



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

20 AVRIL 2022

dégarélix

FIRMAGON 80 mg et 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Nouvelles indications

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le :

- Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie.
- Traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les recommandations actuelles sur la prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) ou localisé à haut risque préconisent :

- au stade localisé à haut risque ou localement avancé : une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant pendant 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).

A noter l'évolution récente de la stratégie thérapeutique avec notamment depuis 2019, l'intégration des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique (ADT) chez les patients avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC) : apalutamide (ERLEADA), enzalutamide (XTANDI) ou darolutamide (NUBEQA), chez les patients à haut risque (temps de doublement du PSA \leq 10 mois).

- au stade métastatique :

- o Chez les patients hormonosensibles (mHSPC), il convient d'utiliser l'ADT en association aux antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération [apalutamide (ERLEADA)] ou l'enzalutamide (XTANDI) ou l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA)] en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients à haut risque nouvellement diagnostiqué, ou encore au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie et qui ne peuvent pas recevoir les traitements précédents. Une radiothérapie externe peut éventuellement être utilisée pour les tumeurs de faible volume.

- o Chez les patients résistants à la castration (mCRPC), il convient de maintenir la castration et de proposer une chimiothérapie (docétaxel, cabazitaxel chez les patients précédemment traités par docétaxel) ou une hormonothérapie de seconde génération : acétate d'abiratérone (ZYTIGA), enzalutamide (XTANDI). A noter que le radium 223 (XOFIGO) a une AMM uniquement en cas de métastases osseuses après deux lignes de traitements antérieurs.

L'hormonothérapie de déprivation androgénique en néoadjuvant ou en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localement avancées ou localisé à haut risque, ainsi qu'aux stades métastatiques comporte deux classes de traitements, un antagoniste de la GnRH, FIRMAGON (dégarélix), et les agonistes de la GnRH (groséreléline, triptoréline, leuproréline). En cas de traitement par un agoniste de la GnRH seul, une hypertestostéronémie transitoire (effet flare up) peut être observée. Cet effet n'est pas retrouvé avec le dégarélix. Un anti-androgène de 1^{ère} génération (bicalutamide, nilutamide, flutamide) était généralement associé à l'agoniste de la GnRH sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie. Depuis l'arrivée des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique et l'évolution de la stratégie thérapeutique, l'usage des anti-androgènes de 1^{ère} génération est limité (uniquement dans le cadre d'un blocage androgénique complet).

Place de FIRMAGON (dégarélix) dans la stratégie thérapeutique

FIRMAGON (dégarélix) est une alternative aux agonistes de la GnRH comme traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant aux stades localisé à haut risque et localement avancé en traitement néoadjuvant à la radiothérapie ou en association à la radiothérapie. A ce jour, la durée préconisée d'une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant est de 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie. - Traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte-tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la démonstration de non-infériorité de dégarélix en néoadjuvant par rapport à l'association goséréline + bicalutamide en termes de variation moyenne du volume prostatique total entre l'inclusion et la semaine 12 dans une étude randomisée en ouvert, - l'absence d'étude clinique ayant spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance de FIRMAGON (dégarélix) en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé, - du profil de tolérance jugé acceptable, <p>la Commission considère que FIRMAGON (dégarélix) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant localisé à haut risque ou localement avancé, en néoadjuvant à une radiothérapie ou en association avec la radiothérapie.</p>
ISP	FIRMAGON (dégarélix) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	FIRMAGON (dégarélix) est une alternative aux agonistes de la GnRH comme traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant aux stades localisé à haut risque et localement avancé en traitement néoadjuvant à la radiothérapie ou en association à la radiothérapie. A ce jour, la durée préconisée d'une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant est de 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).
Population cible	La population cible de FIRMAGON (dégarélix) dans ces deux extensions d'indication est estimée à environ 7 940 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités FIRMAGON 80 et 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable (dégarélix), sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans les extensions d'indication suivantes :

- « Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie ;
- Traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé ».

Les spécialités FIRMAGON (dégarélix) ont eu l'AMM dans ces deux extensions d'indication (faisant l'objet du présent avis) en octobre 2021 (procédure centralisée).

FIRMAGON (dégarélix), est un antagoniste des récepteurs de la GnRH. Il se fixe et bloque les récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse antérieure, entraînant une diminution de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) avec pour conséquence une rapide décroissance de la production de testostérone.

Pour rappel, FIRMAGON (dégarélix) a été examiné par la Commission en 2009, dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant. Elle a attribué à FIRMAGON (dégarélix) un service médical rendu (SMR) important et a estimé qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un agoniste de GnRH et un antiandrogène le premier mois de traitement¹.

Dans son dernier avis du 17 février 2021², la Commission a réévalué l'ASMR à la demande du laboratoire et a considéré que les nouvelles données présentées fondées principalement sur des analyses groupées exploratoires et sur des études observationnelles de tolérance n'étaient pas de nature à modifier son appréciation antérieure.

02 INDICATIONS

« FIRMAGON est un antagoniste de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH), indiqué :

- dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant, chez l'homme adulte ;
- **dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie ;**
- **en traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé ».**

03 POSOLOGIE

« **Posologie**

Initiation du traitement	Traitement d'entretien – administration mensuelle
240 mg administrés en deux injections sous-cutanées consécutives de 120 mg chacune	80 mg administrés en une injection sous-cutanée

¹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 23 septembre 2009 concernant FIRMAGON (dégarélix). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/firmagon_-_ct-6725.pdf

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 février 2021 concernant FIRMAGON (dégarélix). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18045_FIRMAGON_PIC_REEV_AvisDef_CT18045.pdf

La première dose du traitement d'entretien doit être administrée 1 mois après la dose d'initiation du traitement.

