



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 SEPTEMBRE 2020

darolutamide
NUBEQA 300 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement en association à un traitement de suppression androgénique dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) chez l'homme adulte avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) \leq 10 mois

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la stratégie de prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge du cancer de la prostate localisé dépend du risque de progression défini selon la classification de D'Amico :

- tumeur localisée à faible risque : surveillance active ou traitement immédiat par prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie ;
- tumeur localisée à risque intermédiaire : traitement local par prostatectomie ou radiothérapie (+/- hormonothérapie courte) ;
- haut risque : prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans).

Après traitement local (prostatectomie ou radiothérapie), un suivi est mis en place avec notamment toucher rectal et mesure régulière du taux de PSA afin de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. Dans le cas des récurrences locales, les traitements de rattrapage principalement proposés sont les suivants :

- en cas de récurrence après prostatectomie : radiothérapie de rattrapage associée ou non à une hormonothérapie ;
 - en cas de récurrence après radiothérapie : prostatectomie de rattrapage et/ou hormonothérapie.
- En cas de nouvelle récurrence suite au traitement de rattrapage et après confirmation de l'absence de métastases à distance suite à un examen d'imagerie, un traitement continu par hormonothérapie anti-androgénique (ADT) est instauré afin de maintenir la testostéronémie < 50 ng/dL.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), par une testostéronémie < 50 ng/dL associée à une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA > 2 ng/mL) ou à une progression radiologique (≥ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale.

Dans ses avis du 12 juin 2019, la commission de la Transparence avait considéré que XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide), en association à l'ADT, est un traitement de première intention chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) ≤ 10 mois. Aucune donnée ne permet de positionner les deux anti-androgènes, XTANDI (enzalutamide) et ERLEADA (apalutamide), l'un par rapport à l'autre dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement. Pour ERLEADA (apalutamide), la Commission a rappelé que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère (angor instable ou sévère, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque symptomatique, événement thrombo-embolique veineux ou artériel, arythmie ventriculaire) et les patients présentant des antécédents de convulsions ou de maladie exposant à un risque de convulsion (AVC récent, malformation artério-veineuse cérébrale, schwannome, méningiome ou autre atteinte du SNC ou méningée) n'étaient pas inclus par le protocole de l'étude SPARTAN et que par conséquent aucune donnée clinique n'est disponible dans ces populations (cf. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP). De même, la Commission a souligné que les données de tolérance de l'étude SPARTAN ont été rapportées à l'issue d'un suivi médian de 20,3 mois et d'une durée d'exposition à l'apalutamide de 16,9 mois. Aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible.

Place du médicament

Considérant les résultats de l'étude ARAMIS avec notamment une démonstration de supériorité sur la survie globale par rapport à la suppression androgénique seule, NUBEQA (darolutamide) est un traitement de 1^{ère} intention dans le cancer de la prostate, dès résistance à la castration, en l'absence de métastases, chez les patients à haut risque, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) ≤ 10 mois. Une suppression androgénique doit être maintenue tout au long du traitement.

Il n'est pas possible de positionner NUBEQA (darolutamide) vis-à-vis des deux autres anti-androgènes XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide) dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement. Toutefois, la Commission considère que le choix entre ces trois inhibiteurs des récepteurs aux androgènes doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule, son profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses ainsi que les préférences des patients.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	NUBEQA est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) chez l'homme adulte avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.
SMR	IMPORTANT en association à un traitement de suppression androgénique, dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) ≤ 10 mois.
ASMR	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la supériorité de NUBEQA (darolutamide) par rapport au placebo, tous deux en association à la suppression androgénique (ADT), en termes de délai de survie sans métastase (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet supplémentaire importante correspondant à un gain absolu de près de 22 mois (HR=0,41, IC_{95%} [0,34 ; 0,50], suivi médian de 17,9 mois), - de la démonstration d'un gain en survie globale, critère de jugement secondaire hiérarchisé, lors de l'analyse finale (HR = 0,685, IC_{95%} [0,533 ; 0,881], p=0,003), - de la supériorité démontrée en termes de délais jusqu'à progression de la douleur, jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie cytotoxique pour le cancer de la prostate et jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique (autres critères de jugements hiérarchisés), - du profil de tolérance de NUBEQA (darolutamide) en association à l'ADT par rapport à l'association placebo plus ADT avec respectivement 30,3% et 25,1% d'événements indésirables de grades ≥ 3 lors de la période en double-aveugle, <p>la Commission considère que NUBEQA (darolutamide) en association à l'ADT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), comme XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide), dans la stratégie de traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) ≤ 10 mois.</p>
ISP	NUBEQA (darolutamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Considérant les résultats de l'étude ARAMIS avec notamment une démonstration de supériorité sur la survie globale par rapport à la suppression androgénique seule, NUBEQA (darolutamide) est un traitement de 1^{ère} intention dans le cancer de la prostate, dès résistance à la castration, en l'absence de métastases, chez les patients à haut risque, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) ≤ 10 mois. Une suppression androgénique doit être maintenue tout au long du traitement.</p> <p>Il n'est pas possible de positionner NUBEQA (darolutamide) vis-à-vis des deux autres anti-androgènes XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide) dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement. Toutefois, la Commission considère que le choix entre ces trois inhibiteurs des récepteurs aux androgènes doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule, son profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses ainsi que les préférences des patients.</p>
Population cible	La population-cible incidente de NUBEQA (darolutamide) peut être estimée à 1 270 patients par an. Il s'agit d'une surestimation en l'absence de données sur le pourcentage de patients ayant un PSA-DT ≤ 10 mois parmi cette population.

01 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité NUBEQA 300 mg (darolutamide), comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et des divers services publics dans l'indication suivante : « NUBEQA est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) chez l'homme adulte avec un risque élevé de développer une maladie métastatique » (AMM du 27/03/2020).

Le darolutamide est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes (RA), administré par voie orale, qui se lie directement et avec une forte affinité au domaine de liaison du ligand du récepteur. Le traitement par darolutamide réduit la prolifération des cellules prostatiques cancéreuses, ce qui lui confère une puissante activité antitumorale.

Il s'agit du 3^{ème} inhibiteur des récepteurs aux androgènes à avoir obtenu une AMM après ERLEADA (apalutamide) et XTANDI (enzalutamide) qui ont été évalués récemment par la commission de Transparence (avis du 12 juin 2019) dans cette même indication¹.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

« NUBEQA est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate **résistant à la castration non métastatique** (CPRCnm) chez l'homme adulte avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. »

03 POSOLOGIE

« Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate.

Posologie

La dose recommandée est de 600 mg de darolutamide (2 comprimés de 300 mg) deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 200 mg (voir rubrique 5.2 du RCP).

La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale.

Oubli de dose

En cas d'oubli d'une dose, le patient doit la prendre dès que possible avant la dose programmée suivante. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

[...]

Mode d'administration

NUBEQA doit être administré par voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers au cours d'un repas (voir rubrique 5.2 du RCP). »

¹ Le libellé exact de XTANDI (enzalutamide) est le suivant : « traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes ».

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important. Il se situe en France au premier rang des cancers chez l'homme avec une incidence estimée à 50 430 cas/an en France métropolitaine en 2015² et représente près de 26% de l'ensemble des cancers incidents masculins³. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans⁴.

La classification de D'Amico permet de classer les tumeurs en fonction de leur agressivité potentielle au moment du diagnostic :

	PSA		score de Gleason ⁵		stade clinique
risque faible	< 10 ng/ml	et	≤ 6	et	T1c ou T2a
risque intermédiaire	10 et 20 ng/mL	ou	7	ou	T2b
risque élevé	> 20 ng/mL	ou	≥ 8	ou	T2c

Le pronostic et la stratégie thérapeutique dépendent du stade du cancer (localisé, localement avancé, avec extension ganglionnaire ou métastatique)⁶ :

- **cancer de la prostate localisé** : surveillance active ou traitement curateur (par chirurgie ou radiothérapie) ;
- **cancer de la prostate localement avancé** : traitement curateur par chirurgie chez le sujet jeune ou hormono-radiothérapie ;
- **cancer de la prostate métastatique** : hormonothérapie ;
- **cancer de la prostate en phase de résistance à la castration** : manipulation hormonale si peu symptomatique (syndrome de retrait des antiandrogènes, hormonothérapie de seconde ligne) ou chimiothérapie si symptomatique (douleurs osseuses...).

Une surveillance d'au moins 10 ans est préconisée.

Le **cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC)** est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)⁴, par une testostéronémie < 50 ng/dL associée à :

- une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du Nadir⁷ avec un PSA > 2 ng/mL) ou
- une progression radiologique (≥ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST)

malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration à haut risque, malgré les traitements antérieurs de type prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée, le délai médian d'apparition de métastases est de 14 à 22 mois^{8,9,10}.

² <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate>

³ <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate>

⁴ Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

⁵ Le score de Gleason est un score histopronostique, allant de 6 (cancer bien différencié) à 10 (cancer indifférencié) : c'est un facteur pronostique

⁶ AFU. Formation AFU : Chapitre 16 tumeur de la prostate. <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html> (consulté le 30 mars 2018)

⁷ Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement.

⁸ 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 2013 ; 31 : 3800-6

⁹ Hussain M, Fizazi K, Saad F et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 ; 378 :2465-74

¹⁰ 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

Depuis peu, deux autres inhibiteurs des récepteurs aux androgènes ont obtenu une AMM et ont été évalués récemment par la commission de Transparence (avis du 12 juin 2019) dans le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique : ERLEADA (apalutamide) et XTANDI (enzalutamide).

En conclusion, bien que le besoin soit partiellement couvert par les thérapeutiques disponibles, il persiste un besoin médical à disposer d'alternatives thérapeutiques afin de retarder l'apparition des métastases et d'améliorer le pronostic et la qualité de vie de ces patients.

05 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de NUBEQA (darolutamide) sont les spécialités indiquées dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

A la date de réalisation de l'étude pivot ARAMIS (débutée en 2014), la prise en charge thérapeutique du nmCRPC consistait en un traitement continu par suppression androgénique (ADT) (par exemple : degarelix, leuprorelina, gosereline, triptoreline) afin de maintenir une testostéronémie en dessous du seuil de castration (<50 ng/dl) et une surveillance régulière de l'apparition de métastases notamment.

Le développement du darolutamide a été contemporain (1^{er} patient inclus en septembre 2014) de celui de l'enzalutamide et de l'apalutamide (respectivement novembre 2013 et octobre 2013).

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
XTANDI (enzalutamide) Astellas Pharma	Oui	Traitement du CPRC non métastatique à haut risque chez les hommes adultes	12/06/2019	Important	XTANDI, comme ERLEADA, en association à l'ADT, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.	Oui
ERLEADA (apalutamide) Janssen	Oui	Traitement des hommes adultes atteints d'un CPRC non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique	12/06/2019	Important	ERLEADA en association à l'ADT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) comme XTANDI dans la stratégie de traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, CPRC : cancer de la prostate résistant à la castration, ADT : traitement par suppression androgénique

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

A la date de réalisation de l'étude pivot ARAMIS, il n'existait pas de comparateur cliniquement pertinent. A la date de rédaction du présent avis, les comparateurs cliniquement pertinents sont XTANDI (enzalutamide) et ERLEADA (apalutamide). Compte-tenu d'un développement concomitant entre ces inhibiteurs de récepteurs aux androgènes, des données de comparaison directe entre ces médicaments ne sont pas attendues dans le cadre de la présente évaluation.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

NUBEQA (darolutamide) dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 30 juillet 2019 dans l'indication suivante : « *Non-metastatic castration-resistant prostate cancer* ». Cette indication est plus large que celle validée par l'AMM européenne car le libellé ne restreint pas l'utilisation aux patients avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	NA
Allemagne	Oui	Population de l'AMM
Pays-Bas	En cours	NA
Belgique	En cours	NA
Espagne	En cours	NA
Italie	En cours	NA
Japon	En cours	NA
Brésil	En cours	NA

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni les données issues d'une étude pivot de phase III (ARAMIS)¹¹ randomisée en double-aveugle ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de l'association darolutamide + suppression androgénique (ADT) par rapport au placebo + suppression androgénique (ADT) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique.

