

## RECOMMANDATIONS SUR LA PREVENTION ET LA GESTION DES EFFETS INDESIRABLES DES ANTICANCEREUX PER OS

Sous-projet : Prise en charge des toxicités des anticancéreux par voie orale indiqués dans les cancers du rein ou dans les cancers de la prostate :

Axitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, everolimus, acétate d'abiratéronne, enzalutamide

### NOTE DE CADRAGE.

## SOMMAIRE

RECOMMANDATIONS SUR LA PREVENTION ET LA GESTION DES EFFETS INDESIRABLES DES ANTICANCEREUX PER OS.....	1
1. CONTEXTE .....	3
2. OBJECTIFS .....	4
3. MÉTHODE .....	5
3.1. SYNTHESSES DES DONNEES DE LA LITTERATURE. ....	5
3.2. ROLE DES EXPERTS .....	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
3.3. DEROULEMENT DE L'EXPERTISE .....	6
3.4. COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL ET DU PANEL DE RELECTEURS .....	7
3.5. DELAIS PREVISIONNELS .....	9
4. DISPOSITIF DE PREVENTION DES CONFLITS D'INTERET .....	9
ANNEXES	11

# 1. CONTEXTE

Le nombre de patients ayant un cancer et recevant un anticancéreux administré par voie orale a augmenté de façon importante ces dernières années. Ce phénomène s'explique d'abord par un nombre croissant de molécules *per os* disponibles.

Par ailleurs, plus de la moitié des molécules *per os* qui sont arrivées sur le marché depuis 2001 appartiennent à la classe des thérapies ciblées et plus précisément à celle des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Ces thérapies ciblées se distinguent souvent des chimiothérapies conventionnelles par une prise au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. La population prévalente des patients recevant un anticancéreux par voie orale augmente en conséquence, les patients pouvant rester sous traitement plusieurs années.

D'autres médicaments, dits d'hormonothérapie, sont administrés en ambulatoire notamment par voie orale. Ces médicaments sont prescrits au long cours, jusqu'à progression de la maladie ou intolérance, dans des cancers hormonosensibles en particulier dans le cancer de la prostate où la croissance des cellules cancéreuses est stimulée par la testostérone.

Les anticancéreux par voie orale ne sont pas une simple alternative à la voie injectable. Mis à part le cas des quelques molécules cytotoxiques, il n'y a le plus souvent pas d'équivalent injectable des molécules *per os* ; par exemple, aucun ITK n'est ainsi disponible par voie injectable.

Au-delà d'une modalité d'administration différente, les anticancéreux *per os* sont le plus souvent des innovations thérapeutiques<sup>1</sup> ayant démontré un gain d'efficacité soit chez des patients en situation d'échec thérapeutique soit en première ligne de traitement. Certains sont devenus le traitement de référence dans l'indication qu'ils traitent ; c'est le cas du sunitinib dans le cancer du rein avancé ou métastatique de l'adulte.

Pour autant, la fréquence des effets indésirables associés aux anticancéreux *per os* et leurs niveaux de gravité restent élevés. Les équipes hospitalières sont d'ailleurs fortement sollicitées par les patients pour faire face à ces toxicités qui apparaissent le plus souvent en ville. Les professionnels de santé de ville (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers libéraux) sont également concernés par la prise en charge de ces patients.

Un état des lieux, réalisé par l'INCa, a permis d'identifier différentes initiatives locales autour du suivi des patients traités par un anticancéreux oral, dont l'élaboration et la diffusion de documents d'information. L'existence de ces outils témoigne d'un besoin pour le terrain. Toutefois, ceux-ci ne couvrent pas l'ensemble du territoire et des différences existent entre eux.

Il existe donc un besoin de mettre à disposition au niveau national, notamment pour les professionnels de santé de ville, une information sur la toxicité des molécules anticancéreuses administrées par voie orale.

La diffusion de recommandations à tous les professionnels de santé susceptibles de prendre en charge ces patients pourrait permettre de gérer plus efficacement les toxicités les moins graves, d'éviter le recours à certaines hospitalisations et d'orienter rapidement les patients nécessitant une prise en charge spécialisée en cas de toxicités plus importantes (notamment lorsqu'un arrêt de traitement ou une adaptation de la posologie peuvent être requis).