FIRMAGON peut être administré en traitement néoadjuvant ou adjuvant à une radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.

[...]

En l'absence de réponse clinique optimale chez le patient, il faut s'assurer que le taux sérique de testostérone obtenu correspond bien à une suppression androgénique.

Le dégarélix n'induisant pas de pic de testostérone, il n'est pas nécessaire de prescrire un anti-androgène comme protection contre les pics lors de l'instauration du traitement.

[...]

Mode d'administration

[...]

FIRMAGON doit être administré UNIQUEMENT par voie sous-cutanée. Ne pas administrer par voie intraveineuse.

En l'absence d'étude, l'administration par voie intramusculaire n'est pas recommandée.

L'administration de FIRMAGON s'effectue par injection sous-cutanée dans la région abdominale. Le site d'injection doit être modifié périodiquement. Les injections doivent être réalisées dans une partie du corps non exposée à la pression, par exemple à distance de la taille, de la ceinture ou des côtes.

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important. Avec une incidence de 50 400 cas en 2018³, il se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal^{3,4}. Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans³. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans (en 2018)³.

Le cancer de la prostate se situe au 3^{ème} rang des décès par cancer chez l'homme (8 100 décès en 2018³) bien que son taux de mortalité connaisse une diminution depuis quelques années avec un taux de survie à 5 ans de plus de 90 %³.

Trois types histologiques peuvent être différenciés : une forme prédominante, les adénocarcinomes, et deux formes rares : les carcinomes neuroendocrines et les sarcomes.

La classification TNM permet de définir différents stades du cancer de la prostate (localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique)⁵. A noter que pour chaque stade le cancer peut être sensible ou résistant à la castration chimique⁶.

Selon l'Association Européenne d'Urologie (EAU), le cancer de la prostate à haut risque inclut le cancer de la prostate localement avancé (T3-T4 N0 M0) et le cancer de la prostate localisé à haut risque (T2c N0 M0) avec soit un score de Gleason > 7 et/ou un taux de PSA initial > 20 ng (cf. Tableau 1). Le cancer à haut risque peut représenter un risque accru d'augmentation des taux de PSA après traitement ou la nécessité d'un traitement secondaire, un risque de progression métastatique ou de décès par cancer⁷.

³ INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <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> [consulté le 08/02/2022]

⁴ Defossez G, le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019.

⁵ AFU. Formation AFU : Chapitre 15 tumeur de la prostate. https://www.urofrance.org/sites/default/files/chapitre_15_item_307_-_ue_9_-_tumeurs_de_la_prostate.pdf (consulté le 08/02/2022)

⁶ La castration peut être chimique (hormonothérapie) ou chirurgicale (pulpéctomie / orchidectomie). La castration chimique fait référence à l'hormonothérapie par agoniste ou antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) permettant d'inhiber la sécrétion de GnRH.

⁷ EMA. EPAR FIRMAGON. 16 September 2021. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/firmagon-h-c-000986-ii-0039-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf [consulté le 14/02/2022]

Tableau 1 : classification EAU (European Association of Urology)⁷

Risque faible	Risque intermédiaire	Haut risque	
Localisé		Localement avancé	
PSA < 10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	
et score de Gleason < 7 (ISUP grade 1)	ou score de Gleason = 7 (ISUP grade 2/3)	ou score de Gleason > 7 (ISUP grade 4/5)	
et cT1-2a	ou cT2b	ou cT2c	cT3-T4 ou cN+

ISUP (International Society for Urological Pathology)

Les recommandations actuelles^{8,9,10,11} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) ou au stade localisé à haut risque préconisent :

- au stade localisé à haut risque et au stade localement avancé (T3-T4): une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant⁹ pendant 2 à 3 ans^{8,10,11} (une utilisation en néoadjuvant à une radiothérapie peut également être envisagée⁹ pendant 4 à 6 mois⁸).
A noter l'évolution récente de la stratégie thérapeutique avec notamment depuis 2019, l'intégration des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique (ADT) chez les patients avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC) : apalutamide (ERLEADA)¹², enzalutamide (XTANDI)¹³ ou darolutamide (NUBEQA)¹⁴, chez les patients à haut risque (temps de doublement du PSA ≤ 10 mois).
- au stade métastatique :
 - o Chez les patients hormonosensibles (mHSPC), il convient d'utiliser l'ADT en association aux antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération [apalutamide (ERLEADA)] ou l'enzalutamide (XTANDI) ou l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA)] en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients à haut risque nouvellement diagnostiqué, ou encore au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie et qui ne peuvent pas recevoir les traitements précédents. Une radiothérapie externe peut éventuellement être utilisée pour les tumeurs de faible volume.
 - o Chez les patients résistants à la castration (mCRPC), il convient de maintenir la castration et de proposer une chimiothérapie (docétaxel, cabazitaxel chez les patients précédemment traités par docétaxel) ou une hormonothérapie de seconde génération : acétate d'abiratérone (ZYTIGA), enzalutamide (XTANDI). A noter que le radium 223 (XOFIGO) a une AMM uniquement en cas de métastases osseuses après deux lignes de traitements antérieurs.

Dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Cependant, il persiste dans cette indication, un besoin à disposer de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

⁸ Recommandations de l'ESMO 2020: Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. Disponible sur : <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate-cancer> [consulté le 09/02/2022]

⁹ Recommandations de NCCN version 3. 2022 : NCCN guidelines prostate cancer. Disponible sur : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [consulté le 09/02/2022]

¹⁰ Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'afu ACTUALISATION 2020–2022 : CANCER DE LA PROSTATE. Disponible sur : <https://www.urofrance.org/recommandation/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-2020-2022-cancer-de-la-prostate/?date=&themes=1342&search=prostate#tab30> [consulté le 15/03/2022]

¹¹ Recommandations de l'Association Européenne d'Urologie 2022. Guidelines on prostate cancer. Disponible sur : <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment> [consulté le 09/03/2022]

¹² HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour ERLEADA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17640_ERLEADA_PIC_INS_Avis2_CT17640.pdf

¹³ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour XTANDI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17551_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT17551.pdf

¹⁴ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 23/09/2020 pour NUBEQA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18631_NUBEQA_PIC_INS_AvisDef_CT18631.pdf

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de FIRMAGON (dégarélix) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie ou en néoadjuvant à une radiothérapie.

05.1 Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie ou en néoadjuvant à une radiothérapie

5.1.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
ELIGARD 7,5/22,5 mg** et 45 mg (acétate de leuproréline) <i>Astellas Pharma</i>	Non	Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormonodépendant	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ENANTONE LP 3,75, 11,25 et 30 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	Non	ENANTONE LP 3,75 mg Cancer de la prostate : Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) ENANTONE LP 11,25 mg Cancer de la prostate : Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) ENANTONE LP 30 mg Traitement du cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ZOLADEX 3,6/10,8 mg**	Non	ZOLADEX 3,6 mg , implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée.	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

(acétate de goséréline) <i>AstraZeneca</i>		Traitement du cancer de la prostate métastasé. Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu antérieurement de traitement hormonal. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3- T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA). ZOLADEX 10,8 mg , implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée Traitement du cancer de la prostate métastasé. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 - T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).				
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) <i>Ferring</i>	Non	Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.	01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DECAPEPTYL LP 3, 11,25** et 22,5 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Non	DECAPEPTYL LP 3 mg Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque en association avec la radiothérapie.	25/07/2018 (EIT)	Important	ASMR V	Oui
		DECAPEPTYL LP 11,25 mg Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie.				
	Non	DECAPEPTYL LP 22,5 mg Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie, DECAPEPTYL LP 3 mg et 11,25 mg : Cancer de la prostate : Traitement du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie. Traitement du cancer de la prostate métastatique. DECAPEPTYL LP 22,5 mg : Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé.	16/03/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
LEPTOPROL (leuproréline) 5 mg <i>Bouchara-Recordati</i>	Non	Traitement à visée palliative chez les patients atteints de cancer de la prostate avancé hormonosensible. Traitement du cancer de la prostate localement avancé hormonosensible, en association pendant ou après la radiothérapie externe Traitement du cancer de la prostate localisé hormonosensible chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque, en association à la radiothérapie externe.	05/02/2020	Important	ASMR V	Oui
ZEULIDE 3,75 mg et 22,5 mg** (acétate de leuproréline)	Non	Traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.	05/01/2022	Important	ASMR V	En cours

Laboratoires Besins International						
---	--	--	--	--	--	--

*classe pharmaco-thérapeutique

** Présentations s'administrant tous les 3 mois

Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation d'une hormonothérapie par déprivation androgénique en néoadjuvant⁹ pendant 4 à 6 mois⁸ [ESMO (2020)⁸, NCCN (2022)⁹] et en adjuvant⁹ à une radiothérapie pendant 2 à 3 ans^{8,10,11} [ESMO (2020), AFU (2022), AEU (2022)] chez les patients ayant un cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé.

5.1.2 Comparateurs non médicamenteux

La castration chirurgicale.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de FIRMAGON (dégarélix) sont les hormonothérapies par déprivation androgénique citées dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-Unis

La spécialité FIRMAGON (dégarélix) ne dispose pas d'une AMM aux Etats-Unis dans les extensions d'indication faisant l'objet du présent avis.

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	-
Allemagne	Oui	Oui
Pays-Bas	En cours	-
Belgique	En cours	-
Espagne	Non	-
Italie	En cours	-

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'extension d'indication de FIRMAGON (dégarélix) repose principalement sur un dossier bibliographique fourni par le laboratoire. Parmi les publications, figure une étude de non-infériorité (Mason M. et al. 2013¹⁵), de dégarélix par rapport à goséréline + bicaltamide en néoadjuvant, en termes de réduction du volume prostatique, à 12 semaines de traitement, chez des patients ayant un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou à haut risque.

Le laboratoire a fourni d'autres études qui n'ont pas étudié spécifiquement FIRMAGON (dégarélix) et qui ne seront pas détaillées dans cet avis (RTOG 86-10¹⁶, TROG 96.01¹⁷, RTOG 94-08¹⁸, Laverdière et al.¹⁹, EORTC 22863²⁰, RTOG 85-3²¹, Schmidt-Hansen M. et al.²²). Ces études ont évalué les agonistes LH-RH.

¹⁵ Mason M. et al. Neoadjuvant androgen deprivation therapy for prostate volume reduction, lower urinary tract symptom relief and quality of life improvement in men with intermediate- to high-risk prostate cancer: a randomised non-inferiority trial of degarelix versus goserelin plus bicalutamide. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013 Mar;25(3):190-6.

