): Abbott Laboratories; 2005. Available: <http://www.abbott.com/news/releaseonly.cfm?id=988>.
4. Pollack A. *N Y Times* 2005 Sep 14.
5. Canadian Cancer Society, et al. *Canadian cancer statistics* 2005. Toronto: The Society; 2005. Available: http://www.ncic.cancer.ca/vgn/images/portal/cit_86751114/60/42/393678947ncic_2005stats_en.pdf.
6. Bhandari MS, et al. *Eur J Cancer* 2005;41(6):941-53.
7. Pinski J, et al. *Eur J Cancer* 2005;41(6):932-40.
8. Nelson JB, et al. *J Urol* 2003;169(3):1143-9.
9. Hyperplastic and malignant diseases of the prostate. In: Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005. p.608-16.
10. *Notice of compliance listings*. Ottawa: Therapeutics Products Directorate, Health Canada; 2005. Available: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/txt/prodpharma/pre2002et.txt.
11. Moore C, et al. *Curr Opin Urol* 2005;15(3):157-62.
12. Carducci MA, et al. *J Clin Oncol* 2003;21(4):679-89.
13. Carducci M, et al. *J Clin Oncol* 2004;22(14S).
14. Vogelzang N, et al. Presentation at 41st Annual ASCO; 2005; Orlando, FL. Abstract 269. Available: http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002636-00_18-0037-00_19-0020182,00.asp.
15. *Xlnlay TM (atrasentan hydrochloride): Oncologic Drugs Advisory Committee briefing document*. [Atrasentan (ABT-627)]. Abbot Park (IL): Abbott Laboratories; 2005 Sep 13. Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4174B1_01_01-Abbott-Xlnlay.pdf.
16. *Abbott Laboratories. Abbott Laboratories provides update on phase III atrasentan clinical trials in men with advanced prostate cancer*. Abbott Park, ILL: Abbott Laboratories; 2005. Available: <http://abbott.com/news/releaseonly.cfm?id=533>.
17. Ibrahim A. *Xlnlay (atrasentan) FDA clinical briefing document for the oncologic drug advisory committee September 13th, 2005 meeting*. Rockville (MD): Department of Health and Human Services, U.S Food and Drug Administration; 2005 Sep 13. Available: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4174B1_02_01-FDA-Clinical-Xlnlay.pdf.
18. Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration. *Drug master files: active*. Beltsville MD: FDA; 2005. Available: <http://www.fda.gov/cder/dmf/>
19. Strother JM, et al. *Eur J Cancer* 2005;41(6):954-64.

Citer comme suit : Murphy, G. *L'atrasentan dans le cancer de la prostate métastatique réfractaire à l'hormonothérapie* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, no 77] Ottawa : Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé; 2005.

L'OCCETS apprécie les commentaires de ces examinateurs.

Examineurs : Peter M. Venner, M.D., Cross Cancer Institute, Edmonton (Alberta); Lorri Puil, M.D., Ph.D, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver (Colombie-Britannique).

Vous pouvez consulter ce rapport et la version anglaise intitulée *Atrasentan for Metastatic Hormone Refractory Prostate Cancer* sur le site Web de l'OCCETS.

La production de ce rapport a été rendue possible grâce à une contribution financière du Programme de subventions de partenariat entre les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux dans le cadre des politiques et des stratégies en matière de soins de santé de Santé Canada.

L'OCCETS assume la pleine responsabilité quant à la forme et au contenu définitifs du présent rapport. Les énoncés, les conclusions et les opinions exprimés dans ce rapport ne représentent pas nécessairement l'opinion de Santé Canada ou de l'un ou l'autre des gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS N° 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
OFFICE CANADIEN DE COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865 AVENUE CARLING
OTTAWA ON K1S 5S8