---

<sup>1</sup> Sur la période 2004 - 2012, plus de 50% des indications des chimiothérapies *per os* qui ont été évaluées par la Commission de la transparence ont obtenu une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau I (majeure) à III (modérée).

L'amélioration de la tolérance devrait également être associée à une meilleure observance du traitement et de ce fait à une plus grande efficacité.

En outre, ces recommandations devraient permettre d'homogénéiser la prise en charge sur le territoire.

Enfin, elles seront le socle d'une information de référence à destination des patients qui sera produite en miroir.

Ce projet constitue la mise en œuvre de l'action 3.1 du Plan cancer 2014-2019.

**Action 3.1 : Définir les bonnes pratiques d'utilisation des chimiothérapies orales pour accompagner les professionnels en ville et à l'hôpital.**

- ▶ Définir des guides nationaux précisant les modalités d'utilisation des chimiothérapies orales, les conditions de prévention et de gestion des toxicités afférentes à ces médicaments sur la base des travaux déjà initiés en région par les OMEDIT et RRC.

## 2. OBJECTIFS

Ce projet a pour objectif de produire et diffuser des recommandations nationales sur la prévention et la prise en charge des toxicités des anticancéreux *per os*, aux professionnels de santé dont les patients sont concernés par ces traitements (professionnels hospitaliers et de ville).

Ces recommandations doivent permettre de garantir une gestion de ces toxicités qui soit homogène sur l'ensemble du territoire et à tout moment de la prise en charge, y compris pendant le temps ambulatoire, en tenant compte du rôle des différents professionnels de santé.

Elles concerneront les thérapies ciblées indiquées dans les cancers du rein (axitinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, everolimus) et deux médicaments d'hormonothérapie dans les cancers de la prostate (enzalutamide, acétate d'abiratéron). Dans le cas du cancer de la prostate, il a été choisi de ne retenir que ces deux médicaments car il existe un large recul concernant la tolérance des autres produits d'hormonothérapie administrés par voie orale (anti-androgènes stéroïdiens et non stéroïdiens d'ancienne génération et estrogènes) et dès lors, le besoin en termes de recommandations sur les effets indésirables de ces médicaments apparaît limité. Il convient de noter que l'enzalutamide et l'acétate d'abiratéron sont prescrits en association à un analogue de la LHRH (administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire selon les molécules) chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. En outre, l'acétate d'abiratéron est systématiquement associé à de faibles doses de prednisone ou prednisolone.

Ce travail, reposant sur l'analyse des données de la littérature et le recueil de l'avis d'experts, présentera par molécule et par type d'effets indésirables, **les éléments cliniques, biologiques et radiologiques adaptés au suivi des patients** recevant une molécule anticancéreuse *per os* ainsi que **les mesures préventives** pour éviter l'apparition de ces toxicités et **la conduite à tenir** en cas de toxicité avérée.

Il s'agira d'une description non exhaustive des effets indésirables mais centrée sur ceux qui nécessitent une prise en charge spécifique (en termes de prévention, de suivi ou de gestion), compte tenu en particulier de leur fréquence élevée ou de leur gravité.

Il s'attachera également à expliciter la façon dont les actions de soins des professionnels de santé de ville s'articulent avec celles des équipes hospitalières, en particulier les spécialistes en cancérologie.

La gestion des effets indésirables des anticancéreux *per os* sera présentée en spécifiant les toxicités (selon la nature de l'effet indésirable et son niveau de gravité) qui nécessitent de réorienter impérativement le patient vers son équipe de soins spécialisés en cancérologie et/ou le recours à une hospitalisation en urgence.

Une déclinaison de ce travail dans un outil plus spécifiquement destiné aux professionnels de ville (reprenant à la fois la gestion des toxicités mais également d'autres données telles que les interactions médicamenteuses) sera réalisée dans un second temps et proposée en complément de ces recommandations.

### 3. MÉTHODE

L'élaboration des recommandations relatives à la prévention et la gestion des effets indésirables associés à l'utilisation d'un anticancéreux par voie orale sera conduite par groupes de molécules. Les groupes correspondent à des classes pharmaco-thérapeutiques.