¹⁶ Pilepich M, Winter K, John M, Mesic J, Sause W. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) Trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2001; 50: 1243-1252

¹⁷ Danham J, Bmath A, Lamb D, Joseph D, Turner S, Matthews J et al Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *The Lancet oncology* 2011; 12: 451-459

¹⁸ Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. Jones C, et al. *N Engl. J Med* 2011; 365: 107-118

¹⁹ Laverdière J, Gomez J, Cusan L, Suburu E, Diamond P, Lemay M, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1997; 37: 247- 252

²⁰ Bolla M, Tienhoven G, Warde P, Dubios JB, Mirimanoff R, Storne G, et al External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet oncology* 2010; 11: 1066-73

²¹ Pilepich M, Winter K, Lawton C, Krisch R, Wolkov H, Movasa B. et al Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2005; 61: 1285-1290

²² Schmidt-Hansen M, Hoskin P, Kirkbride P, Hasler E, Bromham N. Hormone and radiotherapy versus hormone or radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer: a systematic review with meta-analyses. *Clinical oncology* 2014; e21-e46

Le laboratoire a également fourni les résultats de l'étude PRONOUNCE²³ ayant comparé la fréquence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et d'une maladie cardiovasculaire qui reçoivent du dégarélix (antagoniste GnRH) ou du leuprolide (agoniste GnRH). Dans la mesure où cette étude a été arrêtée prématurément en raison des difficultés de recrutement et de la crise sanitaire mondiale COVID 19 (nombre d'inclusion et d'événements inférieurs à ce qui a été prévu dans le protocole), les résultats ne seront pas détaillés dans cet avis.

07.1 Efficacité

7.1.1 Rappel des données déjà évaluées dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant (avis du 23/09/2009 et du 04/02/2015)

La spécialité FIRMAGON (dégarélix) a précédemment été évaluée par la Commission de la Transparence lors de sa demande d'inscription (avis du 23/09/2009²⁴) et des réévaluations (avis du 4/02/2015²⁵ et du 17/02/2021²⁶), dans l'indication : « traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant ».

Le laboratoire avait fourni notamment les données à 1 an de l'étude CS21 et les données de suivi à 5 ans.

7.1.1.1 Rappel des données de l'étude initiale (CS21) avec un recul de 1 an

Dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 23/09/2009), la Commission avait analysé l'étude pivot CS21 comparant deux doses de dégarélix par voie sous-cutanée (une dose initiale de 240 mg suivie de doses mensuelles d'entretien de 160 mg ou 80 mg) versus leuproréline, dose mensuelle de 7,5 mg par voie intramusculaire, chez 620 patients atteints d'un cancer de la prostate et requérant une thérapie de suppression androgénique. La non-infériorité de FIRMAGON (dégarélix) par rapport à la leuproréline en termes de pourcentage de patients atteignant après 1 an de traitement une testostéronémie $\leq 0,5$ ng/ml avait été démontrée. Le pourcentage de patients avec augmentation de la testostéronémie durant les 2 premières semaines de traitement a été de 80,1 % dans le groupe leuproréline et 0 % dans le groupe FIRMAGON (dégarélix).

La Commission avait souligné que :

- contrairement à la pratique recommandée en France, la prescription d'antiandrogènes durant le premier mois de traitement par analogue de la GnRH n'a concerné que 11 % (n = 23) des patients du groupe comparateur dans cette étude.
- des données cliniques démontrant l'intérêt de cette spécialité dans le traitement du cancer de la prostate par rapport aux analogues de GnRH ne sont pas disponibles. Les résultats d'une analyse post-AMM de la survie sans progression réalisée en post-hoc ne peuvent être retenus.

7.1.1.2 Rappel des données de suivi (étude CS21A) avec un recul de 5 ans

Dans le cadre du renouvellement d'inscription (avis du 04/02/2015²⁵), la Commission avait analysé l'étude d'extension CS21A dont l'objectif principal était le suivi en ouvert de la tolérance à long terme

²³ Lopes RD, et al. Cardiovascular Safety of Degarelix Versus Leuprolide in Patients With Prostate Cancer: The Primary Results of the PRONOUNCE Randomized Trial. *Circulation*. 2021 Oct 19;144(16):1295-1307.

²⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 23 septembre 2009 concernant FIRMAGON (dégarélix). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/firmagon_-_ct-6725.pdf

²⁵ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 4 février 2015 concernant FIRMAGON (dégarélix). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13811_FIRMAGON_PIC_REEV_RI_Avis2_CT13811.pdf

²⁶ HAS. Avis de la Commission de la Transparence du 17 février 2021 concernant FIRMAGON (dégarélix). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18045_FIRMAGON_PIC_REEV_AvisDef_CT18045.pdf

(5 ans), alors que l'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire, chez 386 patients ayant terminé l'étude initiale CS21.

Dans l'étude initiale, les patients avaient été traités par dégarélix 240/160 mg, dégarélix 240/80 mg ou leuproréline 7,5 mg durant 1 an. Dans l'extension, tous les patients recevaient une injection mensuelle sous cutanée de dégarélix 80 ou 160 mg.

Les 251 patients issus des groupes dégarélix, 80 mg (n = 125) ou 160 mg (n = 126), ont continué à recevoir ce traitement durant la phase d'extension. Les 135 patients issus du groupe initial leuproréline ont été randomisés dans le groupe dégarélix 80 mg (n = 69) et dégarélix 160 mg (n = 66) après avoir reçu une dose initiale de 240 mg.

Suite à l'obtention de l'AMM européenne validant le schéma posologique 240 mg comme dose de charge puis 80 mg/mois en entretien (la posologie 160 mg n'ayant pas été retenue dans l'AMM), tous les patients traités par dégarélix 160 mg ont reçu dégarélix 80 mg.

Compte-tenu de la méthodologie de l'étude de suivi et notamment de l'arrêt de comparaison versus leuproréline (tous les patients ont été traités par dégarélix), ainsi que du changement de posologie de dégarélix au cours de l'étude (passage de 160 mg à 80 mg), ces données n'ont pas permis de tirer des conclusions entre les 2 traitements.