¹¹ Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019 ; 380(13) :1235-46

07.1 Efficacité

7.1.1 Etude ARAMIS

Référence	Fizazi K, Shore N, Tammela TL et al. ARAMIS Investigators. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. <i>N Engl J Med</i> 2019;380(13):1235-46
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02200614
Objectif principal de l'étude	Démontrer la supériorité du darolutamide, par rapport au placebo, en termes de survie sans métastase à distance, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique à haut risque de développer une maladie métastatique. Dans les deux groupes, le traitement était associé à un traitement par suppression androgénique, castration médicale ou chirurgicale.
Type de l'étude	Etude de phase III, de supériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo.
Date et durée de l'étude	<p>Date de la 1^{ère} visite du 1^{er} patient : 12 septembre 2014 Date de la 1^{ère} visite du dernier patient : 19 février 2018 Analyses en date du 3 septembre 2018 (pour le critère principal) et du 15 novembre 2019 (pour la survie globale notamment). Levée de l'aveugle le 30 octobre 2018</p> <p>Le diagramme illustre le déroulement de l'étude ARAMIS. Il est divisé en deux phases : une phase en double aveugle et une phase en ouvert. Les groupes de traitement sont : Darolutamide DA (N=954), Darolutamide DA + ouvert (N=954), Placebo DA (N=554) et Placebo → darolutamide CO (N=170). Les dates clés sont : 1^{ère} visite du 1^{er} patient le 12 sept. 2014, 1^{ère} analyse le 3 sept. 2018, levée aveugle le 30 oct. 2018, et analyse finale le 15 nov. 2019.</p> <p>Les patients ont été randomisés par 409 centres investigateurs, répartis dans 36 pays : Afrique du Sud, Argentine, Australie, Autriche, Belgique, Biélorussie, Brésil, Bulgarie, Canada, Colombie, Corée du Sud, République Tchèque, Espagne, Estonie, Etats-Unis d'Amérique, Finlande, France (27 centres et 80 patients randomisés), Allemagne, Hongrie, Israël, Italie, Japon, Lettonie, Lituanie, Pérou, Pologne, Portugal, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Serbie, Slovaquie, Suède, Taïwan, Turquie et Ukraine.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - patients âgés d'au moins 18 ans, - diagnostic confirmé d'adénocarcinome de la prostate (histologie ou cytologie) sans différenciation neuroendocrine ou d'histologie de petites cellules, - cancer de la prostate résistant à la castration malgré un traitement continu par suppression androgénique, confirmé par 3 augmentations du PSA depuis le nadir, espacées d'au moins une semaine, - castration chirurgicale ou médicale associée à une testostéronémie de castration < 1,7 nmol/l (50 ng/dl) sous agoniste ou antagoniste de GnRH ou après orchidectomie bilatérale, - temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) ≤ 10 mois et PSA ≥ 2 ng/ml pendant la phase de pré-inclusion, - score de performance ECOG de 0 ou 1, - constantes hématologiques et hépatiques dans les limites prévues par le protocole. <p>Les critères d'éligibilité radiologiques étaient évalués de façon centralisée par un comité indépendant.</p>
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - tout antécédent de maladie métastatique ou présence de métastases détectables confirmées par un comité de relecture pendant les 42 jours précédant le début du traitement de l'étude. La présence de ganglions

	<p>pelviens < 2 cm situés en dessous de la bifurcation iliaque aortique étaient autorisée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie locorégionale symptomatique nécessitant une intervention médicale, telle qu'une obstruction des voies urinaires modérée ou sévère ou une hydronéphrose, liée à la tumeur prostatique, - toxicités aiguës liées à un traitement ou une procédure antérieurs non résolues (grade ≤ 1 ou retour à l'état initial) avant la randomisation, - antécédent de traitement par : <ul style="list-style-type: none"> - inhibiteur des récepteurs aux androgènes de deuxième génération (tel que enzalutamide, ARN-509 (apalutamide), darolutamide, ou traitement expérimental), - inhibiteur du CYP17 (tel que l'abiratérone, le TAK-700 (ortéronel)), - kétoconazole per os pour une durée de plus de 28 jours, - traitement par oestrogènes ou inhibiteurs de la 5-α réductase (finastéride, dutastéride) pendant les 28 jours précédant la randomisation ou traitement par antiandrogènes (bicalutamide, flutamide, nilutamide, acétate de cyprotérone) au moins 28 jours avant la pré-inclusion, - antécédent de chimiothérapie ou immunothérapie pour le traitement du cancer de la prostate, sauf si administrée dans le cadre d'un traitement adjuvant ou néo-adjuvant terminé plus de 2 ans avant la randomisation, - corticoïdes systémiques à une dose supérieure à l'équivalent de 10 mg de prednisone / jour pendant les 28 jours précédant la randomisation, - radiothérapie pendant les 12 semaines précédant la randomisation, - affection ou infection sévère ou non contrôlée, - traitement par agent ciblant l'os en prévention des événements osseux (bisphosphonate ou dénosumab) pendant les 12 semaines précédant la randomisation. Les patients traités par de tels agents à une dose et schéma d'administration indiqués en prévention de l'ostéoporose pouvaient poursuivre le traitement à la même posologie. - antécédent de chirurgie majeure pendant les 28 jours précédant la randomisation, - antécédent, pendant les 6 mois précédant la randomisation d'angor instable ou sévère, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, d'AVC, de pontage d'une artère coronaire ou périphérique, - hypertension artérielle non contrôlée, - antécédent de cancer, en dehors des carcinomes basocellulaires, des carcinomes squameux de la peau et des tumeurs superficielles de la vessie, ainsi que les cancers dont l'ancienneté du traitement est ≥ 5 ans et duquel les patients sont guéris.
Schéma de l'étude	<p>Après une phase de pré-sélection d'au plus 28 jours, les patients étaient randomisés pour être traités par l'un des deux traitements pendant la période en double aveugle de l'étude. Après la randomisation, les patients étaient revus à la fin de la 2^{ème} semaine (jour 15), à la fin de la 4^{ème} semaine (jour 29), puis 12 semaines plus tard ; par la suite les patients étaient revus toutes les 16 semaines. Après l'arrêt du traitement, les patients étaient revus dans un délai de 28 jours à des fins de suivi des événements indésirables puis le suivi était poursuivi à long terme.</p>
Traitements étudiés	<p>Période en double-aveugle Les patients étaient randomisés pour être traités, par voie orale, par :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Darolutamide</u> à la dose de 600 mg administrée deux fois par jour à 12 heures d'intervalle, - <u>Placebo</u>. <p>Les patients ont été randomisés selon un rapport 2 (darolutamide) : 1 (placebo). La randomisation était stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le temps de doublement du PSA (≤ 6 mois versus > 6 mois), - un traitement concomitant ciblant l'os (avec versus sans). <p>Dans les deux groupes, chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale, le traitement de l'étude était administré <u>en association à un traitement par suppression androgénique (agoniste ou antagoniste de la LH-RH)</u>. Les patients devaient arrêter le traitement de l'étude en cas :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - d'événement indésirable inacceptable, - d'apparition d'une métastase confirmée de façon centralisée. <p>Le traitement de l'étude était poursuivi jusqu'à l'observation de la 1^{ère} métastase (confirmée par un comité d'évaluation indépendant en aveugle), une toxicité inacceptable ou le décès.</p> <p>Les patients débutant un traitement non autorisé avant la confirmation des métastases devaient arrêter le traitement de l'étude et continuaient d'être suivis à des fins d'analyse de la survie.</p> <p>Les patients ayant arrêté le traitement de l'étude continuaient d'être suivis (phase de suivi à long terme) tous les 4 mois, jusqu'à la fin de l'étude.</p> <p>Période en ouvert Postérieurement à la date de gel de la base (3 septembre 2018) pour l'analyse du critère de jugement principal, il a été offert aux patients du groupe placebo d'être traités, en ouvert, par le darolutamide compte tenu des résultats supportant un rapport bénéfice/risque positif d'après le sponsor (à partir du 30 octobre 2018).</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Survie sans métastase, définie par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation de la première métastase ou la date du décès, quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant le premier.</p> <p>Les métastases prises en compte étaient les métastases osseuses ou d'un tissu non osseux (nouveau ganglion pathologique à distance, au-dessus de la bifurcation aortique ou lésion pathologique selon les critères RECIST v1.1 [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]) confirmées de façon centralisée par un comité de relecture indépendant*. Les nouveaux ganglions pathologiques régionaux ou la progression de ganglions pathologiques régionaux n'étaient pas considérés comme des métastases.</p> <p>La progression était déterminée au moyen d'examens d'imagerie conventionnelle (TDM, scintigraphie osseuse, IRM).</p> <p><i>*ce comité de relecture indépendant était différent du comité ayant évalué l'absence de métastase à l'inclusion. Toutefois, les examens réalisés à l'inclusion ont été à nouveau examinés par ce deuxième comité, de la sorte certains patients jugés sans métastases à l'inclusion ont été considérés comme ayant des métastases à l'inclusion..</i></p>
<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p><u>Critères de jugement hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Survie globale définie comme la durée entre la date de randomisation et la date du décès quelle qu'en soit la cause ; - Délai jusqu'à progression de la douleur, défini comme la durée entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression de la douleur définie par : une augmentation d'au moins 2 points par rapport à la valeur initiale du score de la question 3 du Brief Pain Inventory-Short Form questionnaire¹² (BPI-SF) ou l'instauration d'un traitement opiacé de courte ou longue durée d'action pour des douleurs liées au cancer, selon l'événement survenant le premier ; - Délai jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie cytotoxique pour le traitement du cancer de la prostate, défini par le délai entre la date de randomisation et la date d'administration d'une chimiothérapie pour le traitement du cancer de la prostate ; - Délai jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique, défini par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation du premier événement osseux défini par l'utilisation de la radiothérapie externe pour soulager des symptômes osseux, par une nouvelle fracture osseuse pathologique symptomatique, l'apparition d'une compression médullaire ou une intervention chirurgicale orthopédique en lien avec une tumeur. <p><u>Parmi les autres critères étudiés de manière exploratoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La survie sans progression définie par le délai entre la date de

¹² auto-évaluation de la douleur la plus intense ressentie pendant la dernière semaine

randomisation et la date de progression radiologique de la maladie confirmée en aveugle par un comité central indépendant, incluant les progressions ganglionnaires pelviennes et les nouveaux ganglions pathologiques, qu'ils soient observés au-dessus ou en-dessous de la bifurcation aortique ou le décès, quelle qu'en soit la cause ;

- **Délai jusqu'à la première intervention invasive pour le cancer de la prostate** défini par le délai entre la date de randomisation et la date de la 1^{ère} intervention invasive définie par toute intervention destinée à soulager des symptômes, des signes ou des observations causés par le cancer de la prostate (par exemple cathétérisation de la vessie, drainage percutané d'une hydronéphrose, électro-résection palliative de la prostate, etc.) ;
- **Délai jusqu'à l'instauration d'un nouveau traitement du cancer de la prostate** (autre qu'une chimiothérapie) défini par le délai entre la date de randomisation et la date d'administration d'un nouveau traitement du cancer de la prostate (autre qu'une chimiothérapie) ;
- **Délai jusqu'à progression de l'antigène spécifique de la prostate** : défini par le délai entre la date de randomisation et la date de première progression du PSA définie par une augmentation relative d'au moins 25% et absolue d'au moins 2 ng/ml par rapport au nadir, confirmée au moins 3 semaines plus tard (seules étaient prises en compte les progressions observées à partir de la semaine 16) ;
- **Pourcentage de patient avec une réponse de l'antigène spécifique de la prostate** : défini par le pourcentage de patients présentant une diminution d'au moins 50% du taux de PSA par rapport à sa valeur initiale ;
- **Détérioration du score de performance ECOG** :
 - Pourcentage de patients ayant présenté une détérioration du score de performance ECOG, définie par un score de 3 ou plus associé à une augmentation d'au moins 2 points par rapport à la valeur initiale,
 - Délai jusqu'à détérioration du score de performance ECOG
- **Mesures rapportées par les patients** :
 - Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF)¹³ : évolution du score,
 - Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (FACT-P)¹⁴ : pourcentage de patients présentant une détérioration du score total à la semaine 16, délai de détérioration du sous-score spécifique du cancer de la prostate
 - European Quality of Life - 5 dimensions et 3 niveaux (EQ-5D-3L)¹⁵ : pourcentage de patients présentant une détérioration du score à la semaine 16
 - The European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire urinary symptoms subscale (EORTC-QLQ-PR25)¹⁶ :

¹³ Brief Pain Inventory Short Form : questionnaire d'évaluation de la douleur et de ses répercussions sur l'activité générale, l'humeur, la capacité à marcher, le travail habituel, les relations avec les autres, le sommeil et le goût de vivre. Chaque item est noté de 0 (pas de douleur, pas de gêne) à 10 (pire état). La différence minimale jugée cliniquement pertinente est de 2 points. Le questionnaire était rempli à la visite d'inclusion, le 1^{er} jour du traitement de l'étude, la semaine 16 puis à toutes les visites suivantes jusqu'à la fin de l'étude ou le décès.

¹⁴ Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate (FACT-P) : auto-questionnaire rempli par le patient évaluant 5 domaines, le bien-être physique, familial/social, émotionnel et fonctionnel des patients (échelle FACT-G, 27 items) et des items spécifiques du cancer de la prostate (FACT-P PCS : 12 items, perte de poids, appétit, douleur, confort physique, fonction urinaire, sexuelle et intestinale). Son score varie de 0 à 156, les scores les plus élevés reflétant une meilleure qualité de vie. La différence minimale jugée cliniquement pertinente est de 10 points pour le score total et de 3 points pour la sous-échelle FACT-P PCS.

¹⁵ Le questionnaire EQ-5D est un questionnaire générique qui décrit et évalue l'état de santé. Dans la partie description, l'état de santé est mesuré en cinq dimensions (5D) : la mobilité, l'autonomie de la personne, les activités courantes, la douleur / l'inconfort et l'anxiété / dépression. Les répondants auto-évaluent leur degré de gravité pour chaque dimension en utilisant une échelle à trois niveaux (EQ-5D-3L). Une fois l'état de santé évalué, le degré de gravité est converti en un indice pondéré unique. Son score varie de -0,59 à 1,0, le score le plus élevé reflétant un meilleur état de santé. La différence minimale jugée cliniquement pertinente est de 0,06 points.