Ce choix a été fait en considérant que :

- il existe des effets indésirables communs aux médicaments appartenant à une même classe pharmacologique (effet classe) ;
- les indications thérapeutiques des médicaments appartenant à une même classe pharmacologique concernent le plus souvent des populations de malades comparables et donc susceptibles d'être pris en charge de façon comparable.

#### 3.1. Synthèse des données de la littérature

Pour une classe pharmaco-thérapeutique donnée, une **synthèse des données existantes relatives à la prévention et à la gestion des effets indésirables sera rédigée par l'équipe projet de l'INCa** et fournie comme base de travail pour les experts.

La synthèse sera réalisée à partir des données issues des sources suivantes :

- Résumés des caractéristiques du produit (RCP) des AMM des médicaments princeps de la classe pharmaco-thérapeutique, rapports d'évaluation publique européens (EPAR) ;
- Articles publiés et identifiés par une recherche bibliographique sur Pubmed (équations de la recherche bibliographique en annexe).

Dans le cas où la recherche bibliographique identifierait des essais contrôlés randomisés, ceux-ci seront privilégiés. Dans le cas inverse, la sélection des articles retenus sera adaptée et intégrera les données ayant un niveau de preuve plus faible (consensus d'experts publiés notamment).

- L'ANSM sera sollicitée pour transmettre à l'INCa les informations dont elle dispose : plans de gestion des risques et documents de minimisation de risque imposés par les AMM. Dans le cadre des plans de gestion des risques des spécialités, les annexes IIB/C de l'AMM peuvent contenir des mesures de minimisation des risques spécifiques obligeant les laboratoires à développer des documents de type "aide à la prescription", "gestion des effets indésirables" ou de "focus sur des effets indésirables spécifiques ».

Pour chacune des sources retenues, les données suivantes seront recueillies :

- nature de l'effet indésirable ;

- examens cliniques, radiologiques ou biologiques à mettre en oeuvre pour détecter l'effet indésirable ;
- mesures de prévention proposées pour éviter l'apparition de l'effet indésirable ;
- conduite à tenir en cas de survenue de l'effet indésirable.

Les bilans à réaliser à l'instauration du traitement ne seront pas intégrés dans la synthèse des données de la littérature considérant que ces points ne relèvent pas du suivi des patients.

N.B. : Ne seront présentés dans ce document de synthèse que les effets indésirables pour lesquels il aura été retrouvé, dans les sources bibliographiques consultées, des recommandations en termes de prévention des toxicités, de surveillance avant l'apparition de ces toxicités ou de conduite à tenir pour la gestion de ces toxicités une fois apparues.

### 3.2. Rôle des experts

Les experts auront pour missions :

- de préciser les mesures préventives à mettre en oeuvre, les bilans et examens à réaliser pour le suivi du patient et la prise en charge des effets indésirables les plus fréquents et/ou les plus graves qui sont associés aux anticancéreux par voie orale, en particulier pour les toxicités spécifiques de ces thérapies orales ;
- d'identifier ce qui devrait systématiquement être réalisé par l'équipe hospitalière prenant en charge le patient pour son cancer, notamment en fonction du niveau de gravité de l'effet indésirable.

### 3.3. Déroulement de l'expertise

L'expertise sera divisée en quatre étapes :

#### **Etape 1: synthèse des données publiées sur la prévention et la gestion des effets indésirables, des données réglementaires et des données de pharmacovigilance.**

Une synthèse des données identifiées (cf supra description de la stratégie bibliographique) sera réalisée par l'équipe projet de l'INCa en dégagant les recommandations convergentes entre les différentes sources et les prises en charge qui doivent encore être précisées.

Une contribution des experts ayant déjà acquis une expérience sur les molécules visées par ce projet (oncologues, urologues...) sera recueillie en amont de la 1ère séance plénière du groupe de travail.

Sur la base des contributions fournies, une trame des recommandations sera rédigée par l'équipe projet de l'INCa et servira de base aux discussions du groupe de travail en séance plénière.

#### **Etape 2 : élaboration des recommandations lors de la 1ère séance plénière du groupe de travail.**

Le groupe sera réuni sur une journée dans les locaux de l'INCa. Des représentants de l'ANSM seront également invités à participer aux réunions plénières. Les discussions du groupe de travail permettront de rédiger la première version des recommandations.