7.1.2 Nouvelles données d'efficacité dans le traitement néoadjuvant à une radiothérapie

7.1.2.1 Etude de Mason M. et al. (2013) : En traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients ayant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé

Référence	Etude de Mason et al (2013) ¹⁵
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité de dégarélix par rapport à goséréline + bicaltamide en néoadjuvant, en termes de réduction du volume prostatique, à 12 semaines de traitement, chez des patients ayant un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou à haut risque.
Type de l'étude	Etude de non-infériorité, randomisée, en parallèle, comparative versus goséréline + bicalutamide, en ouvert.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - cancer de la prostate de stade T2 (b ou c)/T3/T4, N0, M0 selon la classification TNM de l'UICC (Union for International Cancer Control) et ayant un score de Gleason > 7 ou un taux d'antigène spécifique de la prostate (PSA) > 10 ng/ml et un volume prostatique total > 30 mL. - radiothérapie prévue + indication au traitement néoadjuvant.
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - traitement antérieur du cancer de la prostate ou résection transurétrale de la prostate ; - traitement par un inhibiteur de la 5-alpha-réductase (finastéride ou dutastéride) au cours des 12 et 16 dernières semaines, respectivement ; - traitement par un alpha-bloquant au cours des 4 dernières semaines ;
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés 3 :1 pour recevoir :</p> <p><u>Groupe dégarélix :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dégarélix, dose initiale de 240 mg puis une dose d'entretien de 80 mg a été administrée à J28 puis à J56. <p><u>Groupe goséréline + bicalutamide :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bicalutamide 50 mg/j, administré à J0 , puis pendant 17 jours (protection de l'effet flare-up), - goséréline en implant (3,6 mg) a été administré à J3 puis à J31 et J59.
Critère de jugement principal	Réduction moyenne du volume prostatique total , évaluée par échographie transrectale, à 12 semaines par rapport à l'inclusion.
Principaux critères de jugement secondaires	<p><u>Critères de jugement non hiérarchisés :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation des taux de testostérone et de PSA entre l'inclusion et les semaines 4, 8 et 12.

	<p>- Qualité de vie : la sévérité des Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU) et les changements survenus au cours du traitement ont été évalués par le questionnaire IPSS (<i>International Prostate Symptom Score</i>). Les résultats au questionnaire IPSS ont été enregistrés avant le traitement, au début de l'étude et aux semaines 4, 8 et 12.</p>
Taille de l'échantillon	<p>Au total, 228 patients (171 dans le groupe dégarélix et 57 dans le groupe goséréline) étaient nécessaires, pour démontrer une non-infériorité entre les deux groupes de traitement avec une probabilité de 90 % (en supposant une déviation standard de la variation par rapport à l'inclusion de 20 % à la semaine 12). Un pourcentage additionnel de 5 %, afin d'anticiper les déviations au protocole, a été ajouté pour arriver à un total de 240 patients.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u> La non-infériorité a été établie si la différence de traitement dans la réduction moyenne ajustée (en %) était significativement supérieure à $\Delta = -10$ points dans les ensembles d'analyse FAS et per-protocole (bilatéral à $\alpha=0,05$). L'analyse principale a été le pourcentage moyen de réduction du volume prostatique entre l'inclusion et la semaine 12. Les variations ont été analysés par analyse de covariance (ANCOVA) pour les populations FAS et per protocole.</p> <p><u>Population d'analyse</u> Les patients ayant reçu au moins une dose du médicament et ayant fait l'objet d'au moins une mesure de l'efficacité ont été inclus dans la population FAS (<i>Full Analyse Set</i>). La population per-protocole (PP) a été obtenue en excluant les patients qui remplissaient les critères d'exclusion préétablis.</p>

Résultats :

► Effectifs

Au total, 305 patients ont été inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 244 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population FAS (n = 180 patients dans le groupe dégarélix et n = 64 patients dans le groupe goséréline + bicalutamide).

Dans la population PP, 164 patients ont été inclus dans le groupe dégarélix et 57 patients dans le groupe goséréline + bicalutamide.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

L'âge moyen des patients était de 71 ans dans les 2 groupes (Tableau 2). La durée médiane entre le diagnostic du cancer de la prostate et l'inclusion dans l'étude était de 75 jours dans le groupe dégarélix et de 72 jours dans le groupe goséréline + bicalutamide. Le cancer de la prostate était localisé chez 62 % du groupe dégarélix et 64 % du groupe goséréline + bicalutamide. Le pourcentage des patients ayant un cancer de la prostate localement avancé a été de 35 % dans le groupe dégarélix et de 31 % dans le groupe goséréline + bicalutamide (cf. Tableau 2).

La majorité des patients avait un score Gleason ≥ 7 (77 % des patients du groupe dégarélix et 82 % des patients du groupe goséréline + bicalutamide). Le nombre de patients ayant un cancer localisé à risque intermédiaire ou à haut risque n'a pas été précisé.

Tableau 2 : Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Caractéristiques des patients à l'inclusion	Groupe dégarélix (N = 180)	Groupe goséréline + bicalutamide (N = 64)
Age (années)		
Moyenne (écart-type)	70,6 (6,37)	70,8 (5,96)
Durée entre le diagnostic du cancer de la prostate et l'inclusion (jours)		
Médiane (min-max)	75 (14-1378)	72 (17-1526)
Stade de la tumeur*, n (%)		
Localisé	111 (62)	41 (64)
Localement avancé	63 (35)	20 (31)
Non classé	6 (3)	3 (5)
T1/2a	5 (83)	1 (33)
T3/4	1 (17)	1 (33)
TX		1 (33)
Score Gleason		
2 - 6	41 (23)	12 (19)
7	97 (54)	42 (66)
8 - 10	42 (23)	10 (16)
Volume total de la prostate (ml)		
Moyenne (écart-type)	50,9 (20,3)	52,5 (18,8)
Taux de PSA (ng/ml)		
Moyenne (écart-type)	17,4 (30,1)	13,4 (12,9)
Médiane (min-max)	10 (2,5 – 339)	9,75 (2,9 – 80)
Taux de testostérone (ng/ml)		
Moyenne (écart-type)	4,18 (1,72)	4,45 (1,49)
Médiane (min-max)	3,92 (0,58 – 11,2)	4,42 (0,19 – 8,16)

* Localisé : T1 ou T2 et (NX ou N0) et M0; localement avancé : T3 ou T4 et (NX ou N0) et M0 ou (N1 et M0).