¹⁶ L'European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire urinary symptoms subscale (EORTC-QLQ-PR25) est un module spécifique du cancer de la prostate du questionnaire EORTC qui comporte 25 items. Il évalue les symptômes urinaires, digestifs, les symptômes relatifs au traitement hormonal, l'incontinence, l'activité et le fonctionnement sexuels. Un score élevé reflète un impact important des symptômes sur la qualité de vie. La différence minimale jugée cliniquement pertinente est de 8 points.

	<p>pourcentage de patients présentant une amélioration du score de symptômes urinaires, délai d'aggravation des symptômes urinaires.</p>
Taille de l'échantillon	<p>La taille de l'échantillon a été calculée selon les hypothèses suivantes pour le critère de jugement principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une erreur de type I bilatérale de 0,05, - une randomisation darolutamide : placebo selon un ratio 2 : 1, - une puissance de 91%, - une médiane de survie sans métastase de 25 mois dans le groupe placebo, - un hazard ratio de 0,71 en faveur du darolutamide. <p>Selon l'hypothèse d'une période de recrutement de 40 mois et un pourcentage de patients arrêtant l'étude de 40%, il a été prévu de randomiser 1 500 patients afin d'observer les 385 événements attendus sur le critère de jugement principal (métastases ou décès).</p> <p>Il est à noter que l'étude avait été initialement conçue avec l'hypothèse d'un hazard ratio de 0,75, nécessitant l'observation de 572 événements comptant pour la survie sans métastase. Cette hypothèse a été révisée (amendement n°3 au protocole du 28 février 2018) afin de prendre en compte une estimation de la quantité d'effet plus importante (suite aux résultats de l'étude de phase II ayant étudié l'enzalutamide [STRIVE¹⁷] et d'une étude non comparative ayant étudiée l'apalutamide¹⁸), avec un hazard ratio de 0,65 nécessitant l'observation de 385 événements, hazard ratio revu à 0,71 afin de tenir compte de l'atténuation de la quantité d'effet liée à la randomisation de patients avec métastases.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Critère de jugement principal</u> :</p> <p>La survie sans métastase a été analysée dans la population totale de l'étude, prévue après la survenue planifiée de 385 événements. Les distributions de survie ainsi que leurs médianes ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les deux groupes de traitement ont été comparés avec un test du log-rank stratifié selon les strates de randomisation. Le hazard ratio de l'effet du traitement et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés dans un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié selon les strates de randomisation (temps de doublement du PSA [\leq 6 mois / $>$ 6 mois] et traitement concomitant ciblant l'os [avec / sans]).</p> <p>Pour l'analyse principale, les patients chez lesquels étaient identifiées des métastases à l'inclusion par le deuxième comité d'évaluation indépendant, ont été considérés comme présentant un événement du critère de jugement principal à la date de randomisation.</p> <p>Les patients n'ayant pas eu de métastase et non décédés étaient censurés à la date de la dernière évaluation tumorale.</p> <p>Des analyses exploratoires de sensibilité et en sous-groupes étaient prévues (cf. Annexe).</p> <p><u>Critères secondaires de l'analyse hiérarchique</u> : ils ont été analysés de la même manière que le critère principal. Des analyses de la survie globale en fonction des mêmes sous-groupes que ceux détaillés ci-dessus étaient prévues.</p> <p><u>Contrôle de l'erreur de type I au seuil bilatéral de 5% pour l'ensemble des analyses</u> :</p> <p>Si le critère de jugement principal était significatif, il était prévu d'analyser les critères secondaires selon une hiérarchie séquentielle pré-spécifiée. A chaque étape, le critère secondaire ne pouvait être testé que si le critère précédemment testé était significatif (au seuil bilatéral de 5%).</p> <p>Étaient testés dans l'ordre : la survie globale, le délai jusqu'à progression de la douleur, le délai jusqu'à l'instauration d'une chimiothérapie cytotoxique pour le cancer de la prostate et le délai jusqu'à la survenue du premier événement osseux</p>

¹⁷ Penson DF, Armstrong AJ, Conception R et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. J Clin Oncol 2016;34(18):2098-106

¹⁸ Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. Eur Urol 2016;70(6):963-70

	<p>symptomatique. Il était prévu une seule analyse du délai de survenue de la première métastase à distance (critère principal). Une analyse intermédiaire était prévue à la date de l'analyse principale du critère de jugement principal. Pour la survie globale, l'analyse finale était prévue après l'observation de 240 décès. Afin de tenir compte de deux analyses de la survie globale, l'erreur de type I a été répartie entre les deux analyses, et fixée à 0,0005 pour l'analyse intermédiaire.</p>
Principaux amendements	<ul style="list-style-type: none"> - Ajout de la survie sans progression parmi les critères secondaires et clarification de la définition de la progression dans les tissus mous en excluant les progressions dans les ganglions pelviens en dessous de la bifurcation aortique (novembre 2014), - Clarification des critères d'inclusion et d'exclusion des patients (juillet 2016) - Modification de la taille de l'échantillon (cf. supra, février 2018), - Possibilité de traitement par darolutamide en ouvert après la levée de l'aveugle (février 2018).

Résultats :

► Effectifs

Un total de 1 509 patients a été inclus : 955 dans le groupe darolutamide et 554 dans le groupe placebo. Les patients de chacun des groupes continuaient à prendre un traitement par suppression androgénique (défini comme un analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale antérieure). A la date de l'analyse intermédiaire (03 septembre 2018), 35,5% des patients du groupe darolutamide et 63,9% de ceux du groupe placebo avaient arrêté le traitement de l'étude. Parmi les 200 patients du groupe placebo poursuivant le traitement, 170 ont débuté un traitement par darolutamide après le 30 octobre 2018, date de la levée de l'aveugle.

Tableau 1 : Effectifs à la date de l'analyse intermédiaire - Etude ARAMIS

n (%)	Darolutamide	Placebo
Patients randomisés (population FAS)	955	554
Patients ayant reçu au moins une dose du traitement (population d'analyse de la tolérance)	954 (99,9)	554 (100)
Patients poursuivant le traitement	615 (64,4)	200 (36,1)
Patients ayant arrêté le traitement	339 (35,5)	354 (63,9)
Motif des arrêts		
Événement indésirable	86 (9,0)	47 (8,5)
Métastase confirmée	112 (11,7)	129 (23,3)
Décision de l'investigateur ^b	54 (5,7)	91 (16,4)
Autre motif	6 (0,6)	2 (0,4)
Décision du patient ^a	68 (7,1)	78 (14,1)
Déviation du protocole	13 (1,4)	7 (1,3)
Patients ayant débuté la phase de suivi	291 (30,5)	332 (59,9)
Suivi en cours	117 (12,3)	169 (30,5)
Arrêt du suivi	174 (18,2)	163 (29,4)
Motif des arrêts du suivi		
Décès	64 (6,7)	51 (9,2)
Perdu de vue	6 (0,6)	12 (2,2)
Autre motif	23 (2,4)	28 (5,1)
Décision du patient	81 (8,5)	72 (13,0)

^a : le plus souvent retrait du consentement, ^b : le plus souvent en raison de la progression de la maladie.

A la date de l'analyse finale, au 15 novembre 2019, 466 des 955 patients (48,8%) initialement randomisés pour être traités par le darolutamide poursuivaient le traitement par darolutamide en ouvert et 147 des 170 patients (86,5%) traités par le placebo en double aveugle et ayant débuté un traitement par darolutamide en ouvert après la levée de l'aveugle poursuivaient leur traitement.

Au 15 novembre 2019, la durée médiane de traitement a été de 18,5 mois dans le groupe darolutamide et de 11,6 mois dans le groupe placebo, pour la période en double-aveugle et le suivi médian de 30,4 mois dans le groupe darolutamide et de 27,3 mois dans le groupe placebo.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Lors de la randomisation, l'âge médian était de 74 ans dans le groupe darolutamide et de 73 ans dans le groupe placebo. Environ 70% des patients de l'étude avaient un score de performance ECOG de 0. Le délai médian entre le diagnostic initial du cancer de la prostate et la randomisation était de 7,9 ans (86,2 mois dans le groupe darolutamide et de 84,2 mois dans le groupe placebo). Au moment du diagnostic, la majorité des patients (darolutamide : 74,5% ; placebo : 71,3%) avaient un score de Gleason ≥ 7 . Le traitement initial du cancer de la prostate avait été le plus souvent une castration chimique (darolutamide : 42,2%, placebo : 45,5%) ou une prostatectomie (darolutamide : 25,0%, placebo : 24,2%). Trois quarts des patients (76%) avaient reçu précédemment plus d'un traitement hormonal.

Le taux médian de PSA était de 9,0 ng/ml dans le groupe darolutamide et de 9,7 ng/ml dans le groupe placebo. Le temps médian de doublement du PSA était de 4,4 mois dans le groupe darolutamide et de 4,7 mois dans le groupe placebo (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Principales caractéristiques - étude ARAMIS

	Darolutamide n=955	Placebo n=554
Age		
Médiane (années)	74,0	74,0
Groupes d'âge, n (%)		
< 65 ans	113 (11,8)	84 (15,2)
65 à 74 ans	373 (39,1)	216 (39,0)
75-84 ans	384 (40,2)	209 (37,7)
≥ 85 ans	85 (8,9)	45 (8,1)
Race		
Non documentée	36 (3,8)	19 (3,4)
Asiatique	122 (12,8)	71 (12,8)
Noire ou américaine d'origine africaine	28 (2,9)	24 (4,3)
Autres	9 (0,9)	6 (1,1)
Caucasienne	760 (79,6)	434 (78,3)
Ancienneté de la maladie		
Délai médian depuis le diagnostic (mois)	86,2	84,2
Taux de PSA initial (ng/ml)		
Médiane	9,0	9,7
Répartition, n (%)		
≤ 10 ng/ml	508 (53,2)	285 (51,4)
10 à ≤ 20 ng/ml	215 (22,5)	122 (22,0)
> 20 ng/ml	232 (24,3)	147 (26,5)
Temps de doublement du PSA* (mois), n		
Médiane	4,39	4,65
Répartition*		
≤ 6 mois, n (%)	669 (70,1)	371 (67,0)
> 6 mois, n (%)	286 (29,9)	183 (33,0)
Testostéronémie (nmol/l)		
Médiane	0,55	0,55
Traitement par agent ciblant l'os à la randomisation^{a*}		
Oui	31 (3,2)	32 (5,8)
Non	924 (96,8)	522 (94,2)
Score de performance ECOG, n		
0	650 (68,1)	391 (70,6)
1	305 (31,9)	163 (29,4)
Score de Gleason au diagnostic, n		
Non documenté	27 (2,8)	17 (3,1)
< 7	217 (22,7)	142 (25,6)
≥ 7	711 (74,5)	395 (71,3)
Stade de la tumeur au diagnostic		
Non documenté	26 (2,7)	15 (2,7)
T1	132 (13,8)	67 (12,1)
T2	294 (30,8)	195 (35,2)
T3	415 (43,5)	216 (39,0)
T4	42 (4,4)	26 (4,7)

TX	46 (4,8)	35 (6,3)
Traitement initial du cancer de la prostate	954 (99,9)	554 (100,0)
Surveillance	12 (1,3)	7 (1,3)
Castration chimique	403 (42,2)	252 (45,5)
Orchidectomie	91 (9,5)	50 (9,0)
Autre traitement	32 (3,4)	22 (4,0)
Prostatectomie	239 (25,0)	134 (24,2)
Radiothérapie	177 (18,5)	89 (16,1)

^a : dénosumab ou bisphosphonates, * : données enregistrées au moment de la randomisation (système interactif)

Pendant l'étude, 84% des patients du groupe darolutamide et 86,6% des patients du groupe placebo ont été traités par un traitement hormonal.

► Critères de jugement principal en ITT (évalué par un comité indépendant)

A la date du gel de la base le 3 septembre 2018, le suivi médian des patients était de 17,9 mois (18,4 mois dans le groupe darolutamide et de 16,8 mois dans le groupe placebo). A cette date, une première métastase à distance ou un décès a été observée chez 221 patients du groupe darolutamide (23,1%) et chez 216 patients du groupe placebo (39,0%).

La médiane de survie sans métastase a été de 40,4 mois IC_{95%} [34,3 ; non estimable] dans le groupe darolutamide et de 18,4 mois dans le groupe placebo IC_{95%} [15,5 ; 22,3]), soit un gain absolu de 21,9 mois en faveur du darolutamide (HR=0,41, IC_{95%} [0,34 ; 0,50], p<0,000001).

A noter qu'à l'inclusion, l'absence de métastase était évaluée de façon centralisée par un comité de relecture indépendant et que les données d'efficacité ont été évaluées par un second comité de relecture indépendant. Ce comité a également analysé les examens réalisés à l'inclusion. De ce fait, 50 patients du groupe darolutamide (5,2%) et 39 du groupe placebo (7,0%) ont été jugés sans métastase à l'inclusion par le premier comité mais été considérés comme ayant des métastases par le second comité. Ces patients ont été pris en compte pour l'analyse du critère principal et les métastases comptabilisées en tant qu'événements du critère de jugement principal à la date de randomisation.