### **Etape 3 : relecture nationale des recommandations.**

Les propositions de recommandations issues des discussions au sein du groupe de travail seront soumises à l'avis de relecteurs externes (80-120 relecteurs sollicités). Les relecteurs coteront leur degré d'accord avec les recommandations proposées et seront invités à les commenter.

Les scores de cotation ainsi que les commentaires à l'issue de cette relecture seront colligés et présentés lors d'une nouvelle séance plénière au groupe de travail.

### **Etape 4 : formulation définitive par le groupe de travail des recommandations relatives à la prévention et à la gestion des toxicités associées aux anticancéreux par voie orale.**

Le groupe sera réuni sur une journée dans les locaux de l'INCa. Des représentants de l'ANSM seront également invités à participer aux réunions plénières. Les discussions du groupe de travail permettront de rédiger la version finale des recommandations.

## **3.4. Composition du groupe de travail et du panel de relecteurs**

### **Composition du groupe de travail :**

- Oncologues médicaux (4 experts)
- Urologues (4 à 6 experts)
- Cardiologues (2 experts), dermatologue (1 expert), hépatogastroentérologue (1 expert)
- Pharmacologues - pharmaco-vigilants (2 experts)
- Médecins généralistes (2 experts)
- Pharmacien d'officine (1 expert)
- Pharmacien hospitalier (1 expert)
- Infirmier (1 expert)
- 1 représentant des OMEDIT
- 1 représentant des RRC

### **Recrutement:**

Les professionnels de santé prescripteurs (urologues-oncologues) ainsi que les spécialistes sélectionnés sur la base des toxicités potentielles (cardiologues, dermatologues, hépatogastroentérologues), les pharmacologues, pharmaco-vigilants, pharmaciens hospitaliers, infirmiers, professionnels de ville seront identifiés par plusieurs canaux :

- Sollicitation des sociétés savantes et groupes de travail en cancérologie de ces sociétés savantes (CMG, SFPO / SFPC, AFIC, AFU, GETUG, SFC, SFD, SNFGE, FFOM, etc.) ;
- Appels à experts publiés sur le site de l'INCa.

Les professionnels de ville (médecins généralistes, pharmaciens d'officine, infirmiers diplômés d'Etat) seront, dans la mesure du possible, des experts ayant participé à l'élaboration des recommandations sur la prévention et la gestion des anticancéreux par voie orale en hématologie, dans les cancers du poumon et de la peau (ou a minima ayant participé à leur relecture nationale) pour capitaliser leur connaissance du projet.

Le représentant des OMEDIT sera désigné par le RESOMEDIT.

Le représentant des RRC sera désigné par l'ACORESCA.

#### **Composition du panel de relecteurs:**

La composition du panel de relecteurs sera adaptée en fonction des toxicités qui feront l'objet d'une recommandation. A priori, le panel de relecteurs inclura a minima :

- Des oncologues (25 experts)
- Des urologues (25 experts)
- Des néphrologues (5 experts)
- Des cardiologues (5 experts)
- Des dermatologues (5 experts)
- Des hépatogastroentérologues (5 experts)
- Des pneumologues (5 experts)
- Des endocrinologues (5 experts)
- Des neurologues (5 experts)
- Des médecins généralistes (20 experts)
- Des pharmaciens (20 experts)
- Des infirmiers (10 experts)
- Des représentants de patients (5 à 10 patients)

Ce panel de relecteurs intégrera des spécialistes prescripteurs de ces molécules (oncologues, urologues), des représentants de professionnels de santé de ville (médecins généralistes, infirmiers, pharmaciens) et tous spécialistes utiles identifiés sur la base des toxicités potentielles (par exemple recrutement probable de cardiologues pour la prise en charge des événements cardiovasculaires notamment des insuffisances cardiaques et des crises hypertensives sous anti-VEGFr, de dermatologues pour la prise en charge des toxicités cutanées sous anti-VEGFr...) ainsi que des représentants de patients.

#### Recrutement des relecteurs :

Les relecteurs seront identifiés :

- sur propositions des sociétés savantes concernées et groupes de travail en cancérologie de ces sociétés savantes (CMG, SFPO / SFPC, AFIC, AFU, GETUG, Société de néphrologie, SFC, SFD, SNFGE, SPLF, SFEndocrino, SFNeuro) ;
- sur propositions de l'ensemble des 22 OMEDIT et 25 RRC ;
- sur propositions des associations de patients des pathologies concernées notamment ARTuR pour les cancers du rein et ANAMACAP pour les cancers de la prostate ;

- sur propositions des membres du groupe de travail ;
- par appel à experts publié sur le site de l'INCa.