► Critère de jugement principal : réduction moyenne du volume prostatique total (VPT), évaluée par échographie transrectale

La variation moyenne du VPT entre l'inclusion et la semaine 12 a été de $-36,0 \pm 14,5$ % dans le groupe dégarélix versus $-35,3 \pm 16,7$ % dans le groupe goséréline + bicalutamide (population FAS) et de $-36,2 \pm 14,5$ % versus $-35,4 \pm 16,9$ %, dans la population PP.

La différence ajustée entre les groupes de traitement a été de $-0,3$ % ($IC_{95\%} = [-4,74\% ; 4,14\%]$) pour la population FAS. Des résultats similaires ont été observés pour la population PP (différence ajustée de $-0,27$ %, $IC_{95\%} = [-5,05\% ; 4,52\%]$).

Les limites supérieures de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % pour les différences moyennes ajustées étaient donc inférieures à la marge de non-infériorité de 10 %, et la non-infériorité a été considérée comme établie.

► Autres critères de jugement exploratoires, sans gestion de la multiplicité des analyses : taux de testostérone et de PSA

Le taux médian de testostérone chez les patients du groupe dégarélix a été de 0,05 ng/ml aux semaines 4, 8 et 12. Dans le groupe goséréline, ce taux a été de 0,17, 0,05 et 0,05 ng/ml aux semaines 4, 8 et 12 respectivement.

Les variations du taux de PSA par rapport à l'inclusion ont été de 71,6 ; 84,8 et 89,2 % aux semaines 4, 8 et 12, respectivement, dans le groupe dégarélix et de 72,2 ; 93,1 et 93,0 % dans le groupe goséréline + bicalutamide.

7.1.2.2 Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée avec la spécialité FIRMAGON (dégarélix) pour évaluer son efficacité et sa tolérance en association à la radiothérapie chez les patients ayant un cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou un cancer localisé à haut risque.

Les données étayant l'indication de cancer de la prostate localement avancé ou localisé à haut risque sont fondées sur des données portant sur l'association de la radiothérapie et **d'analogues de la GnRH**. Depuis la publication de l'étude BOLLA et *al.* en 2002²⁷ ayant démontré un gain en survie globale de l'association goséréline + radiothérapie versus radiothérapie seule, les recommandations ont intégré la suppression androgénique par analogue GnRH dans la stratégie de traitement du cancer de prostate localement avancé ou à haut risque, en association à la radiothérapie. De ce fait, les autres analogues n'ont pas développé d'études spécifiques dans cette indication.

07.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été analysée dans l'étude de Mason et *al.* 2013¹⁵ à l'aide du score IPSS (*International Prostate Symptom Score*)²⁸ et le questionnaire d'évaluation de la qualité de vie liée aux symptômes urinaires. Ces critères d'évaluation de la qualité de vie étaient exploratoires.

07.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Résultats de tolérance issues de l'étude Mason et *al.* (2013)¹⁵

Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 87 % et 83 % des patients du groupe dégarélix et goséréline + bicalutamide, respectivement. Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 78 % du groupe dégarélix versus 73 % du groupe goséréline + bicalutamide.

La majorité de ces EI a été des bouffées de chaleur (60 % versus 63 %) ou des réactions au site d'injection (douleur : 33 % versus 2 %, érythème : 25 % versus 0).

Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 7 patients (4%) du groupe dégarélix et aucun EIG n'a été rapporté dans le groupe goséréline + bicalutamide. Deux patients (1 %) du groupe dégarélix ont arrêté le traitement après la survenue d'EI (augmentation des enzymes hépatiques, cancer gastrique). Aucun arrêt de traitement après la survenue d'un EI n'a été rapporté dans le groupe goséréline + bicalutamide.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

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

Dans la version PGR du 22 juin 2020 (version 18.0), tous les risques importants identifiés et les risques importants potentiels ont été supprimés.

²⁷ Bolla M, et *al.* Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002 Jul 13;360(9327):103-6.

²⁸ Questionnaire composé de sept questions établies par l'OMS, que le patient peut remplir lui-même afin d'évaluer les manifestations anormales liées à la prostate. <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/S/score-IPSS> [consulté le 04/03/2022]

7.3.3 Données issues des PSUR

Les nouvelles données de tolérance reposent également sur le PSUR couvrant la période du 18 février 2019 au 17 février 2021 (PSUR n°15 et 16). L'exposition cumulée à FIRMAGON (dégarélix) depuis sa mise sur le marché est de 711 483 patients.

Au total, 16 965 effets indésirables dont 2 813 graves ont été rapportés au cours de la période du 18 février 2019 au 17 février 2020, et 18 476 effets indésirables dont 3 052 graves ont été rapportés au cours de la période du 18 février 2020 au 17 février 2021.

Aucun nouveau signal particulier de tolérance n'a été identifié.

7.3.4 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation de la Commission de la Transparence, des modifications de RCP ont été effectuées dans la rubrique 4.8 : de rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés.

07.4 Résumé & discussion

Dans l'extension d'indication en traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients ayant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé, les données d'efficacité et de tolérance de FIRMAGON (dégarélix) repose principalement sur l'étude de Mason et al. (2013), ayant étudié la non-infériorité de dégarélix par rapport à goséréline + bicaltamide en néoadjuvant, en termes de réduction du volume prostatique (VPT), à 12 semaines de traitement, chez des patients ayant un cancer de la prostate à risque intermédiaire ou à haut risque.