Tableau 3 : Survie sans métastase évaluée par le comité indépendant (en ITT, patients ayant des métastases à l'inclusion non censurés) - Etude ARAMIS

	Darolutamide n=955	Placebo n=554
Nombre d'événements*	221 (23,1%)	216 (39,0%)
Nombre de censures	734 (76,9%)	338 (61,0%)
Médiane de survie sans métastase (mois, IC _{95%})	40,37 (34,33 ; NE)	18,43 (15,51 ; 22,34)
Hazard ratio (IC_{95%})	0,413 (0,341 ; 0,500)	
p	p<0,000001	

* les patients présentant des métastases à l'inclusion (50 patients du groupe darolutamide et 39 patients du groupe placebo) ont été comptabilisés et considérés comme présentant un événement le jour de la randomisation. NE : non estimable.

La majorité des événements observés étaient liés à l'apparition de métastases (darolutamide : 180 patients, dont 50 le jour de la randomisation, placebo : 197 patients dont 39 le jour de la randomisation). Ces métastases étaient le plus souvent osseuses.

Des analyses de sensibilité et en sous-groupes ont été réalisées (cf. Annexe).

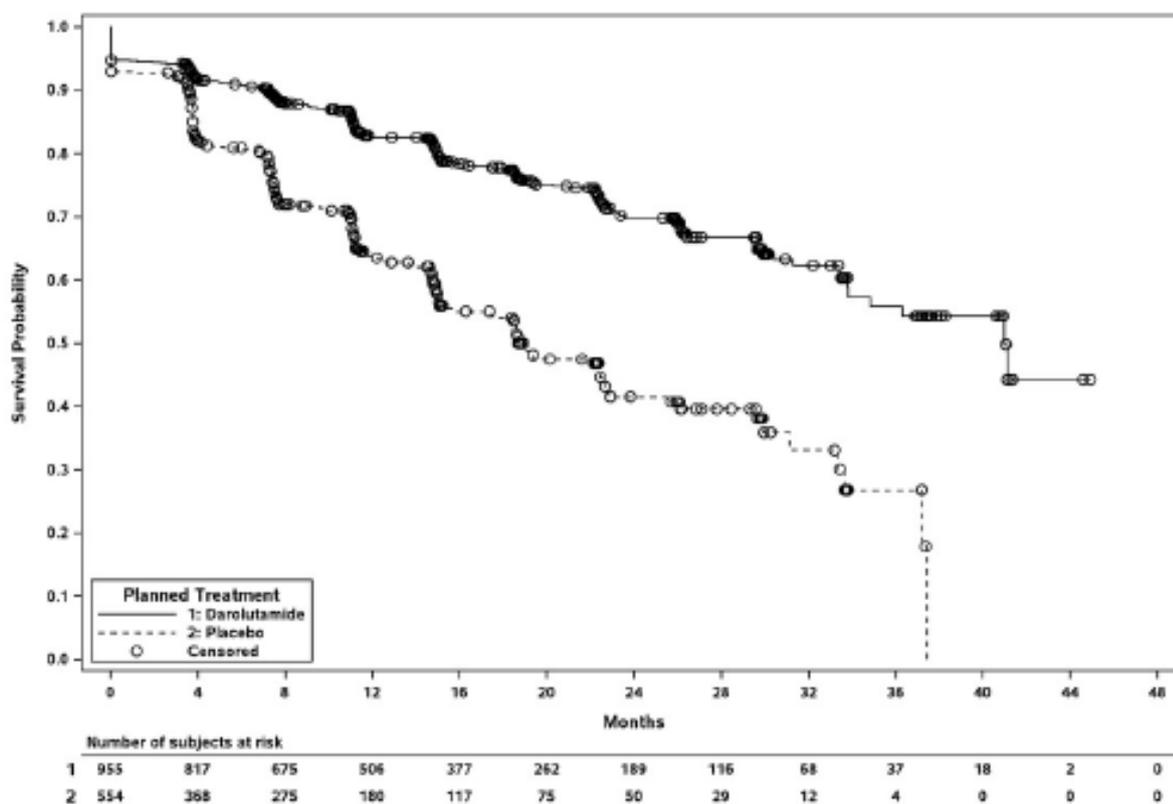


Figure 1 : Courbes de Kaplan Meier sur la survie sans métastase, évaluée par le comité indépendant (en ITT, patients présentant des métastases à l'inclusion non censurés) - Etude ARAMIS

► Résultats sur les critères secondaires hiérarchisés

Les critères secondaires ont été testés avec un test alpha bilatéral distribué entre l'analyse intermédiaire (au 3 septembre 2018) et l'analyse finale (au 15 novembre 2019). Etant donné que 136 événements (décès) avaient été reportés à l'analyse intermédiaire au lieu de 140 initialement prévus selon le plan d'analyse statistique, l'alpha utilisé lors de l'analyse intermédiaire était de 0,0002 et non 0,0005 (qui correspondait à 140 décès). L'alpha alloué pour l'analyse finale a été de 0,0498.

- Survie globale

- A la date de l'analyse intermédiaire du 03 septembre 2018 (en double-aveugle) :

136 des 240 décès attendus pour l'analyse finale étaient survenus : 78 patients du groupe darolutamide (8,2%) et 58 patients du groupe placebo (10,5%) étaient décédés.

La médiane de survie globale n'était atteinte dans aucun des deux groupes de traitement et il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les 2 groupes sur la survie globale (HR = 0,706, IC_{95%} [0,501 ; 0,994], p=0,0452). La valeur de p n'a pas atteint la valeur prédéfinie permettant de conclure à la supériorité.

Tableau 4 : Analyse intermédiaire de la survie globale en ITT (03 septembre 2018) - Etude ARAMIS

	Darolutamide n=955	Placebo n=554
Nombre de décès*	78 (8,2%)	58 (10,5%)
Nombre de censures	877 (91,8%)	496 (89,5%)
Médiane de survie globale (mois, IC _{95%})	NE (44,45 ; NE)	NE (NE ; NE)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,706 (0,501 ; 0,994)	
p	p=0,045210	

* : 1 patient du groupe darolutamide n'a pas été pris en compte pour l'analyse de la survie globale car seule l'année du décès a été rapportée, rendant impossible le calcul du délai jusqu'à la survenue du décès. NE : non estimable

- A la date de l'analyse finale du 15 novembre 2019 (en double aveugle et en ouvert) : le suivi médian des patients était de 30,4 mois dans le groupe darolutamide et de 27,3 mois dans le groupe placebo et 254 des 240 décès attendus étaient survenus : 148 patients du groupe darolutamide (15,5%) et 106 patients du groupe placebo (19,1%) étaient décédés.

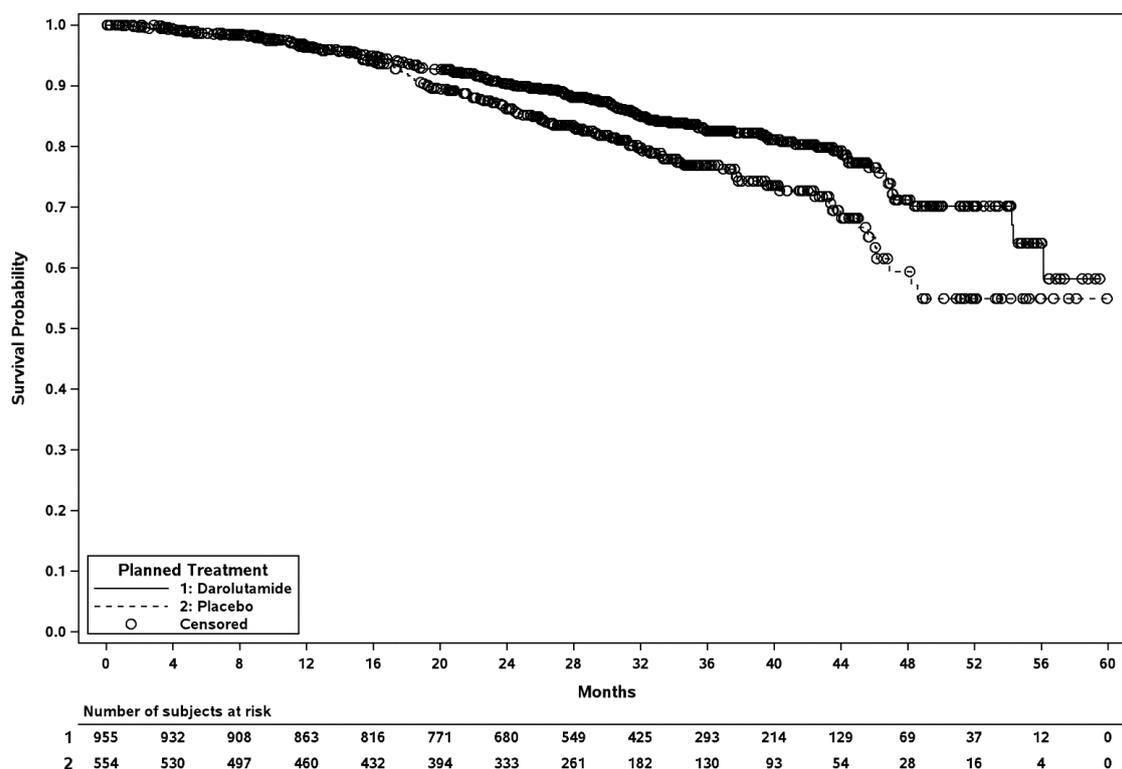
Du fait de la levée de l'aveugle le 30 octobre 2018, après la réalisation de l'analyse du critère principal (amendement de février 2018), 170 des 554 patients du groupe placebo (30,7%) ont débuté un traitement par darolutamide en ouvert (correspondant au groupe placebo⇒darolutamide CO). Parmi eux, 147 (86,5%) étaient en cours de traitement par le darolutamide au moment de l'analyse du 15 novembre 2019 et un total de 466 (48,8%) patients dans le groupe de traitement par le darolutamide étaient en cours de traitement en ouvert par le darolutamide (période darolutamide en double aveugle + en ouvert).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. La supériorité du darolutamide en association à une suppression androgénique par rapport à la suppression androgénique seule a été démontrée : HR = 0,685, IC_{95%} [0,533 ; 0,881], p=0,003.

Tableau 5 : Analyse finale de la survie globale en ITT (15 novembre 2019) - Etude ARAMIS

	Darolutamide n=955	Placebo n=554
Nombre de décès	148 (15,5%)	106 (19,1%)
Nombre de censures	807 (84,5%)	448 (80,9%)
Médiane de survie globale (mois, IC _{95%})	NE [56,14; NE]	NE [46,91; NE]
Hazard ratio (IC_{95%})	0,685 (0,533; 0,881)	
p	0,003048	

NE : non estimable



Bayser: /by-sasp/patdb/projects/1841788/17712/stat/prod_query21/pgms/f_14_2_2_f1_adtte_os_key.sas 24JAN2020 17:03

Figure 2 : Courbes de Kaplan Meier sur la survie globale (analyse finale du 15 novembre 2019 en ITT) - Etude ARAMIS

- **Délai jusqu'à progression de la douleur**

L'analyse a été réalisée lors de l'analyse du critère de jugement principal en date du 03 septembre 2018. Aucune donnée sur ce critère subjectif n'a été collectée au-delà de cette date en raison notamment :

- de la levée de l'aveugle après l'analyse intermédiaire avec poursuite du traitement en ouvert chez les patients du groupe darolutamide,
- du caractère subjectif du questionnaire Brief Pain Inventory-Short Form.

Aussi, une analyse du délai jusqu'à progression de la douleur qui comprendrait une grande partie des données collectées dans des conditions ouvertes ne sont pas considérées comme pertinentes.

Lors de l'analyse, réalisée en double aveugle, en date du 03 septembre 2018, une progression de la douleur a été observée chez 251 patients du groupe darolutamide (26,3%) et chez 178 patients du groupe placebo (32,1%), HR = 0,647, IC_{95%} [0,533 ; 0,785], p=0,000008. Le délai médian jusqu'à progression de la douleur était de 40,3 mois (IC_{95%} [33,2 ;41,2]) dans le groupe darolutamide et de 25,4 mois dans le groupe placebo (IC_{95%} [19,1 ;29,6]).

- **Délai jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie cytotoxique pour le cancer de la prostate**

A la date de l'analyse finale du 15 novembre 2019 (en double aveugle et en ouvert), une première chimiothérapie cytotoxique a été instaurée chez 127 patients du groupe darolutamide (13,3%) et chez 98 patients du groupe placebo (17,7%), HR = 0,579, IC_{95%} [0,444 ; 0,755], p=0,000044. Le délai médian jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie n'a été atteint dans aucun des deux groupes.

- **Délai jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique¹⁹**

A la date de l'analyse finale du 15 novembre 2019 (en double aveugle et en ouvert), un premier événement osseux symptomatique a été observé chez 29 patients du groupe darolutamide (3,0%) et chez 28 patients du groupe placebo (5,1%), HR = 0,484, IC_{95%} [0,287 ; 0,815], p=0,005294. Le délai médian jusqu'à survenue d'un premier événement osseux symptomatique n'a été atteint dans aucun des deux groupes de traitement.

► **Résultats sur les critères secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses**

Les résultats des autres critères secondaires non hiérarchisés, à la date de l'analyse intermédiaire, sont résumés en annexe, à titre exploratoire.

► **Autres données**

Parmi les patients qui ont arrêté le traitement à l'étude et qui ont reçu un traitement anticancéreux ultérieur, les traitements les plus fréquents ont été le docétaxel, l'abiraterone et l'enzalutamide, cf. Tableau 6.