### 3.5. Délais prévisionnels

Le délai de production estimé pour l'élaboration de recommandations sur la gestion des toxicités associées aux chimiothérapies per os est de 6 mois (cf. calendrier prévisionnel).

Le calendrier prévisionnel ne tient pas compte des éventuelles difficultés à réunir l'ensemble du groupe de travail. Il pourrait être plus étendu si aucune date permettant de réunir de façon satisfaisante les experts du groupe ne pouvait être trouvée dans des délais compatibles avec le calendrier prévisionnel (délai maximal espéré de production : 6 mois).

Étape du projet	Délai estimé à compter du lancement
Recherche des données de la littérature disponibles sur la gestion des toxicités des chimiothérapies per os pour les quatre classes pharmaco-thérapeutiques, dont le recueil des informations disponibles auprès des laboratoires commercialisant les molécules concernées En parallèle, constitution du groupe de travail et organisation/planification de la réunion 1 en séance plénière Rédaction d'une synthèse des données identifiées	8 semaines
Envoi de la synthèse au groupe d'experts en charge de proposer des recommandations préliminaires et retour des propositions de chaque expert (2 semaines) Synthèse des retours par l'INCa (2 semaines)	4 semaines
<b>Réunion 1 : séance plénière</b> <b>Discussion et validation des propositions de recommandations pour la gestion des toxicités associées aux chimiothérapies par voie orale</b>	-
Organisation et planification de la Réunion 2 en séance plénière Organisation de la relecture nationale Relecture nationale (4 semaines) Synthèse des commentaires par l'INCa (2 semaines)	8 semaines
<b>Réunion 2 : groupe de travail</b> <b>Formulation des recommandations</b>	-
Finalisation pré-validation institutionnelle	2 semaines

## 4. Dispositif de prévention des conflits d'intérêt

Conformément aux exigences de l'Institut en matière de traçabilité et d'indépendance de l'expertise, la déclaration d'intérêts de chaque expert du groupe de travail est collectée et analysée. Les liens d'intérêts sont hiérarchisés en liens majeurs, mineurs ou sans rapport avec le thème du projet.

A expertise équivalente au regard du CV et des publications, les experts présentant le moins de liens financiers (et si possible aucun lien) sont sélectionnés.

Pour les situations où les experts ayant les compétences requises présentent des liens financiers, il est proposé de bien caractériser dans quelle mesure le lien financier et la contribution demandée à l'expert le mettent dans une situation de conflits d'intérêts.

Pour les experts ayant des liens financiers avec des laboratoires produisant les molécules étudiées, ont été identifiées comme des situations de conflits d'intérêts :

- Un expert ayant un lien financier qui donnerait un avis sur les indications de la molécule ou des molécules concurrentes, ayant pour effet d'étendre ou réduire le périmètre d'utilisation de la molécule.

Ce travail ne sera pas demandé aux experts. L'expertise reposera sur les indications prévues dans l'AMM.

- Un expert ayant un lien financier qui donnerait un avis sur la fréquence ou la gravité des effets secondaires de la molécule ou de molécules concurrentes, ayant pour effet de minimiser ou de majorer la communication sur ces effets.

Ce travail ne sera pas demandé aux experts cliniciens. La fréquence et la gravité des effets secondaires seront identifiées à travers des données de pharmacovigilance fournies par l'ANSM, de l'avis des experts pharmacologues et des données publiées dans des revues à comité de lecture.

Pour les experts ayant des liens financiers avec des laboratoires produisant les molécules étudiées, ont été identifiées comme des situations n'entraînant pas de conflit d'intérêts :

- Un expert ayant un lien financier qui donnerait un avis sur la prévention (notamment à travers des conseils hygiéno-diététiques) ou la gestion d'un effet indésirable (notamment par des traitements symptomatiques).
- Un expert ayant un lien financier qui donnerait un avis sur l'articulation des professionnels prenant en charge ces patients.

En complément, pour garantir l'indépendance de l'expertise et la confidentialité des documents intermédiaires, il est prévu la mise en œuvre des éléments suivants :

- Publication de toutes les DPI des membres du groupe de travail sur le site internet de l'INCa ;
- Distribution de la charte de déontologie et rappel des règles déontologiques en début de chaque réunion ;
- Mise à disposition de tous les membres du groupe d'une synthèse des DPI des uns et des autres afin de favoriser la transparence ;
- Actualisation et publication de la DPI en cas d'apparition d'un lien en cours de projet.

**Méthodologie pour l'identification des articles publiés dans la littérature :**

Exemple pour la classe pharmaco-thérapeutique des médicaments ciblant VEGFR et mTOR.

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. (manag\$ or guidelin\$ or recommandation\$ or prevent\$ or detect\$).ti.	<b>Recommandations</b>
2. (toxic\$ or intolerant or side effect\$ or risk\$ or complicat\$ or adverse event\$ or induced).ti.	<b>Toxicité</b>
3. everolimus.nm. 4. axitinib.nm. 5. sorafenib.nm. 6. sunitinib.nm. 7. pazopanib.nm. 8. or/3-7	<b>Groupe anti-VEGFR</b>
9. exp Kidney Neoplasms/ 10. 1 and 2 and 8 11. 9 and 10	<b>Rein</b>
12. limit 11 to (human and (english or french) and ed=20130801-20150819) 13. 1 and 2 and 3 and 9	<b>Limites (dates et langues)</b>

Exemple pour la classe pharmaco-thérapeutique des médicaments d'hormonothérapie anti-androgène et inhibiteur de biosynthèse des androgènes.

Équation de recherche <i>Medline</i> ® (OvidSP)	Description de la recherche
1. (manag\$ or guidelin\$ or recommandation\$ or prevent\$ or detect\$).ti.	<b>Recommandations</b>
2. (toxic\$ or intolerant or side effect\$ or risk\$ or complicat\$ or adverse event\$ or induced).ti.	<b>Toxicité</b>
3. MDV 3100.nm. 4. "17-(3-pyridyl)-5,16-androstadien-3beta-acetate".nm. 5. 3 or 4 6. 1 and 2 and 5	<b>Acétate d'abiratérone ou Enzalutamide</b>

Indications (AMM)<sup>2</sup> des anticancéreux oraux appartenant aux classes pharmaco-thérapeutiques des thérapies ciblées visant VEGFR et inhibiteur de mTOR d'une part et de l'hormonothérapie anti-androgène et inhibiteur de biosynthèse des androgènes d'autre part:

Spécialité	DCI	Indications visées par la recommandation
Afinitor®	Everolimus	Cancer du rein : Afinitor est indiqué dans le traitement du cancer du rein avancé chez les patients ayant progressé sous ou après une thérapie ciblée anti-VEGF
Inlyta®	Axitinib	Inlyta est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de cancer du rein avancé (RCC) après échec d'un traitement antérieur par sunitinib ou cytokine
Nexavar®	Sorafenib	Carcinome rénal Nexavar est indiqué dans le traitement du carcinome rénal avancé après échec d'un traitement préalable à base d'interféron alfa ou d'interleukine2 ou chez des patients pour lesquels ces traitements sont considérés comme inadaptés.
Sutent®	Sunitinib	Cancer du rein métastatique (MRCC) SUTENT est indiqué dans le traitement des cancers du rein avancés / métastatiques (MRCC) chez l'adulte.
Votrient®	Pazopanib	Cancer du rein avancé (Renal Cell Carcinoma - RCC) Votrient est indiqué chez l'adulte en traitement de 1 <sup>ère</sup> ligne des cancers du rein avancés (RCC) et chez les patients préalablement traités par des cytokines à un stade avancé de leur maladie.
Zytiga®	Acétate d'abiratéronne	ZYTIGA est indiqué en association avec la prednisone ou la prednisolone dans : <ul style="list-style-type: none"> <li>• le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1)</li> <li>• le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel</li> </ul>
Xtandi®	Enzalutamide	Xtandi est indiqué dans: <ul style="list-style-type: none"> <li>• le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1)</li> <li>• le traitement du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel</li> </ul>

<sup>2</sup> Au 1<sup>er</sup> Septembre 2015.