Dans l'extension d'indication en traitement adjuvant à une radiothérapie dans le cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé, aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée avec la spécialité FIRMAGON (dégarélix) pour évaluer son efficacité et sa tolérance en association à la radiothérapie chez les patients ayant un cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou un cancer localisé à haut risque. Les données étayant l'indication de cancer de la prostate localement avancé ou localisé à haut risque sont celles portant sur l'association de la radiothérapie et **d'analogues de la GnRH**. Depuis la publication de l'étude BOLLA et al. (2002)²⁷ ayant démontré un gain en survie globale de l'association goséréline + radiothérapie versus radiothérapie seule, les recommandations ont intégré la suppression androgénique par analogue GnRH dans la stratégie de traitement du cancer de prostate localement avancé ou à haut risque, en association à la radiothérapie. De ce fait, les autres analogues n'ont pas développé d'études spécifiques dans cette indication.

► Efficacité

- **En traitement néoadjuvant à une radiothérapie**

Etude de Mason et al. (2013)

Cette étude a démontré la non-infériorité de dégarélix en néoadjuvant par rapport à l'association goséréline + bicalutamide en termes de variation moyenne du VPT entre l'inclusion et la semaine 12 qui a été de $-36,2 \pm 14,5$ % dans le groupe dégarélix versus $-35,4 \pm 16,9$ % dans le groupe goséréline + bicalutamide (population PP).

La différence ajustée entre les groupes de traitement a été de $-0,27$ % (IC₉₅ % = $[-5,05$ % ; $4,52$ %]) (population PP).

► Tolérance

Dans l'étude de Mason et al. (2013)¹⁵, des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 87 % et 83 % des patients du groupe dégarélix et goséréline + bicalutamide, respectivement. Les EI liés au traitement ont été rapportés chez 78 % du groupe dégarélix versus 73 % du groupe goséréline + bicalutamide.

La majorité de ces EI a été des bouffées de chaleur (60 % versus 63 %) ou des réactions au site d'injection (douleur : 33 % versus 2 %, érythème : 25 % versus 0).

Des EI graves (EIG) ont été rapportés chez 7 patients (4%) du groupe dégarélix et aucun EIG n'a été rapporté dans le groupe goséréline + bicalutamide. Deux patients (1 %) du groupe dégarélix ont arrêté le traitement après la survenue d'EI (augmentation des enzymes hépatiques, cancer gastrique). Aucun arrêt de traitement après la survenue d'un EI n'a été rapporté dans le groupe goséréline + bicalutamide.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

Discussion

Dans le cadre du traitement néoadjuvant, la non-infériorité de dégarélix a été démontrée par rapport à l'association goséréline + bicalutamide en termes de variation moyenne du volume prostatique total entre l'inclusion et la semaine 12 [étude de Mason et *al.* (2013)].

Cependant, aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée avec la spécialité FIRMAGON (dégarélix) pour évaluer son efficacité et sa tolérance en association à la radiothérapie chez les patients ayant un cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou un cancer localisé à haut risque. Les résultats d'une étude européenne académique de phase III (EORTC 1414 ou PEGASUS), sont attendus par l'EMA pour confirmer l'efficacité et la tolérance à long terme de FIRMAGON (dégarélix) en adjuvant, chez les patients ayant un cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé (résultats disponibles en 2028).

Le profil de tolérance de FIRMAGON (dégarélix) utilisé en néoadjuvant a été marqué par la survenue de bouffées de chaleur et de réactions au site d'injection. L'incidence de ces EI a été plus élevée dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) par rapport au groupe goséréline + bicalutamide.

Considérant les données d'efficacité et de tolérance un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie n'est pas attendu.

En conséquence, FIRMAGON (dégarélix) n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin médical partiellement couvert identifié dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé.

Aucune donnée n'est disponible sur un éventuel impact sur l'organisation des soins.

07.5 Programme d'études

7.5.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude Française AFU - GETUG22	Etude de phase II randomisée multicentrique comparant l'efficacité d'une hormonothérapie courte concomitante à une radiothérapie versus une radiothérapie exclusive dans le traitement de rattrapage de patients présentant un PSA détectable après prostatectomie totale (125 patients inclus).	Fin 2022
Etude Française DUO – PASS	Etude observationnelle nationale portant sur la prise en charge globale et le suivi transversal de patients atteints d'un cancer de la prostate traités par Firmagon (136 patients inclus)	Fin 2021
Etude Européenne académique EORTC 1414 (PEGASUS)	Essai randomisé de phase IIIb comparant l'irradiation associée à un traitement par privation androgénique à long terme par un antagoniste de la GnRH versus un agoniste de la GnRH associé à un traitement de protection de l'élévation momentanée du taux de testostérone chez des patients présentant un risque très élevé de cancer de la prostate localisé ou localement avancé. Une étude conjointe des groupes ROG et GUCG de l'EORTC (objectif 900 patients)	2028

7.5.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations actuelles^{8,9,10,11} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) ou localisé à haut risque préconisent :

- au stade localisé à haut risque ou localement avancé : une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant⁹ pendant 2 à 3 ans^{8,10,11} (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée⁹ pendant 4 à 6 mois⁸).

A noter l'évolution récente de la stratégie thérapeutique avec notamment depuis 2019, l'intégration des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique (ADT) chez les patients avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC) : apalutamide (ERLEADA)¹², enzalutamide (XTANDI)¹³ ou darolutamide (NUBEQA)¹⁴, chez les patients à haut risque (temps de doublement du PSA \leq 10 mois).