Tableau 6 : Traitement ultérieur des patients ayant arrêté le traitement à l'étude - Etude ARAMIS

N (%) Patients ayant	Darolutamide DA N=955	Darolutamide DA + ouvert N=955	Placebo DA N=554	Placebo ⇒darolutamide CO N=170
reçu une chimiothérapie ou un traitement antinéoplasique ultérieur	131/363 (36,1%)	168/488 (34,4%)	162/384 (42,2%)	4/23 (17,4%)
Docetaxel	62/131 (47,3%)	82/168 (48,8%)	75/162 (46,3%)	0/4 (52,9%)
Abiraterone	21/131 (16,0%)	29/168 (17,3%)	32/162 (19,8%)	1/4 (25,0%)
Enzalutamide	23/131 (17,6%)	28/168 (16,7%)	28/162 (17,3%)	1/4 (25,0%)

¹⁹ défini comme la survenue de l'un des événements suivants : radiothérapie externe pour le soulagement des symptômes squelettiques, nouvelle fracture osseuse pathologique symptomatique, compression de la moelle épinière ou intervention de chirurgie orthopédique liée à la tumeur

07.2 Qualité de vie

Dans l'étude ARAMIS en double-aveugle à la date de l'analyse principale du critère de jugement principal, la qualité de vie des patients a été évaluée à l'aide des questionnaires :

- Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF),
- Functional Assessment of Cancer Therapy - Prostate (FACT-P),
- European Quality of Life - 5 dimensions et 3 niveaux (EQ-5D-3L),
- The European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire urinary symptoms subscale (EORTC-QLQ-PR25).

La qualité de vie a fait partie des critères de jugement secondaires non hiérarchisés et aucun contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'était prévu au protocole. La qualité de vie a donc été évaluée de manière exploratoire.

Dans ce contexte, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats. L'absence de détérioration de la qualité de vie avec le darolutamide n'est donc pas démontrée.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues de l'étude ARAMIS

Dans l'étude ARAMIS, l'analyse de la tolérance a porté sur 954 des 955 patients du groupe darolutamide et sur les 554 patients du groupe placebo ayant reçu au moins une dose du traitement de l'étude. Les résultats présentés sont ceux correspondant à l'analyse en date du 15 novembre 2019.

Les principaux types d'événements indésirables (EI) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7 : Principaux types d'événements indésirables (EI), population d'analyse de la tolérance, analyse finale - Etude ARAMIS

N (%) Patients ayant présenté au moins un	Darolutamide DA N=954	Darolutamide DA + ouvert N=954	Placebo DA N=554	Placebo ⇒ darolutamide CO N=170
EI	818 (85,7%)	857 (89,8%)	439 (79,2%)	119 (70,0%)
EI de grade ^a 1 ou 2	529 (55,5%)	508 (53,2%)	300 (54,2%)	90 (52,9%)
EI de grade ^a 3 ou 4	251 (26,3%)	303 (31,8%)	120 (21,7%)	27 (15,9%)
EI ayant entraîné le décès (grade 5)	38 (4,0%)	46* (4,8%)	19 (3,4%)	2** (1,2%)
EI de grade ^a 3, 4 ou 5	289 (30,3%)	349 (36,6%)	139 (25,1%)	29 (17,1%)
EI grave	249 (26,1%)	306 (32,1%)	121 (21,8%)	26 (15,3%)
EI ayant entraîné une réduction de la dose ou une interruption du traitement	142 (14,9%)	158 (16,6%)	55 (9,9%)	12 (7,1%)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	85 (8,9%)	100 (10,5%)	48 (8,7%)	8 (4,7%)

^a : pire grade, * : pour un patient du groupe darolutamide DA, l'EI ayant entraîné le décès a été observé pendant les 30 jours suivant l'arrêt du traitement mais le décès est survenu plus de 30 jours après l'arrêt du traitement, ** : un patient est décédé moins de 30 jours suivant l'arrêt du traitement, sans EI de grade 5 déclaré.

Les événements indésirables les plus fréquents (> 5% des patients) sont décrits le tableau 8.

Dans le groupe darolutamide DA + ouvert, les EI observés chez au moins 10% des patients étaient une fatigue (14,3%), des douleurs dorsales (10,7%) et des arthralgies (10,5%).

Tableau 8 : Evénements indésirables observés chez au moins 5% des patients de l'un des groupes de l'étude, population d'analyse de la tolérance, analyse finale - Etude ARAMIS

n (%) Patients ayant eu	Darolutamide DA n=954	Darolutamide DA + ouvert n=954	Placebo DA n=554	Placebo ⇒darolutamide CO n=170
Au moins 1 EI				
Fatigue	126 (13,2%)	136 (14,3%)	46 (8,3%)	7 (4,1%)
Douleurs dorsales	93 (9,7%)	102 (10,7%)	52 (9,4%)	6 (3,5%)
Arthralgies	86 (9,0%)	100 (10,5%)	52 (9,4%)	4 (2,4%)
Diarrhée	71 (7,4%)	84 (8,8%)	31 (5,6%)	12 (7,1%)
Anémie	60 (6,3%)	80 (8,4%)	28 (5,1%)	3 (1,8%)
Hypertension	67 (7,0%)	77 (8,1%)	32 (5,8%)	3 (1,8%)
Constipation	66 (6,9%)	76 (8,0%)	36 (6,5%)	5 (2,9%)
Douleurs dans les extrémités	60 (6,3%)	66 (6,9%)	19 (3,4%)	4 (2,4%)
Infection de l'appareil urinaire	51 (5,3%)	63 (6,6%)	31 (5,6%)	5 (2,9%)
Bouffées de chaleur	53 (5,6%)	62 (6,5%)	25 (4,5%)	2 (1,2%)
Hématurie	43 (4,5%)	61 (6,4%)	30 (5,4%)	6 (3,5%)
Nausées	53 (5,6%)	60 (6,3%)	32 (5,8%)	6 (3,5%)
Chutes	44 (4,6%)	56 (5,9%)	24 (4,3%)	4 (2,4%)
Rhinopharyngite	39 (4,1%)	51 (5,3%)	23 (4,2%)	4 (2,4%)
Œdème périphérique	43 (4,5%)	51 (5,3%)	17 (3,1%)	1 (0,6%)
Diminution du poids	40 (4,2%)	51 (5,3%)	14 (2,5%)	6 (3,5%)
Céphalées	41 (4,3%)	50 (5,2%)	14 (2,5%)	4 (2,4%)
Pollakiurie	42 (4,4%)	48 (5,0%)	18 (3,2%)	3 (1,8%)
Rétention urinaire	36 (3,8%)	48 (5,0%)	41 (7,4%)	2 (1,2%)
Dysurie	25 (2,6%)	28 (2,9%)	29 (5,2%)	3 (1,8%)

Les EI de grades ≥ 3 ont été notés chez 30,3% des patients du groupe darolutamide et chez 25,1% du groupe placebo pour la période en double-aveugle (cf. Tableau). Parmi ces événements indésirables, ceux rapportés chez au moins 1% des patients ont été des hypertensions de grade 3 (darolutamide DA : 3,2%, placebo DA : 2,2%), des rétentions urinaires de grade 3 (respectivement 1,7% et 2,5%) et des hématuries de grade 3 (respectivement 1,0% et 1,4%).

L'incidence des EI graves a été de 26,1% dans le groupe darolutamide et de 21,8% dans le groupe placebo pour la période en double-aveugle. Pour la période en double-aveugle et en ouvert, l'incidence a été 32,1% dans le groupe darolutamide.

Tableau 9 : EI graves observés chez au moins 1% des patients de l'un des groupes, population d'analyse de la tolérance, analyse finale - Etude ARAMIS

N (%)	Darolutamide DA N=954	Darolutamide DA + ouvert N=954	Placebo DA N=554	Placebo ⇒darolutamide CO N=170
Patients ayant présenté un EI grave	249 (26,1%)	306 (32,1%)	121 (21,8%)	26 (15,3%)
Rétention urinaire	16 (1,7%)	23 (2,4%)	20 (3,6%)	2 (1,2%)
Pneumonie	15 (1,6%)	19 (2,0%)	6 (1,1%)	1 (0,6%)
Hématurie	11 (1,2%)	18 (1,9%)	7 (1,3%)	0
Insuffisance cardiaque	8 (0,8%)	10 (1,0%)	4 (0,7%)	1 (0,6%)
Infection des voies urinaires	7 (0,7%)	10 (1,0%)	0	0
Obstruction des voies urinaires	7 (0,7%)	10 (1,0%)	3 (0,5%)	0
Infarctus du myocarde	4 (0,4%)	5 (0,5%)	2 (0,4%)	2 (1,2%)

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 8,9% des patients du groupe darolutamide, et 8,7% des patients du groupe placebo pour la période en double-aveugle (10,5% dans le groupe darolutamide pour la période en double-aveugle et en ouvert), cf. tableau 10.

Tableau 10 : EI ayant entraîné l'arrêt du traitement observés chez plus de 2 patients de l'un des groupes (population d'analyse de la tolérance), analyse finale - Etude ARAMIS

N (%)	Darolutamide DA N=954	Darolutamide DA + ouvert N=954	Placebo DA N=554	Placebo ⇒ darolutamide CO N=170
Patients ayant présenté un EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	85 (8,9%)	100 (10,5%)	48 (8,7%)	8 (4,7%)
Insuffisance cardiaque	4 (0,4%)	6 (0,6%)	4 (0,7%)	1 (0,6%)
Décès	4 (0,4%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)	0
Pneumonie	3 (0,3%)	4 (0,4%)	0	0

Pendant la période en double aveugle, un événement indésirable a entraîné le décès de 38 patients du groupe darolutamide DA (4,0%) et de 19 du groupe placebo (3,4%). Pendant la période en double-aveugle et en ouvert, un EI a entraîné le décès de 46 patients (4,8%) ; dans le groupe placebo⇒darolutamide CO, 2 décès (1,2%) faisant suite à un EI ont été enregistrés. L'événement indésirable ayant entraîné un décès le plus fréquemment rapporté a été l'insuffisance cardiaque : 6 patients dans le groupe darolutamide (0,6%) et 3 patients du groupe placebo (0,5%).

Tableau 11 : EI ayant entraîné le décès et observés chez au moins 2 patients de l'un des groupes, population d'analyse de la tolérance, analyse finale - Etude ARAMIS

n (%)	Darolutamide DA n=954	Darolutamide DA + ouvert n=954	Placebo DA n=554	Placebo ⇒ darolutamide CO n=170
Nombre total d'EI de grade 5	38 (4,0%)	46 (4,8%)	19 (3,4%)	2 (1,2%)
Insuffisance cardiaque	4 (0,4%)	6 (0,6%)	3 (0,5%)	0
Décès	4 (0,4%)	4 (0,4%)	1 (0,2%)	0
Pneumonie	2 (0,2%)	3 (0,3%)	0	0
Arrêt cardiaque	2 (0,2%)	2 (0,2%)	3 (0,5%)	0
Détérioration de l'état général	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0	0
Embolie pulmonaire	2 (0,2%)	2 (0,2%)	0	0
Infarctus aigu du myocarde	1 (0,1%)	2 (0,2%)	0	0
Cancer de la prostate	0	2 (0,2%)	1 (0,2%)	0
Insuffisance respiratoire aiguë	0	0	2 (0,4%)	0

Evénements indésirables d'intérêt

- Des fractures ont été observées chez 5,5% des patients du groupe darolutamide DA et 3,6% des patients du groupe placebo DA. Avec la poursuite du traitement, une fracture a été observée chez 8,3% des patients du groupe darolutamide DA + ouvert. La majorité des fractures étaient de grade 1 ou 2 ; aucune fracture n'a entraîné l'arrêt du traitement chez les patients traités par darolutamide.
- Une fatigue et/ou un état asthénique ont été observés chez 17,2% des patients du groupe darolutamide DA, chez 11,4% des patients du groupe placebo DA et chez 18,7% des patients ayant poursuivi le traitement par darolutamide (groupe darolutamide DA + ouvert). La majorité de ces événements étaient de sévérité de grade 1 ou 2 ; une fatigue et/ou un état asthénique de grade 3 a été observé chez respectivement 0,6%, 1,3% et 0,7% des patients. Un EI de ce type a entraîné l'arrêt du traitement chez respectivement 0,3%, 0,2% et 0,4% des patients.
- Une diminution du poids a été un peu plus souvent observée dans le groupe darolutamide DA (4,2%) que dans le groupe placebo DA (2,5%). Avec la poursuite du traitement, une diminution du poids a été observée chez 5,3% des patients du groupe darolutamide DA + ouvert. Les événements rapportés étaient tous de grade 1 ou 2 ; aucun de ces EI n'a entraîné l'arrêt du traitement.
- Une éruption cutanée été observée chez 3,1% des patients du groupe darolutamide DA, chez 1,1% des patients du groupe placebo DA et chez 3,8% des patients ayant poursuivi le traitement par darolutamide (groupe darolutamide DA + ouvert). Ces EI étaient de grade 1 ou 2 chez tous les patients à l'exception de 2 patients du groupe darolutamide DA (0,2%) et d'un

patient du groupe placebo DA (0,2%) qui ont présenté une éruption cutanée de grade 3. Aucun de ces EI n'a entraîné l'arrêt du traitement.

- Une affection cardiaque (classe de système d'organes) a été rapportée en tant qu'EI chez 13,3% des patients du groupe darolutamide DA et 7,8% des patients du groupe placebo DA. L'incidence des arythmies cardiaques était de 7,3% dans le groupe darolutamide DA et de 4,3% dans le groupe placebo DA, celle des pathologies coronariennes était de respectivement 4,0% et 2,7% et celles des insuffisances cardiaques de respectivement 1,9% et 0,9%. Une affection cardiaque a été observée chez 15,6% des patients du groupe darolutamide DA + ouvert.
- Après ajustement sur la durée d'exposition des patients au traitement, l'incidence des pathologies coronariennes était comparable dans les groupes darolutamide DA et placebo (respectivement 2,5 et 2,4 pour 100 années-patient), de même que l'incidence des insuffisances cardiaques (respectivement 1,2 et 0,8 pour 100 années-patient). Une incidence légèrement plus élevée des arythmies cardiaques était observée dans le groupe darolutamide DA (4,6 pour 100 années-patient) que dans le groupe placebo DA (3,8 pour 100 années-patient).
- Un EI de type affection du sein/gynécomastie a été observé chez 2,6% des patients du groupe darolutamide DA et 1,6% des patients du groupe placebo DA. Avec la poursuite du traitement, un EI de type affection du sein/gynécomastie a été observé chez 3,4% des patients du groupe darolutamide DA + ouvert. Dans tous les groupes étudiés, tous ces EI étaient de grade 1 ou 2 et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement.

A noter que sur la base des données disponibles issues de l'étude ARAMIS dans laquelle les patients ayant des antécédents médicaux de crises convulsives pouvaient participer à l'étude (12 ont été inclus, 0,12%), un risque de convulsions n'a pas été observé avec l'ajout de darolutamide à ADT, alors que ce risque est associé aux options thérapeutiques actuellement disponibles pour les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique^{20,21}. A cet égard, le RCP mentionne dans la rubrique « 5.2 Propriétés pharmacocinétiques » qu'il existe une faible probabilité d'un passage du darolutamide au travers de la barrière hémato-encéphalique intacte chez l'être humain.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Selon la version No. 0.4 du 30/01/2020

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Effets indésirables résultant d'une augmentation de l'exposition chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère - Événements cardiovasculaires chez des patients avec des antécédents CV importants.
Informations manquantes	- Utilisation chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère - Potentiel de carcinogénicité

7.3.3 Données issues du RCP

Les données décrites dans le RCP sont celles correspondant à la date d'analyse du 03 septembre 2018.

²⁰ Dans le RCP de XTANDI (enzalutamide), la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » précise que l'utilisation de l'enzalutamide a été associée à des convulsions.

²¹ Dans le RCP d'ERLEADA (apalutamide), il est mentionné dans la rubrique « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » qu'ERLEADA n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou d'autres facteurs de prédisposition, parmi lesquels, entre autres, une lésion cérébrale sous-jacente, un accident vasculaire cérébral récent (moins d'un an), une tumeur cérébrale primitive ou des métastases cérébrales.

« **Tableau 1 : Effets indésirables rapportés dans le cadre de l'étude ARAMIS**

Classe de système d'organes (MedDRA)	Très fréquent	Fréquent
Affections cardiaques		Cardiopathie ischémique ^b Insuffisance cardiaque ^c
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Douleurs dans les extrémités Douleur musculosquelettique Fractures
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue/états asthéniques ^a	
Investigations ^d	Diminution du nombre de neutrophiles Augmentation de la bilirubine Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	

^a Inclut fatigue et asthénie, léthargie et malaise.

^b Inclut artériosclérose de l'artère coronaire, maladie de l'artère coronaire, occlusion artérielle coronaire, sténose artérielle coronaire, syndrome coronaire aigu, infarctus du myocarde aigu, angine de poitrine, angor instable, infarctus du myocarde, ischémie myocardique.

^c Inclut insuffisance cardiaque, insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance cardiaque congestive, choc cardiogénique.

^d Critères communs de terminologie pour les effets indésirables (CTCAE), version 4.03.

Description de certains effets indésirables

Fatigue

Une fatigue/des états asthéniques ont été rapportés chez 15,8 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 11,4 % des patients ayant reçu le placebo. Des événements de grade 3 maximum ont été rapportés chez 0,6 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 1,1 % des patients ayant reçu le placebo. La majorité de ces patients (12,1 % des patients ayant reçu le darolutamide et 8,7 % des patients ayant reçu le placebo) a présenté une fatigue (asthénie, léthargie et malaise exclus).

Fractures

Des fractures sont survenues chez 4,2 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 3,6 % des patients ayant reçu le placebo.

Cardiopathie ischémique et insuffisance cardiaque

Une cardiopathie ischémique a été observée chez 3,2 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 2,5 % des patients ayant reçu le placebo. Des événements de grade 5 sont survenus chez 0,3 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,2 % des patients ayant reçu le placebo. Une insuffisance cardiaque a été observée chez 1,9 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,9 % des patients ayant reçu le placebo.

Neutrophiles diminués

Une anomalie biologique de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapportée chez 19,6% des patients ayant reçu le darolutamide et chez 9,4 % des patients ayant reçu le placebo. Le délai médian jusqu'au nadir était de 256 jours. Ces anomalies biologiques étaient le plus souvent de grade 1 ou 2. Une diminution du nombre de neutrophiles de grade 3 et 4 a été rapportée chez respectivement 3,5 % et 0,5 % des patients. Un seul patient a arrêté définitivement le darolutamide en raison d'une neutropénie. Les cas de neutropénie étaient transitoires ou réversibles (88 % des patients) et n'étaient pas associés à des signes ou symptômes cliniquement significatifs.

Bilirubine augmentée

Une anomalie biologique de type élévation de la bilirubine a été rapportée chez 16,4 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 6,9 % des patients ayant reçu le placebo. Les épisodes étaient le plus souvent de grade 1 ou 2, n'étaient pas associés à des signes ou symptômes

cliniquement significatifs, et étaient réversibles à l'arrêt du darolutamide. Des cas d'élévation de la bilirubine de grade 3 ont été rapportés chez 0,1 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0 % des patients ayant reçu le placebo. Dans le groupe darolutamide, la durée moyenne avant le premier épisode d'élévation de la bilirubine était de 153 jours, et la durée moyenne du premier épisode était de 182 jours. Aucun patient n'a arrêté définitivement le traitement en raison d'une élévation de la bilirubine.

ASAT augmentée

Une anomalie biologique de type élévation de l'ASAT a été rapportée chez 22,5 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 13,6 % des patients ayant reçu le placebo. Les épisodes étaient le plus souvent de grade 1 ou 2, n'étaient pas associés à des signes ou symptômes cliniquement significatifs, et étaient réversibles à l'arrêt du darolutamide. Des cas d'élévation de l'ASAT de grade 3 ont été rapportés chez 0,5 % des patients ayant reçu le darolutamide et chez 0,2 % des patients ayant reçu le placebo. Dans le groupe darolutamide, la durée moyenne avant le premier épisode d'élévation de l'ASAT était de 258 jours, et la durée moyenne du premier épisode était de 118 jours. Aucun patient n'a arrêté définitivement son traitement en raison d'une élévation de l'ASAT. »

07.4 Données d'utilisation

Sans objet

07.5 Résumé & discussion

La demande d'inscription de NUBEQA (darolutamide) repose sur une étude pivot de phase III (ARAMIS) randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de NUBEQA (darolutamide) par rapport au placebo chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique, asymptomatiques et qui présentent un haut risque de développer des métastases, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) \leq 10 mois. Les patients devaient continuer un traitement par suppression androgénique. La randomisation a été stratifiée en fonction du PSADT (\leq 6 mois ou $>$ 6 mois) et de l'administration d'un traitement ciblé anti-ostéoclastique à l'inclusion (oui ou non).

Un total de 1 509 patients a été inclus : 955 dans le groupe darolutamide et 554 dans le groupe placebo. L'âge médian lors de la randomisation était de 74 ans. Les patients étaient en bon état général : 69% des patients avaient un score de performance ECOG de 0 et 31% un score ECOG de 1. Le délai médian entre le diagnostic initial du cancer de la prostate et la randomisation était d'environ 7 ans (86,2 mois dans le groupe darolutamide et de 84,2 mois dans le groupe placebo). Le temps de doublement du PSA était d'environ 4,5 mois. Chez la majorité des patients (73 %), le score de Gleason était \geq 7 au moment du diagnostic. Les patients ayant un antécédent, pendant les 6 mois précédant la randomisation d'angor instable ou sévère, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, d'AVC, de pontage d'une artère coronaire ou périphérique, ou d'hypertension non contrôlée ne pouvaient pas être inclus.

► Efficacité

A l'issue d'un suivi médian de 17,9 mois, lors de l'analyse en date du 03 septembre 2018, dans le cadre d'une évaluation centralisée en aveugle, la médiane de survie sans métastase (critère de jugement principal) a été de 40,4 mois IC_{95%} [34,3 ; non estimable] dans le groupe darolutamide et de 18,4 mois dans le groupe placebo IC_{95%} [15,5 ; 22,3]), soit un gain absolu de 21,9 mois en faveur du darolutamide (HR=0,41, IC_{95%} [0,34 ; 0,50], $p < 0,000001$). Dans le contexte où les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique sont à risque d'évoluer vers une maladie métastatique dans un délai d'un à deux ans, un allongement de près de deux ans de la médiane de survie sans progression pour le darolutamide par rapport au placebo est un résultat pertinent.

Du fait de la levée de l'aveugle le 30 octobre 2018, après la réalisation de l'analyse du critère principal (amendement de février 2018), 170 des 554 patients du groupe placebo (30,7%) ont débuté un traitement par darolutamide en ouvert.

Compte-tenu de la significativité sur l'analyse du critère de jugement principal, l'analyse a été poursuivie sur les 4 critères de jugement hiérarchisés. A la date de l'analyse finale, la supériorité du darolutamide par rapport au placebo a été démontrée pour l'ensemble des critères secondaires de la hiérarchie :

- Survie globale

A la date de l'analyse finale du 15 novembre 2019 (période en double aveugle et en ouvert) avec un suivi médian de 30,4 mois dans le groupe darolutamide et de 27,3 mois dans le groupe placebo, la supériorité du darolutamide en association à une suppression androgénique par rapport à la suppression androgénique seule a été démontrée : HR = 0,685, IC_{95%} [0,533 ; 0,881], p=0,003. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement. A cette date, 15,5% des patients du groupe darolutamide et 19,1% du groupe placebo étaient décédés.

- Délai jusqu'à progression de la douleur

Lors de l'analyse, réalisée en double aveugle, en date du 03 septembre 2018, le délai médian jusqu'à progression de la douleur a été de 40,3 mois (IC_{95%} [33,2 ;41,2]) dans le groupe darolutamide et de 25,4 mois dans le groupe placebo (IC_{95%} [19,1 ;29,6]), HR = 0,647, IC_{95%} [0,533 ; 0,785], p=0,000008).

- Délai jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie cytotoxique pour le cancer de la prostate

A la date de l'analyse finale du 15 novembre 2019 (période en double aveugle et en ouvert), une première chimiothérapie cytotoxique a été instaurée chez 127 patients du groupe darolutamide (13,3%) et chez 98 patients du groupe placebo (17,7%), HR = 0,579, IC_{95%} [0,444 ; 0,755], p=0,000044. Le délai médian jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie n'a été atteint dans aucun des deux groupes.

- Délai jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique

A la date de l'analyse finale du 15 novembre 2019 (en double aveugle et en ouvert), un premier événement osseux symptomatique a été observé chez 29 patients du groupe darolutamide (3,0%) et chez 28 patients du groupe placebo (5,1%), HR = 0,484, IC_{95%} [0,287 ; 0,815], p=0,005294. Le délai médian jusqu'à survenue d'un premier événement osseux symptomatique n'a été atteint dans aucun des deux groupes de traitement.

► Qualité de vie

Dans l'étude ARAMIS, pour l'évaluation de la qualité de vie aucun contrôle de l'inflation du risque alpha liée à la multiplicité des tests n'était prévu au protocole, ce qui est regrettable dans cette situation clinique. Par conséquent, aucune conclusion formelle ne peut donc être tirée des résultats exploratoires.

► Tolérance

Pour la période en double-aveugle, il a été observé plus d'événements indésirables avec le darolutamide, notamment ceux de grades ≥ 3 (30,3% des patients du groupe darolutamide versus 25,1% du groupe placebo) et les événements indésirables graves (26,1% versus 21,8 %).

Les événements indésirables de grades ≥ 3 rapportés chez au moins 1% des patients ont été des hypertensions de grade 3 (darolutamide DA : 3,2%, placebo DA : 2,2%), des rétentions urinaires de grade 3 (respectivement 1,7% et 2,5%) et des hématuries de grade 3 (respectivement 1,0% et 1,4%).

Les arrêts de traitement pour événements indésirables ont concerné 8,9% des patients du groupe darolutamide, et 8,7% des patients du groupe placebo pour la période en double-aveugle (10,5% dans le groupe darolutamide pour la période en double-aveugle et en ouvert).

Pendant la période en double aveugle, un événement indésirable a entraîné le décès de 38 patients du groupe darolutamide DA (4,0%) et de 19 du groupe placebo (3,4%). Pendant la période en double-aveugle et en ouvert, un EI a entraîné le décès de 46 patients (4,8%) ; dans le groupe placebo \Rightarrow darolutamide CO, 2 décès (1,2%) faisant suite à un EI ont été enregistrés.

L'événement indésirable ayant entraîné un décès le plus fréquemment rapporté a été l'insuffisance cardiaque : 6 patients dans le groupe darolutamide (0,6%) et 3 patients du groupe placebo (0,5%).

A noter que sur la base des données disponibles issues de l'étude ARAMIS dans laquelle les patients ayant des antécédents médicaux de crise convulsives pouvaient participer à l'étude (12 ont été inclus, 0,12%), un risque de convulsions n'a pas été observé avec l'ajout de darolutamide à ADT, alors que ce risque est associé aux options thérapeutiques actuellement disponibles pour les patients ayant un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique^{20,21}. A cet égard, le RCP mentionne dans la rubrique « 5.2 Propriétés pharmacocinétiques » qu'il existe une faible probabilité d'un passage du darolutamide au travers de la barrière hémato-encéphalique intacte chez l'être humain.

Dans le PGR, les risques importants potentiels concernent les effets indésirables résultant d'une augmentation de l'exposition chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et les événements cardiovasculaires chez des patients avec des antécédents cardiovasculaires importants.

► Discussion

Il convient de souligner les éléments de discussion suivants :

- Dans les analyses, ont été inclus 89 patients chez lesquels la présence de métastases à l'inclusion a été identifiée de façon rétrospective (50 patients dans le groupe darolutamide et 39 dans le groupe placebo ont été classés par erreur comme étant sans métastase à l'inclusion). Ces patients ont été inclus dans l'analyse principale de la survie sans métastase (critère de jugement principal). Cependant, dans l'analyse de sensibilité réalisée en post hoc avec censure des événements de métastases, des résultats cohérents ont été suggérés en faveur du darolutamide.
- L'aveugle a été levé après l'analyse du critère principal, la survie sans métastase. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont été autorisés à recevoir du darolutamide pendant la phase ouverte. Les critères de jugement hiérarchisés (autre que le délai jusqu'à progression de la douleur) ont donc été analysés avec une période en double-aveugle et en ouvert.
- Les patients ayant un antécédent, pendant les 6 mois précédant la randomisation d'angor instable ou sévère, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque de classe NYHA III ou IV, d'AVC, de pontage d'une artère coronaire ou périphérique, ou d'hypertension non contrôlée ne pouvaient pas être inclus. Par conséquent, la sécurité du darolutamide chez ces patients n'a pas été établie.
- La transposabilité des résultats pourrait être questionnée en tenant compte de l'évolution des techniques d'imagerie pour identifier plus précocement l'apparition de métastases. Les techniques d'imagerie avancées actuellement en développement (par exemple le PET Scan couplé à un traceur radioactif) peuvent avoir la capacité de détecter les métastases plus tôt que les techniques d'imagerie conventionnelles. En conséquence, davantage de patients pourraient être identifiés avec des signes de maladie métastatique précoce.

Au total, la supériorité de NUBEQA (darolutamide) en association à un traitement de suppression androgénique (analogue de la LHRH ou une orchidectomie bilatérale antérieure) par rapport au placebo en association à un traitement de suppression androgénique a été démontrée en termes de délai de survie sans métastase, de survie globale, de délai jusqu'à progression de la douleur et de délai jusqu'à l'utilisation d'un anticancéreux et de délai jusqu'à survenue d'un premier événement osseux symptomatique. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été pas démontré (données exploratoires).

En conséquence, en l'état actuel des données, NUBEQA (darolutamide) en association à un traitement de suppression androgénique apporte une réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié au même titre qu'ERLEADA et XTANDI.

07.6 Programme d'études

- Dans le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (indication évaluée dans cet avis) : aucune étude n'est citée par le laboratoire.
- Dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
En association au traitement par suppression androgénique et docétaxel chez des patients présentant un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible		
Etude ARASENS (NCT02799602)	Etude internationale de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo.	2022

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

La prise en charge du cancer de la prostate localisé dépend du risque de progression défini selon la classification de D'Amico²² :

- tumeur localisée à faible risque (stade \leq T2a, score de Gleason \leq 6 et taux de PSA sérique $<$ 10 ng/ml, classification de D'Amico) : surveillance active ou traitement immédiat par prostatectomie, radiothérapie externe ou curiethérapie ;
- tumeur localisée à risque intermédiaire (stade T2b, score de Gleason de 7 ou taux de PSA sérique de 10 à 20 ng/mL, classification de D'Amico) : traitement local par prostatectomie ou radiothérapie (+/- hormonothérapie courte) ;
- haut risque [(stades T2c ou T2c-T3a, score de Gleason élevé $>$ 7 ou taux de PSA sérique élevé ($>$ 20 ng/ml), classification de D'Amico] : prostatectomie totale ou radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans) ;
- stade avancé (T3b-T4) : radiothérapie associée à une hormonothérapie prolongée (2-3 ans)

La prise en charge du cancer au stade métastatique avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+) (classification TNM) repose sur une hormonothérapie pouvant être associée à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration) et/ou radiothérapie pelvi-prostatique (dans le sous-groupe de tumeurs N+).

Après traitement local (prostatectomie ou radiothérapie), un suivi est mis en place avec notamment toucher rectal et mesure régulière du taux de PSA afin de vérifier l'absence de récurrence et d'évaluer la tolérance au traitement. Dans le cas des récurrences locales, les traitements de rattrapage principalement proposés sont les suivants :

- en cas de récurrence après prostatectomie : radiothérapie de rattrapage associée ou non à une hormonothérapie ;
- en cas de récurrence après radiothérapie : prostatectomie de rattrapage et/ou hormonothérapie.

En cas de nouvelle récurrence suite au traitement de rattrapage et après confirmation de l'absence de métastases à distance suite à un examen d'imagerie, un traitement continu par hormonothérapie anti-androgénique (ADT) est instauré afin de maintenir la testostéronémie $<$ 50 ng/dL.

Le cancer de la prostate résistant à la castration (CRPC) est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU), par une testostéronémie $<$ 50 ng/dL associée à une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50 % au-dessus du nadir avec un PSA $>$ 2 ng/mL) ou à une progression radiologique (\geq 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une castration médicamenteuse ou chirurgicale.

²² Haute Autorité de Santé (HAS). Guide ALD –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer de la prostate. Janvier 2012. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf [accédé le 04/07/2018]

Les recommandations du CCAFU²³ ont récemment intégré l'utilisation de l'enzalutamide et de l'apalutamide dans leurs préconisations en vue de compléter le traitement par suppression androgénique par l'un de ces deux inhibiteurs de récepteurs aux androgènes (enzalutamide ou apalutamide) chez les patients en récurrence biologique après traitement local et sans métastase apparente et chez qui surviennent une résistance à la castration (nmCRPC).

Les recommandations américaines (NCCN²⁴ et AUA²⁵) soutiennent ces recommandations en précisant que ces traitements doivent être administrés plutôt chez les patients à haut risque avec un PSADT \leq 10 mois. L'actualisation des recommandations NCCN²⁶ intègre désormais NUBEQA (darolutamide), au même titre que XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide).

Dans ses avis du 12 juin 2019, la commission de la Transparence avait considéré que XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide), en association à l'ADT, est un traitement de première intention chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) \leq 10 mois. Aucune donnée ne permet de positionner les deux anti-androgènes, XTANDI (enzalutamide) et ERLEADA (apalutamide), l'un par rapport à l'autre dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement.

Pour ERLEADA (apalutamide), la Commission a rappelé que les patients atteints de maladie cardiovasculaire sévère (angor instable ou sévère, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque symptomatique, événement thrombo-embolique veineux ou artériel, arythmie ventriculaire) et les patients présentant des antécédents de convulsions ou de maladie exposant à un risque de convulsion (AVC récent, malformation artério-veineuse cérébrale, schwannome, méningiome ou autre atteinte du SNC ou méningée) n'étaient pas inclus par le protocole de l'étude SPARTAN et que par conséquent aucune donnée clinique n'est disponible dans ces populations (cf. rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP). De même, la Commission a souligné que les données de tolérance de l'étude SPARTAN ont été rapportées à l'issue d'un suivi médian de 20,3 mois et d'une durée d'exposition à l'apalutamide de 16,9 mois. Aucune donnée de tolérance à long terme n'est disponible.

Place de NUBEQA dans la stratégie thérapeutique :

Considérant les résultats de l'étude ARAMIS avec notamment une démonstration de supériorité sur la survie globale par rapport à la suppression androgénique seule, NUBEQA (darolutamide) est un traitement de 1^{ère} intention dans le cancer de la prostate, dès résistance à la castration, en l'absence de métastases, chez les patients à haut risque, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) \leq 10 mois. Une suppression androgénique doit être maintenue tout au long du traitement.

Il n'est pas possible de positionner NUBEQA (darolutamide) vis-à-vis des deux autres anti-androgènes XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide) dans cette indication faute de données comparatives directes en raison d'un co-développement. Toutefois, la Commission considère que le choix entre ces trois inhibiteurs des récepteurs aux androgènes doit prendre en compte le niveau de démonstration de chaque molécule, son profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses ainsi que les préférences des patients.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

²³ Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

²⁴ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Guidelines Prostate Cancer - Version 1.2019 - Mars 2019

²⁵ Lowrance WT, Murad MH, Oh WK et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. J Urol. 2018 ; 200 :1264-72

²⁶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN) - Guidelines Prostate Cancer - Version 2.2020 - Mai 2020

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital.
- ▶ Il s'agit d'un traitement spécifique du cancer de la prostate à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ A la date de réalisation de l'étude pivot ARAMIS, il n'existait pas de comparateur cliniquement pertinent. Aujourd'hui, le comparateur cliniquement pertinent est XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide) (cf. section « 0.5. Comparateurs cliniquement pertinents »).
- ▶ NUBEQA (darolutamide) est un traitement de première intention.

- ▶ Intérêt de santé publique (cf. paragraphes 04. Besoin médical et 07.5 Résumé et discussion)

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie,
- de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles,
- de la démonstration d'un impact de NUBEQA (darolutamide) par rapport au placebo, tous deux en association à un traitement de suppression androgénique, en termes de survie sans métastase, de délai jusqu'à progression de la douleur, de délai jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie cytotoxique pour le cancer de la prostate et de délai jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique,
- de l'impact démontré sur la mortalité, mais de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et/ou de vie des patients et de l'absence de donnée démonstrative sur la qualité de vie,

NUBEQA (darolutamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NUBEQA (darolutamide) en association à l'ADT est important dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSADT) \leq 10 mois.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100%**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu :

- de la démonstration de la supériorité de NUBEQA (darolutamide) par rapport au placebo, tous deux en association à la suppression androgénique (ADT), en termes de délai de survie sans métastase (critère de jugement principal) avec une quantité d'effet supplémentaire importante correspondant à un gain absolu de près de 22 mois,
- de la démonstration d'un gain en survie globale, critère de jugement secondaire hiérarchisé, lors de l'analyse finale (HR = 0,685, IC_{95%} [0,533 ; 0,881], p=0,003),
- de la supériorité démontrée en termes de délais jusqu'à progression de la douleur, jusqu'à l'instauration d'une première chimiothérapie cytotoxique pour le cancer de la prostate et jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique (autres critères de jugements hiérarchisés),

- du profil de tolérance de NUBEQA (darolutamide) en association à l'ADT par rapport à l'association placebo plus ADT avec respectivement 30,3% et 25,1% d'événements indésirables de grades ≥ 3 lors de la période en double-aveugle, la Commission considère que NUBEQA (darolutamide) en association à l'ADT apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III), comme XTANDI (enzalutamide) ou ERLEADA (apalutamide), dans la stratégie de traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique avec un risque élevé de développer une maladie métastatique, défini par un temps de doublement de l'antigène spécifique de la prostate (PSA-DT) ≤ 10 mois.

09.3 Population cible

La population-cible de NUBEQA (darolutamide) est représentée par les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique (PSA-DT ≤ 10 mois après un traitement local).

En l'absence de données de prévalence, la population est approchée comme suit :

- selon les données actualisées de l'Invs, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 50 430 nouveaux cas/an en France en 2015²⁷
- les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate rapportent la part des stades au diagnostic qui est estimée à 85% pour les stades localisés²⁸ (N=42 866)
- d'après la littérature, le pourcentage de patients diagnostiqués à haut risque de progression selon la classification d'Amico parmi les patients au stade localisé est de 15%²⁹ soit 6 355 patients.
- la prostatectomie étant plus réalisée que la radiothérapie²⁸ et les résultats étant équivalents à ce stade de de la maladie entre les deux procédures²⁸. D'après la littérature³⁰, une rechute survient chez 20 à 40 % des patients suite à une prostatectomie totale (représentant environ 1 271 à 2 542 patients).
- Parmi ceux-là :
 - o un sous-groupe avec un score de Gleason faible (< 7) et un PSA-DT > 10 mois relèverait d'une surveillance active
 - o un sous-groupe sera retraité par radiothérapie (+/- hormonothérapie) ou chirurgie en fonction du traitement initial,

Après échec des traitements locaux, le sous-groupe dont la rechute est limitée au PSA-DT ≤ 10 mois serait éligible à un traitement par NUBEQA.

On ne dispose pas de données précises sur le pourcentage des deux premiers sous-groupes. Par conséquent, le pourcentage de patients susceptibles de bénéficier du traitement par NUBEQA est approché par la fourchette basse (20%) du taux de rechute globale soit 1 271 patients/an.

L'étude KANTAR³¹ rapporte 67% de patients avec un doublement du PSADT < 10 mois dans un échantillon de patients recrutés sur 3 ans (avec un recrutement irrégulier selon les années) de patients plus graves ou sévères et donc non représentatifs de la population.

Au total, la population-cible incidente de NUBEQA (darolutamide) peut être estimée à 1 270 patients par an. Il s'agit d'une surestimation en l'absence de données sur le pourcentage de patients ayant un PSA-DT ≤ 10 mois parmi cette population.

²⁷ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-de-la-prostate> [accédé le 28/05/2019]

²⁸ Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate - OPEPS (Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé) <https://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf>

²⁹ Rozet F, Hennequin C, Fromont G et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Progrès en urologie (2011) 21, 901-8.

³⁰ Lesourd M, Roumiguié M., Beauval J.-B Récidive biologique après prostatectomie totale dans le cancer de la prostate : quel bilan et quel traitement en 2019 ?. Progrès en urologie – FMC (2019) 29, F13-17

³¹ Etude Kantar Health 2019 réalisée sur 321 patientes atteintes de cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration du sein métastatique HER2+.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 23 septembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui
Présentation concernée	NUBEQA 300 mg comprimé pelliculé Boîte de 112 comprimés (CIP : 34009 302 035 4 5)
Demandeur	BAYER HEALTHCARE SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 27/03/2020 NUBEQA fait l'objet d'un plan de gestion des risques. <u>Engagement dans le cadre de l'AMM :</u> Etude d'efficacité post-autorisation (PAES) : engagement à soumettre le rapport final de l'étude ARAMIS, incluant les résultats de la survie globale, au plus tard le 30 juin 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint
Code ATC	L02BB06 (Anti-androgène)

Tableau 12 : Analyses de sensibilité du critère principal de jugement, la survie sans métastase évaluée par le comité indépendant (population FAS) - Etude ARAMIS

		Hazard ratio (IC _{95%}) darolutamide/placebo p
Analyse principale		0,413 (0,341 ; 0,500) p<0,000001
Analyse de sensibilité 1	Avec censure des patients décédés avant l'observation d'une première métastase	0,374 (0,304 ; 0,459) p<0,000001
Analyse de sensibilité 2	Prise en compte des instaurations d'un nouveau traitement interdit avant l'observation d'une première métastase comme un événement de MFS	0,346 (0,293 ; 0,409) p<0,000001
Analyse de sensibilité 3	Prise en compte des facteurs de stratification tels que documentés dans le cahier d'observation	0,407 (0,336 ; 0,493) p<0,000001
Analyse de sensibilité 4	Sans prise en compte dans le modèle des facteurs de stratification	0,417 (0,345 ; 0,504) p<0,000001
Analyse de sensibilité 5	Prise en compte de l'évaluation radiologique effectuée localement par le centre investigateur	0,399 (0,337 ; 0,473) p<0,000001
Analyse de sensibilité 6	Prise en compte de tous les décès, indépendamment de la date de survenue d'un événement de MFS	0,411 (0,341 ; 0,495) p<0,000001
Analyse de sensibilité 7	Chez les patients présentant des métastases à l'inclusion : prise en compte de la date de la 1 ^{ère} identification des métastases postérieurement à la randomisation à la place de la date de la randomisation. Si aucune métastase n'était diagnostiquée postérieurement à l'inclusion, les patients étaient censurés à la date du dernier examen disponible. Si aucun examen n'était disponible postérieurement à la date de randomisation, les patients étaient censurés à la date de randomisation	0,391 (0,323 ; 0,474) p<0,000001
Analyse de sensibilité post hoc	Avec exclusion des patients n'ayant pas présenté d'événement de MFS et chez qui le motif d'arrêt définitif du traitement de l'étude était la « décision de l'investigateur » ou « raison personnelle » (analyse post hoc)	0,375 (0,310 ; 0,453) p<0,000001

Des analyses en sous-groupes exploratoires étaient prévues :

- Temps de doublement du PSA à l'inclusion (≤ 6 mois / > 6 mois), tel que documenté dans le cahier d'observation,
- Traitement concomitant ciblant l'os à l'inclusion (oui versus non), tel que documenté dans le cahier d'observation,
- Taux de PSA à l'inclusion (≤ 10 ng/ml, > 10 à ≤ 20 ng/ml, > 20 ng/ml, dosage centralisé),
- Taux de PSA à l'inclusion (\leq médiane / $>$ médiane, dosage centralisé),
- Score de Gleason au moment du diagnostic (<7 / ≥ 7),
- Age (< 65 ans, 65-74 ans, 75-84 ans, ≥ 85 ans),
- Région géographique (Amérique du Nord, Asie-Pacifique, reste du monde),
- Ganglions régionaux pathologiques à l'inclusion (oui / non, évaluation centralisée),
- Score ECOG à l'inclusion (0 / 1),
- Ethnicité (caucasien, asiatique, noir américain ou d'origine africaine, autre, ethnie « hispanique ou d'origine latine »),
- Nombre de traitements hormonaux antérieurs (1 / ≥ 2).

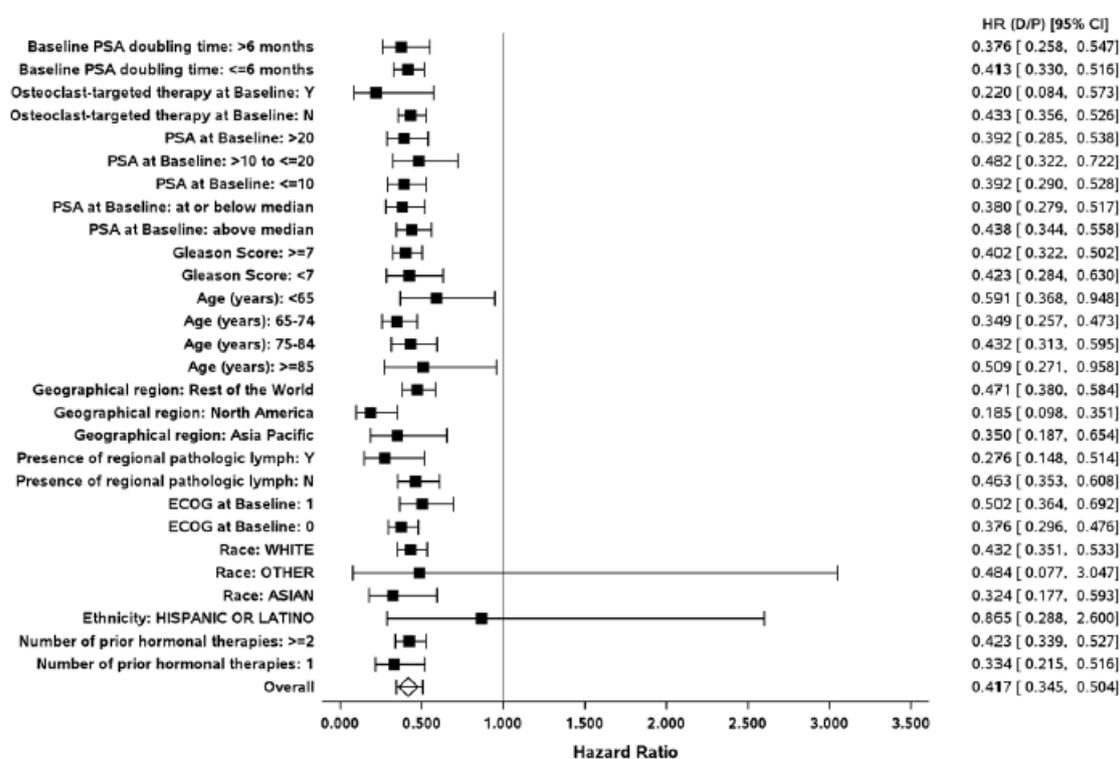
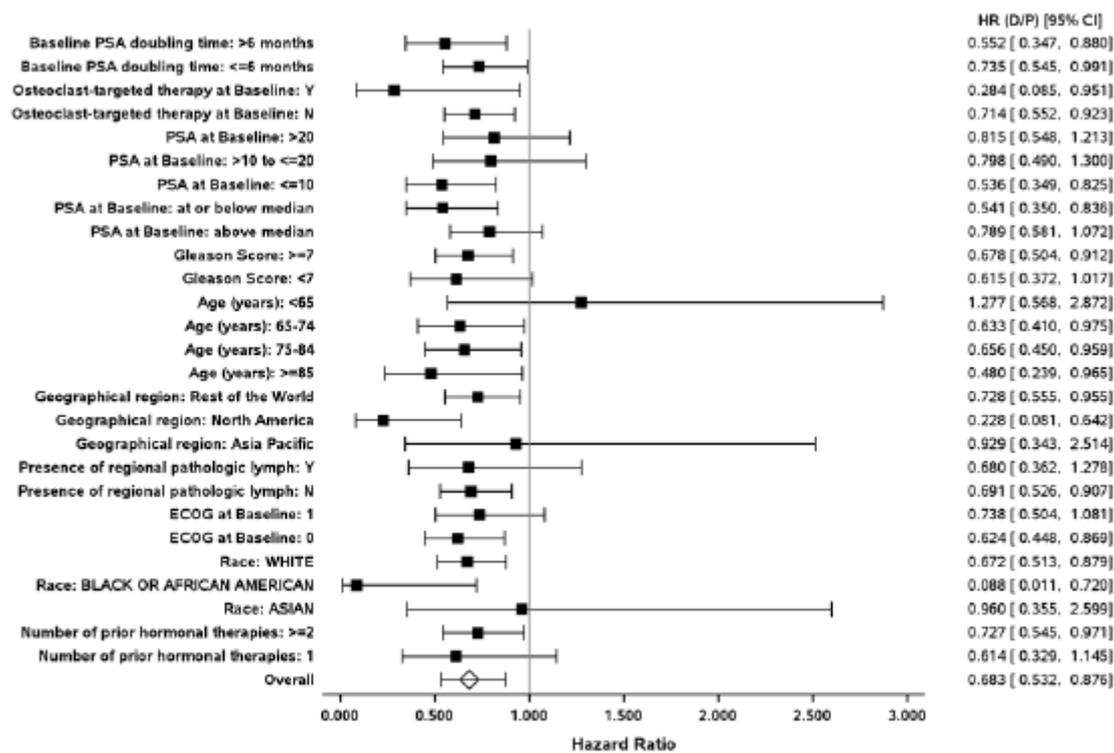


Figure 3 : Analyse de la survie sans métastases en sous-groupes (en ITT, patients présentant des métastases à l'inclusion non censurés) - Etude ARAMIS



A Hazard ratio < 1 indicates superiority of Darolutamide over Placebo.
Hazard ratio and CI were obtained from univariate analysis using Cox regression (unstratified).
Subgroups which can not be displayed due to their results are missing.

Figure 4 : Analyse de la survie globale en sous-groupes (en ITT) - Etude ARAMIS

Tableau 13 : Critères de jugement exploratoires (03 septembre 2018, ITT) - Etude ARAMIS

	Darolutamide n=955	Placebo n=554
Survie sans progression		
Nombre d'événements*, n (%)	255 (26,7)	258 (46,6)
Médiane de survie sans progression (mois, IC _{95%})	36,8 (32,9 ; NE)	14,8 (11,8 ; 18,4)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,380 (0,319 ; 0,454)	
Délai jusqu'à première intervention invasive pour le cancer de la prostate		
Nombre d'événements, n (%)	34 (3,6)	44 (7,9)
Délai médian jusqu'à 1 ^{ère} intervention invasive (mois, IC _{95%})	NE (NE ; NE)	NE (NE ; NE)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,389 (0,248 ; 0,609)	
Délai jusqu'à instauration d'un nouveau traitement du cancer de la prostate		
Nombre d'événements, n (%)	48 (5,0)	70 (12,6)
Délai médian jusqu'à instauration d'un nouveau traitement (mois IC _{95%})	NE (NE ; NE)	NE (NE ; NE)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,328 (0,226 ; 0,474)	
Délai jusqu'à progression du PSA		
Nombre d'événements, n (%)	226 (23,7)	368 (66,4)
Délai médian jusqu'à progression du PSA (mois, IC _{95%})	33,2 (25,9 ; NE)	7,3 (3,9 ; 7,4)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,130 (0,109 ; 0,156)	
Pourcentage de patients présentant une réponse du PSA, % IC_{95%}		
	83,6% (81,1 ; 85,9)	7,6% (5,5 ; 10,1)
Différence intergroupe (IC _{95%})	-76,0 (-79,3 ; -72,8)	
Pourcentage de patients ayant présenté une détérioration du score de performance ECOG, % (IC_{95%})		
	2,3% (1,4 ; 3,5)	3,2% (1,9 ; 5,1)
Différence intergroupe (IC _{95%})	0,95 (-0,81 ; 2,70)	
Délai jusqu'à dégradation du score ECOG		
Nombre d'événements, n (%)	22 (2,3)	18 (3,2)
Délai médian jusqu'à progression de l'ECOG (mois, IC _{95%})	44,7** (NE ; NE)	NE (39,0 ; NE)
Hazard ratio (IC _{95%})	0,564 (0,299 ; 1,064)	

NE : non estimable, * : patients présentant des métastases à l'inclusion non censurés, ** : effet statistique lié à un patient ayant une plus longue durée d'observation.