- au stade métastatique :
 - o Chez les patients hormonosensibles (mHSPC), il convient d'utiliser l'ADT en association aux antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération [apalutamide (ERLEADA)] ou l'enzalutamide (XTANDI) ou l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA)] en association avec la prednisone ou la prednisolone chez les patients à haut risque nouvellement diagnostiqué, ou encore au docétaxel chez les patients éligibles à la chimiothérapie et qui ne peuvent pas recevoir les traitements précédents. Une radiothérapie externe peut éventuellement être utilisée pour les tumeurs de faible volume.
 - o Chez les patients résistants à la castration (mCRPC), il convient de maintenir la castration et de proposer une chimiothérapie (docétaxel, cabazitaxel chez les patients précédemment traités par docétaxel) ou une hormonothérapie de seconde génération : acétate d'abiratérone (ZYTIGA), enzalutamide (XTANDI). A noter que le radium 223 (XOFIGO) a une AMM uniquement en cas de métastases osseuses après deux lignes de traitements antérieurs.

L'hormonothérapie de déprivation androgénique en néoadjuvant ou en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localement avancées ou localisé à haut risque, ainsi qu'aux stades métastatiques comporte deux classes de traitements, un antagoniste de la GnRH, FIRMAGON (dégarelix), et les agonistes de la GnRH (groséreline, triptoréline, leuproréline). En cas de traitement par un agoniste de la GnRH seul, une hypertestostéronémie transitoire (effet flare up) peut être observée. Cet effet n'est pas retrouvé avec le dégarélix. Un anti-androgène de 1^{ère} génération (bicalutamide, nilutamide, flutamide) était généralement associé à l'agoniste de la GnRH sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie. Depuis l'arrivée des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique et l'évolution de la stratégie thérapeutique, l'usage des anti-androgènes de 1^{ère} génération est limité (uniquement dans le cadre d'un blocage androgénique complet).

Place de FIRMAGON (dégarelix) dans la stratégie thérapeutique :

FIRMAGON (dégarelix) est une alternative aux agonistes de la GnRH comme traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant aux stades localisé à haut risque et localement avancé en traitement néoadjuvant à la radiothérapie ou en association à la radiothérapie. A ce jour, la durée préconisée d'une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant est de 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie

- ▶ Le cancer de la prostate est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ FIRMAGON (dégarélix) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités FIRMAGON (dégarélix) est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (les analogues GnRH).
- ▶ Ces spécialités, en association avec la radiothérapie, sont un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les analogues GnRH,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte-tenu de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité par rapport aux analogues GnRH, et sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

FIRMAGON (dégarélix) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIRMAGON (dégarélix) est important dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie.

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 le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association avec une radiothérapie et aux posologies de l'AMM.

9.1.2 Traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé

- ▶ Le cancer de la prostate est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▶ FIRMAGON (dégarélix) est un médicament à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités FIRMAGON (dégarélix) est important.

- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence,
- du besoin médical partiellement couvert par les analogues GnRH,
- de l'absence de réponse supplémentaire au besoin identifié compte-tenu de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité par rapport aux analogues GnRH, et sur la qualité de vie,
- de l'absence de donnée sur un éventuel impact sur l'organisation des soins,

FIRMAGON (dégarélix) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIRMAGON (dégarélix) est important dans le traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé.

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 le traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte-tenu de :

- la démonstration de non-infériorité de dégarélix en néoadjuvant par rapport à l'association goséréline + bicalutamide en termes de variation moyenne du volume prostatique total entre l'inclusion et la semaine 12 dans une étude randomisée en ouvert,
- l'absence d'étude clinique ayant spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance de FIRMAGON (dégarélix) en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé,
- du profil de tolérance jugé acceptable,

la Commission considère que FIRMAGON (dégarélix) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant localisé à haut risque ou localement avancé, en néoadjuvant à une radiothérapie ou en association avec la radiothérapie.

09.3 Population cible

La population cible de FIRMAGON (dégarélix) dans cette extension d'indication correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant localisé à haut risque et localement avancé.

Les dernières données disponibles indiquent une incidence de 50 400 nouveaux cas de cancer de prostate en 2018³.

De plus, selon les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS)²⁹ sur le cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 85 % pour les stades localisés (n=42 840) ;
- 3 % pour les stades localement avancés (n=1512) ;
- 10 % pour les stades métastatiques (n=5 040).

Parmi les patients au stade localisé, 15 % sont diagnostiqués au stade localisé à haut risque³⁰ (stades T2c-T3a) soit 6 426 patients.

Au total, la population cible de FIRMAGON (dégarélix) est donc de :

- 1 512 patients pour les stades localement avancés du cancer de la prostate.
- 6 426 pour les stades localisés à haut risque du cancer de la prostate.

Sur ces bases, la population cible de FIRMAGON (dégarélix) dans ces deux extensions d'indication est estimée à environ 7 940 patients par an.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁹ Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. 2 avril 2009. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r08-318/r08-3181.pdf> [consulté le 10/03/2022]

³⁰ Rozet F, Hennequin C, Fromont G, Mongiat-Artus P *et al.* Cancer de la prostate à haut risque de progression. Progrès en urologie. 2011 ;21,901-908.

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 22/12/2021 Date d'examen : 06/04/2022 Date d'adoption : 20/04/2022
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	FIRMAGON 80 mg, poudre et solvant pour solution injectable 1 flacon en verre 1 seringue préremplie en verre de 4,2 mL avec adaptateur pour flacon avec 1 aiguille (CIP : 34009 394 326 8 7) FIRMAGON 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable 2 flacons en verre 2 seringues préremplies en verre de 3 mL avec 2 adaptateurs pour flacon avec 2 aiguilles (CIP : 34009 394 327 4 8)
Demandeur	FERRING
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 17/02/2009 (procédure centralisée) Renouvellement de l'AMM : 13/11/2013 Extension d'indication : 19/10/2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Code ATC	L02BX02

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire