

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

relugolix

ORGOVYX 120 mg,

comprimé pelliculé

Première évaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 26 avril 2023

- Cancer de la prostate avancé hormonodépendant
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans le « traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant »

| | |
|---|---|
| Place dans la stratégie thérapeutique | ORGOVYX (relugolix) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement de première intention du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé comme les autres spécialités d'agonistes et d'antagoniste de la GnRH déjà disponibles. |
| Service médical rendu (SMR) | IMPORTANT |
| Intérêt de santé publique (ISP) | Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Amélioration du Service médical rendu (ASMR) | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration d'une non-infériorité du relugolix par rapport à la leupro-réline ; - sur un critère de jugement acceptable qu'est l'obtention et le maintien d'une suppression androgénique ; - dans un contexte expérimental favorable à l'observance du traitement ; - du profil de tolérance jugé acceptable <i>versus</i> les comparateurs cliniquement pertinents ; <p>et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le caractère ouvert de l'étude HERO entraînant un biais d'évaluation et de suivi, alors que le double-aveugle était faisable ; - l'inclusion d'une population hétérogène avec notamment plus d'un tiers des patients inclus ne correspondant pas au périmètre de l'AMM (28,0% de forme localisée et 9,8% non classable) à savoir le cancer de la prostate |

hormonodépendant avancé regroupant les stades métastatique et localement avancé ;

- l'absence d'analyse d'efficacité réalisée dans la sous-population de l'étude correspondant à l'AMM, à savoir les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant au stade avancé ;
- le profil des patients atteints d'une forme métastatique inclus dans l'étude HERO qui ne correspond pas à ceux en pratique clinique actuelle qui bénéficient d'emblée de l'association d'un agoniste ou d'un antagoniste de la GnRH (suppression androgénique) à une hormonothérapie de deuxième génération (seul l'enzalutamide pouvait être ajouté en cours d'étude en cas de progression de PSA) ;

la Commission considère que ORGOVYX (relugolix) 120 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

| | |
|--------------------------------------|---|
| Population cible | La population cible est estimée à 15 000 patients par an . |
| Demande de données | Sans objet |
| Recommandations particulières | Sans objet |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 5 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée | 5 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 6 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 9 |
| 3. Synthèse des données | 9 |
| 3.1 Données disponibles | 9 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité | 9 |
| 3.2.1 Etude HERO | 9 |
| 3.3 Profil de tolérance | 14 |
| 3.4 Données d'utilisation | 15 |
| 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins | 15 |
| 3.6 Programme d'études | 15 |
| 4. Discussion | 15 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 17 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique | 17 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents | 17 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 17 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 18 |
| 5.5 Population cible | 18 |
| 5.6 Autres recommandations de la Commission | 19 |
| 6. Annexe | 19 |

1. Contexte

| | |
|--|---|
| Cadre procédural de l'avis | Inscription |
| DCI (code ATC) | relugolix (L02BX04) |
| Présentation concernée* | ORGOVYX 120 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon de 30 comprimés pelliculés (CIP : 34009 302 583 3 0) |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP) |
| Laboratoire | ACCORD HEALTHCARE FRANCE SAS |
| Indication concernée par l'évaluation | Indication de l'AMM : « traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant. » |
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 29/04/2022 |
| Conditions et statuts | Conditions de prescription et de délivrance Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription initiale réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Renouvellement non restreint. |
| Posologie dans l'indication évaluée | Le traitement par ORGOVYX (relugolix) doit être instauré à une dose de charge de 360 mg (trois comprimés) le premier jour et poursuivi à une dose de 120 mg (un comprimé) en une prise par jour à peu près à la même heure chaque jour Pour plus de précision, se référer au RCP. |
| Classe pharmacothérapeutique | Antagoniste non peptidique des récepteurs de la GnRH. |
| Mécanisme d'action | Relugolix se lie de manière compétitive aux récepteurs de la GnRH situés dans l'antéhypophyse, empêchant ainsi la liaison de la GnRH native et la transmission du signal de sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Il en résulte une diminution de la production de testostérone par les testicules. Chez l'homme, les concentrations de FSH et de LH diminuent rapidement après l'instauration du traitement par relugolix et les concentrations de testostérone chutent pour atteindre des valeurs inférieures aux concentrations physiologiques (seuil de castration). Contrairement aux agonistes de la GnRH, les antagonistes de la GnRH n'induisent pas de pic de LH et FSH, responsable du pic de testostérone/d'une stimulation de la tumeur et d'une possible exacerbation des symptômes (effet « flare up »), après l'initiation du traitement. Après l'arrêt du traitement, les concentrations des hormones hypophysaires et gonadiques retrouvent des valeurs physiologiques. |
| Information au niveau international* | Pour l'Europe : évaluation de la prise en charge en cours Pour les Etats-Unis : libellé d'AMM suivant « treatment of adult patients with advanced prostate cancer » |
| Evaluation par la Commission | – Calendrier d'évaluation • Date d'examen : 8 mars 2023. |

- Date d'adoption : 22 mars 2023.
- Date d'audition du laboratoire : 26 avril 2023.
- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non
- Expertise externe : Non

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

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie et épidémiologie

Le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme, avec une incidence estimée à 50 400 cas par an en 2018. Il représente 25 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. Il se situe au 3^e rang des décès par cancer chez l'homme bien que sa mortalité connaisse une diminution depuis quelques années¹.

L'histologie de la tumeur prostatique peut être différenciée en une forme prédominante, les adénocarcinomes, et d'autres 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)³. A noter que pour chaque stade le cancer peut être sensible ou résistant à la castration chimique². Le pronostic et la stratégie thérapeutique dépendent du stade du cancer (localisé, localement avancé ou métastatique)³.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les tumeurs localement avancées (classification TNM T3-T4 N0 M0, score de Gleason > 7 et/ou un taux de *Prostate Specific Antigen* [PSA] initial > 20 ng) représentent 20 à 25 % des nouveaux diagnostics^{7,8}. Elles peuvent présenter 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 cancer. Les taux de survie globale en cas de maladie localisée sont très élevés, mais ces taux diminuent considérablement en cas de maladie avancée et métastatique, avec un taux de survie à 5 ans allant de 26 % à 30 %⁴.

¹ INCA. Epidémiologie des cancers. Disponible sur : <http://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 21/02/2023]

² 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.

³ AFU. Formation AFU : Chapitre 16 tumeur de la prostate. Disponible sur : <http://www.urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/tumeurs-de-la-prostate.html> [consulté le 21/02/2023]

⁴ EMA. EPAR ORGOVYX. 24 February 2022. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/orgovyx-epar-public-assessment-report_en.pdf [consulté le 21/02/2023]

2.2 Prise en charge actuelle

Les recommandations actuelles^{5,6,7,8} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) préconisent :

→ Cancer de la prostate au stade localement avancé (T3-T4)

Une hormonothérapie de suppression androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant⁶ pendant 2 à 3 ans^{5,7,8} (une utilisation en néoadjuvant à une radiothérapie peut également être envisagée⁶ pendant 4 à 6 mois⁵).

Depuis 2019, la stratégie thérapeutique a intégré 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)⁹, enzalutamide (XTANDI)¹⁰ ou darolutamide (NUBEQA)¹¹, chez les patients à haut risque (temps de doublement du PSA ≤ 10 mois).

→ Cancer de la prostate métastatique

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 à 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.

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.

⁵ Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(9):1119-1134.

⁶ National Comprehensive Cancer Network®. NCCN guidelines prostate cancer version 1. 2023. Disponible sur : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [consulté le 21/02/2023]

⁷ Ploussard G, Roubaud G, Barret E, et al. French AFU Cancer Committee Guidelines - Update 2022-2024: prostate cancer - Management of metastatic disease and castration resistance. *Prog Urol.* 2022;32(15):1373-1419.

⁸ European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer 2022. Disponible sur : <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment> [consulté le 21/02/2023]

⁹ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour ERLEADA.

¹⁰ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour XTANDI.

¹¹ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 23/09/2020 pour NUBEQA.

→ Traitements médicamenteux

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication de l'AMM | Date de l'avis | SMR | ASMR |
|---|---|----------------|-----------|--------------------------------|
| Agonistes de la GnRH | | | | |
| DECAPEPTYL LP 3 et 11,25 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i> | Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie. | 25/07/2018 | Important | ASMR V dans la prise en charge |
| DECAPEPTYL LP 22,5 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i> | Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique. Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie. | 25/07/2018 | Important | ASMR V dans la prise en charge |
| ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg (acétate de leuproréline) <i>Astellas Pharma</i> | 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) | 29/06/2016 | Important | Sans objet |
| ENANTONE LP 3,75 mg et 11,25 mg (leuproréline) <i>Takeda</i> | 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). | 05/12/2018 | Important | Sans objet |
| ENANTONE LP 30 mg (leuproréline) <i>Takeda</i> | 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 | Important | Sans objet |
| GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) | Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique. | 01/07/2015 | Important | Sans objet |

| | | | | |
|---|---|------------|-----------|--|
| <i>Ferring</i> | | | | |
| LEPTOPROL 5 mg (acétate de leuproréline) <i>Sandoz</i> | 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 dans la prise en charge |
| ZEULIDE 3,75 mg et 22,5 mg (acétate de leuproréline) | Traitement palliatif du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. | 05/01/2022 | Important | ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de leuproréline aux mêmes dosages |
| ZOLADEX 3,6 et 10,8 mg (acétate de goséréline) <i>AstraZeneca</i> | 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). | 07/09/2016 | Important | Sans objet |

Antagonistes de la GnRH

| | | | | |
|---|--|------------|-----------|--------------------------------|
| FIRMAGON 80 et 120 mg (degarelix) <i>Ferring S.A.S.</i> | Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant, chez l'homme adulte. 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. | 20/04/2022 | Important | ASMR V dans la prise en charge |
|---|--|------------|-----------|--------------------------------|

A noter, qu'en pratique une administration concomitante des antagonistes aux récepteurs androgéniques est associée aux analogues de la GnRH durant le premier mois afin de prévenir le « *flare-up* ».

➔ Traitements non-médicamenteux

Castration chirurgicale dans de rares cas.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de ORGOVYX (relugolix) repose sur :

- une étude de phase II (C27003), randomisée (ratio 3:2), en ouvert, ayant étudié l'efficacité et la tolérance du relugolix, le bras degarelix étant un témoin actif, chez 103 patients atteints d'un cancer de la prostate localisé, à risque intermédiaire. Elle ne sera pas présentée du fait qu'elle ne concerne pas l'indication évaluée (cancer de la prostate localisé, alors que l'AMM vise le cancer de la prostate avancé) ;
- une étude de phase III (HERO) de non-infériorité, randomisée (2:1), en ouvert, ayant comparé relugolix à la leuproréline chez des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude HERO

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase 3, randomisée, en ouvert, dont l'objectif principal est de démontrer la non-infériorité de relugolix par rapport à la leuproréline en termes de proportion de castration médicale (définie comme l'obtention et le maintien d'une diminution de la testostéronémie à des taux de castration (< 50 ng/dL) au jour 29 et jusqu'à la semaine 48 de traitement).

L'étude comprenait une période de sélection de 28 jours, puis une période de traitement de 48 semaines, et enfin une période de suivi de 30 jours. La randomisation était stratifiée sur la région géographique, l'âge, et la maladie métastatique.

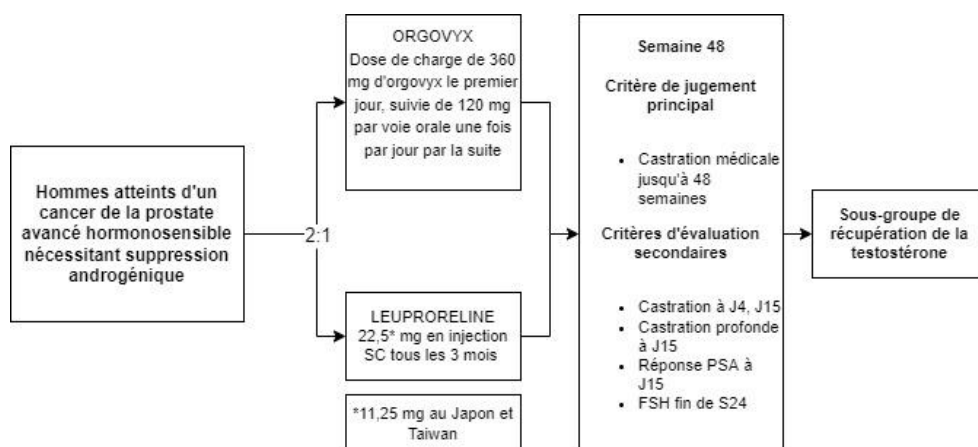


Figure 1 - Schéma de l'étude HERO

Le premier patient a été inclus le 18 avril 2017.

Pour être inclus, les patients devaient notamment remplir les critères d'inclusion suivants :

- éligible à une thérapie de suppression androgénique dans le cadre de la prise en charge du cancer avancé de la prostate sensible aux androgènes, avec l'une des manifestations cliniques suivantes de l'état de la maladie :
 - preuve de rechute biochimique (PSA) ou clinique après une intervention primaire locale avec intention curative, telle que la chirurgie, la radiothérapie, la cryothérapie ou les ultrasons à haute fréquence, et non éligible à une chirurgie de rattrapage ; ou
 - maladie métastatique sensible aux androgènes nouvellement diagnostiqués ; ou
 - maladie localement avancée peu susceptible d'être guérie par une intervention primaire locale par chirurgie ou radiothérapie avec intention curative.

L'analyse principale a été réalisée en date du 10 décembre 2019, et devait être réalisée, d'après le plan statistique de l'étude, lorsque 915 patients avaient été randomisés et évalués à la semaine 48, que la période de suivi de 30 jours ait été réalisée ou non.

L'analyse finale a été réalisée en date du 23 septembre 2020, et devait être réalisée, d'après le plan statistique de l'étude, lorsque 390 patients avec une maladie métastatique avaient été randomisés, évalués à la semaine 48, que la période de suivi de 30 jours ait été réalisée ou non.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- **Groupe relugolix** : relugolix, 360 mg, par voie orale le jour 1 (dose de charge de 360 mg),
- **Groupe leuproréline** : leuproréline, 22,5 mg, par injection sous-cutanée toutes les 12 semaines pendant 48 semaines (la dernière injection a eu lieu 12 semaines avant la fin de la période de traitement)

L'administration concomitante d'un anti androgène (bicalutamide, flutamide ou nilutamide) était autorisée pendant les 4 premières semaines ou plus si celui-ci était nécessaire pour initier la prise en charge.

En cours d'étude, les patients dont la maladie a progressé pouvaient recevoir une radiothérapie selon la prescription de l'investigateur. Dans le cas d'une augmentation du PSA, les patients pouvaient également recevoir de l'enzalutamide après confirmation de la progression du PSA. En cas de nécessité d'une chimiothérapie, l'avis était demandé à la personne en charge du monitoring de l'étude.

Critères de jugements

Le critère de jugement principal était la **proportion de castration médicale** définie comme l'obtention et le maintien d'une diminution de la testostéronémie à des taux de castration (< 50 ng/dL) au jour 29 et jusqu'à la semaine 48 de traitement.

L'analyse de ce critère était réalisée en deux temps :

- D'abord, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) de la probabilité cumulée de castration médicale devait être $\geq 90\%$;
- Si cette condition était remplie, la **non-infériorité** avec le groupe leuproréline était testée ; la limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence de la probabilité cumulée de castration médicale entre les deux groupes de traitement devait être supérieure ou égale à la marge de non-infériorité de -10% pour que ce critère soit atteint.

Lorsque le résultat du critère de jugement principal était statistiquement significatif, les critères secondaires clés hiérarchisés avec contrôle du risque alpha étaient testés dans l'ordre indiqué ci-dessous :

1. Probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie < 50 ng/dL avant la dose du jour 4 ;
2. Probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie < 50 ng/dL avant la dose du jour 15 ;
3. Proportion de patients présentant une diminution du PSA au jour 15 suivie d'une confirmation au jour 29 ;
4. Taux de castration profonde, définie comme la probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie < 20 ng/dL avant la dose du jour 15 ;
5. Taux de FSH au jour 1 de la semaine 25 ;
6. Survie sans résistance à la castration pendant le traitement de 48 semaines chez les patients présentant un cancer de la prostate au stade métastatique¹² ;
7. Survie sans résistance à la castration pendant le traitement de 48 semaines chez les patients présentant un cancer de la prostate avec ou sans métastase¹².

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement, dont ceux concernant la qualité de vie, sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Pour l'analyse principale (10/12/2019), les populations d'analyse ont été les suivantes :

- **population en intention de traiter modifiée (ITTm)** : définie comme l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de l'un des traitements de l'étude ; toutes les analyses ont été effectuées dans la population ITTm par groupe de traitement tel qu'attribué par la randomisation (et non pas par traitement effectivement administré).
- **population d'analyse per protocole (PP)** définie comme étant les patients de la population ITTm ne présentant pas de déviations majeures au protocole. Cette population a été utilisée pour les analyses de sensibilité du critère de jugement principal.

Population de l'étude (analyse principale)

Au total, la population ITTm était constituée de :

- 622 patients dans le groupe relugolix ;
- 308 patients dans le groupe leuproréline.

Au départ, 1 327 patients ont été sélectionnés, mais finalement exclus avant la randomisation majoritairement à cause d'un critère de non inclusion (61,8% des cas). Respectivement 563 (90,2%) et 276 (9,0%) ont terminé les 48 semaines de traitement dans les groupes relugolix et leuproréline (cf. figure 2).

¹² Si la significativité statistique était atteinte pour les cinq premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés dans l'analyse principale, la survie sans résistance à la castration était testée dans l'analyse finale.

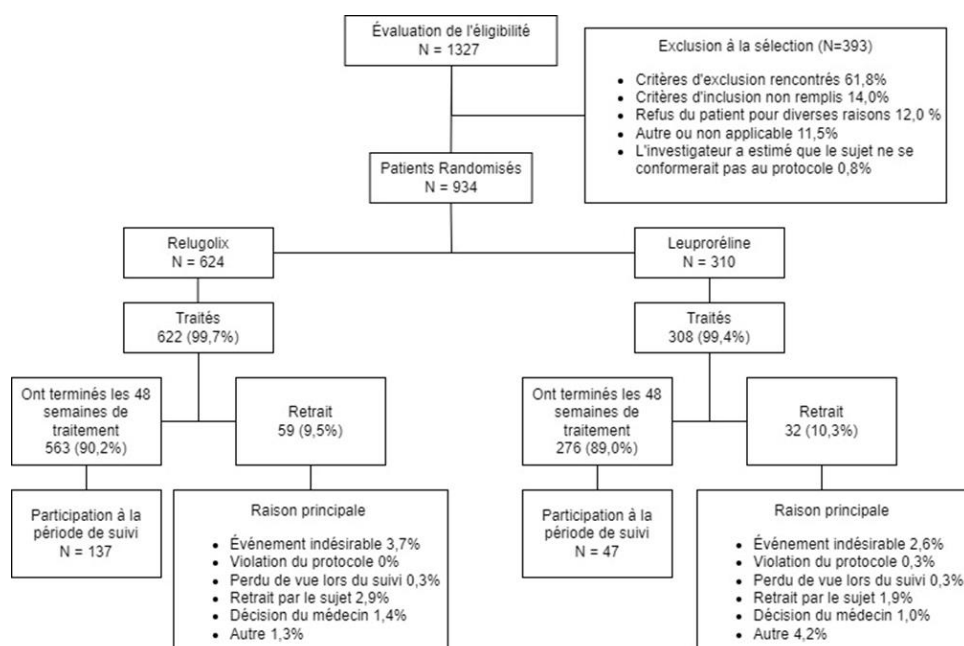


Figure 2 - Disposition des patients de l'étude HERO (analyse principale de l'étude HERO)

Il est à noter que la population *per protocole* était composée de 578 patients du groupe relugolix, et 286 patients du groupe leuproréline. **Au total, 204 patients ont rapporté une déviation majeure au protocole, soit 21,9% de l'effectif total de la population ITTm** ; la raison principale était une erreur dans la randomisation et stratification (respectivement 38 et 21 patients, soit 59 patients au total [6,3%]), puis la prise d'un médicament concomitant non autorisé (respectivement 34 et 19 patients soit 53 patients au total [5,7%]).

Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 2 - Principales caractéristiques des patients à l'inclusion dans l'étude HERO (population ITTm - analyse principale)

| | Relugolix (N = 622) | Leuproréline (N = 308) | Total (N = 930) |
|---|------------------------|---------------------------|--------------------|
| Âge (années) | | | |
| Moyenne (écart-type) | 71,2 (7,75) | 71,0 (8,03) | 71,1 (7,84) |
| Min-Max | 48-91 | 47-97 | 47-97 |
| Stade de la maladie à l'inclusion dans l'étude | | | |
| Métastatique | 198 (31,8%) | 97 (31,5%) | 295 (31,7%) |
| Localement avancé | 189 (30,4%) | 95 (30,8%) | 284 (30,5%) |
| Localisée | 178 (28,6%) | 82 (26,6%) | 260 (28,0%) |
| Non classable | 57 (9,2%) | 34 (11,0%) | 91 (9,8%) |
| Présentation de l'état clinique de la maladie | | | |
| Preuve de rechute biochimique (PSA) ou clinique après une intervention primaire locale à visée curative | 309 (49,7%) | 158 (51,3%) | 467 (50,2%) |
| Maladie métastatique récemment diagnostiquée sensible aux androgènes | 141 (22,7%) | 70 (22,7%) | 211 (22,7%) |

| | | | |
|--|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Maladie localisée avancée ne convenant pas à une intervention chirurgicale primaire à visée curative | 172 (27,7%) | 80 (26,0%) | 252 (27,1%) |
| Score de Gleason | | | |
| 2-4 | 0 | 1 (0,3%) | 1 (0,1%) |
| 5-6 | 98 (15,8%) | 46 (14,9%) | 144 (15,5%) |
| 7 | 237 (38,1%) | 122 (39,6%) | 359 (38,6%) |
| 8-10 | 267 (42,9%) | 134 (43,5%) | 401 (43,1%) |
| Manquant | 20 (3,2%) | 5 (1,6%) | 25 (2,7%) |
| Antécédent de traitement par une thérapie par suppression androgénique | | | |
| Oui | 81 (13,0%) | 30 (9,7%) | 111 (11,9%) |
| Non | 541 (87,0%) | 278 (90,3%) | 819 (88,1%) |
| Antécédent de radiothérapie | | | |
| Oui | 190 (30,5%) | 92 (29,9%) | 282 (30,3%) |
| Non | 432 (69,5%) | 216 (70,1%) | 648 (69,7%) |
| PSA (ng/mL) | | | |
| Moyenne (écart-type) | 104,150 (415,9588) | 68,553 (244,0362) | 92,360 (368,2655) |
| Médiane | 11,685 | 9,430 | 10,840 |

Il est à noter que parmi les 260 patients ayant une maladie localisée, 200 (76,9%) avaient une atteinte à l'inclusion considérée comme étant à risque intermédiaire ou élevé.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les résultats obtenus sur le critère de jugement principal (analyse principale réalisée dans la population ITTm, analyse de sensibilité réalisée dans la population *per protocole*) sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 - Résultats sur le critère de jugement principal - étude HERO

| Critère de jugement principal (population ITTm) | Relugolix (N = 622) | Leuproréline (N = 308) |
|--|--------------------------|---------------------------|
| Taux de castration médicale (obtention et maintien du J29 au J337 soit après 48 semaines de traitement) (IC95%) | 96,7 % (94,4 ; 97,9%) | 88,8 % (84,6 ; 91,8%) |
| Différence entre les deux groupes (IC95%) | 7,9% (4,1 ; 11,8%) | |
| Critère de jugement principal (population <i>per protocole</i>) – analyse de sensibilité | Relugolix (N = 578) | Leuproréline (N = 286) |
| Taux de castration médicale (obtention et maintien du J29 au J337 soit après 48 semaines de traitement) (IC95%) | 96,5 % (94,5 ; 97,7%) | 89,7 % (85,4 ; 92,7%) |
| Différence entre les deux groupes (IC95%) | 6,8% (2,9 ; 10,7%) | |

La première hypothèse est vérifiée avec la borne inférieure de l'IC_{95%} de la probabilité cumulée de castration médicale $\geq 90\%$ dans le groupe relugolix.

Dans la population *per protocole*, la limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence étant de 2,9% (inférieure à la limite fixée au protocole de 10%). De ce fait, l'analyse montre une non-infériorité de relugolix par rapport à la leuproréline sur ce critère.

De plus, la limite inférieure de cette différence étant positive, une conclusion en termes de supériorité de relugolix par rapport à la leuproréline sur ce critère peut être posée.

Résultats sur les critères de jugement secondaires (population ITTm)

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés 1 à 5 montrent une différence significative en faveur du relugolix par rapport à la leuproréline, indiquant que la castration est obtenue plus rapidement avec le relugolix (cf. Annexe). On ne dispose pas de données de comparaison sur ce critère au-delà d'un mois.

Aucune différence n'a été démontrée sur les critères cliniques 6 et 7.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude HERO dans des analyses exploratoires à l'aide des questionnaires EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimension 5-Level Scale*), et EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) avec le module spécifique sur le cancer de la prostate. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, et de l'étude réalisée en ouvert, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

L'évaluation de la tolérance a porté sur la population des patients randomisés dans l'étude HERO, et ayant reçu au moins une dose traitement, soit 1074 patients : 717 patients dans le groupe relugolix et 357 dans le groupe leuproréline. Les données présentées sont celles recueillies dans l'analyse finale (23/09/2020). La durée médiane de traitement était de 48 semaines.

La fréquence des événements indésirables (EI) de grades ≥ 3 et des EI de grades ≥ 3 reliés au traitement étaient similaires dans les groupes relugolix et leuproréline (19,0% versus 19,6% et 3,8% versus 2,5% respectivement). Les EI de grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ($\geq 1\%$) dans le groupe relugolix comprenaient l'hypertension (2,1%) et la syncope (1,0%).

La fréquence des événements indésirables graves (EIG) était de 12,4% dans le groupe relugolix et de 14,3% dans le groupe leuproréline. La fréquence des EI graves liés au médicament était similaire dans les 2 groupes (0,8%). Les EIG les plus fréquemment rapportés ($\geq 0,5\%$) dans le groupe relugolix comprenaient l'infarctus du myocarde (0,8%) et l'insuffisance rénale aiguë (0,6%).

La fréquence des EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de 3,6% dans le groupe relugolix et de 0,3% dans le groupe leuproréline.

Enfin, 10 patients (1,4%) dans le groupe relugolix et 11 patients (3,1%) dans le groupe leuproréline sont décédés à la suite d'EI au cours du traitement (décès rapportés comme non liés au traitement dans le groupe relugolix).

Les EI d'intérêt particulier rapportés pour relugolix en tant qu'agoniste des récepteurs de la GnRH sont bien connus et comprennent l'élévation des transaminases hépatiques, les effets métaboliques sur les glucides et les lipides, les événements cardiovasculaires (EI cardiovasculaires majeurs chez 22

patients [3,1 %] du groupe relugolix et chez 21 patients [5,9 %] du groupe leuproréline), l'allongement de l'intervalle QT et les troubles de l'humeur.

Selon le RCP, les EI les plus fréquents sont les effets physiologiques de la diminution des taux de testostérone, incluant des bouffées de chaleur (54 %), des douleurs musculo-squelettiques (30 %) et une fatigue (26 %). La diarrhée et la constipation figurent parmi les autres effets indésirables très fréquents (12 % chacun). **Les EI rapportés sont conformes à ceux connus pour les agonistes et antagonistes de la GnRH.**

Le résumé des risques du PGR d'ORGOVYX (relugolix) (version 0.2 du 24/02/2022) ne mentionne aucun risque important et aucune information n'est manquante.

3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

La spécialité ORGOVYX (relugolix) s'administre par voie orale, **quotidiennement**, au long cours.

Il est à noter que :

- la spécialité FIRMAGON (degarelix), également antagoniste GnRH, s'administre par voie sous-cutanée, **mensuellement**, au long cours ;
- les agonistes de la GnRH s'administrent par voie sous-cutanée, **tous les 3 ou 6 mois** selon la spécialité concernée.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|----------------|---|---------------------------|
| OPTYX | Etude observationnelle prospective multicentrique visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de relugolix en pratique clinique courante chez des patients présentant un cancer avancé de la prostate pendant et après traitement. | 2028 |
| NCT04666129 | Etude de phase 1 , en ouvert et en parallèle, en trois parties, visant à évaluer la sécurité et la tolérance de relugolix en tant que traitement supprimeur androgénique en association avec l'acétate d'abiratéron et un corticoïde (partie 1), ou avec l'apalutamide (partie 2), ou avec le docétaxel avec ou sans corticoïde (partie 3), chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible ou résistant à la castration ou d'un cancer de la prostate non métastatique. | 2024 |

4. Discussion

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité ORGOVYX (relugolix) 120 mg, comprimé pelliculé, dans le cadre de sa première évaluation dans l'indication AMM suivante obtenue le 29 avril 2022 « *ORGOVYX est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant* ».

Au total, ORGOVYX (relugolix) a démontré sa non-infériorité par rapport à la leuproréline dans une étude de phase III randomisée, en ouvert (HERO) conduite chez 930 patients adultes (N=622 dans le groupe relugolix et N=308 dans le groupe leuproréline) dont 62,2% de l'effectif total de l'étude était

atteint d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant (population de l'AMM), sur le critère de jugement principal, la proportion de castration médicale après 48 semaines de traitement dans la population *per protocole* (96,5% versus 89,7% : $\Delta = 6,8\%$ ($IC_{95\%} = [2,9\% ; 10,7\%]$) ; marge de non-infériorité pré-spécifiée de -10%).

Les EI les plus fréquents sont les effets physiologiques de la diminution des taux de testostérone, incluant des bouffées de chaleur (54 %), des douleurs musculo-squelettiques (30 %) et une fatigue (26 %). La diarrhée et la constipation figurent parmi les autres effets indésirables très fréquents (12 % chacun). Le profil de tolérance d'ORGOVYX (relugolix) dans l'étude HERO est cohérent avec celui déjà connu des agonistes et antagonistes de la GnRH.

Aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats de qualité de vie du fait de leur caractère exploratoire et du caractère ouvert de l'étude.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- le caractère ouvert de l'étude HERO entraînant un biais d'évaluation et de suivi, alors que le double-aveugle était faisable ;
- l'inclusion d'une population hétérogène avec notamment plus d'un tiers des patients inclus ne correspondant pas au périmètre de l'AMM (28,0% de formes localisées et 9,8% non classables) à savoir le cancer de la prostate hormonodépendant avancé regroupant les stades métastatique et localement avancé ;
- l'absence d'analyse d'efficacité réalisée dans la sous-population de l'étude correspondant à l'AMM, à savoir les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant au stade avancé ;
- chez les patients atteints d'une forme métastatique (31,7%), la prise en charge standard n'était pas respectée : en effet, l'association d'un analogue ou d'un antagoniste à la GnRH (suppression androgénique) à une hormonothérapie de deuxième génération n'était pas autorisée d'emblée (seul l'enzalutamide pouvait être ajouté en cours d'étude en cas de progression du PSA) ;
- le délai de survenue de la castration médicale lors du 1^{er} mois de traitement semble plus rapide avec le relugolix qu'avec la leuproréline, mais ne permet pas d'apprécier le critère cliniquement pertinent qu'est le maintien d'une castration médicale sur le long terme, effet clinique recherché pour une suppression androgénique ;
- l'absence de différence démontrée sur le critère clinique de survie sans résistance à la castration durant les 48 semaines de traitement ;
- l'absence de données acceptables permettant d'évaluer l'impact sur la qualité de vie.

Par ailleurs, la commodité d'emploi d'une forme orale à administrer quotidiennement par rapport à une injection sous-cutanée tous les 3 ou 6 mois ne représente pas un avantage en termes de commodité d'emploi et d'observance du traitement pour le patient.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

ORGOVYX (relugolix) est une option thérapeutique supplémentaire dans le traitement de première intention du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé comme les autres spécialités d'agonistes et d'antagoniste de la GnRH déjà disponibles.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents d'ORGOVYX (relugolix) sont les spécialités présentées dans le Tableau 1.

5.3 Service Médical Rendu

- Le cancer de la prostate, en particulier les formes métastatiques, engage le pronostic vital
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert par les analogues de la GnRH et le degarelix (antagoniste de la GnRH),
- de l'absence de réponse au besoin identifié du fait de l'absence de données permettant d'étayer l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et la qualité de vie ;
- de l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins ;

ORGOVYX (relugolix) 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 ORGOVYX (relugolix) 120 mg, comprimé pelliculé, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ORGOVYX (relugolix) 120 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et à la posologie de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une non-infériorité du relugolix par rapport à la leuproréline :
 - sur un critère de jugement acceptable qu'est l'obtention et le maintien d'une suppression androgénique ;
 - dans un contexte expérimental favorable à l'observance du traitement ;
- du profil de tolérance jugé acceptable *versus* les comparateurs cliniquement pertinents ;

et malgré :

- le caractère ouvert de l'étude HERO entraînant un biais d'évaluation et de suivi, alors que le double-aveugle était faisable ;
- l'inclusion d'une population hétérogène avec notamment plus d'un tiers des patients inclus ne correspondant pas au périmètre de l'AMM (28,0% de forme localisée et 9,8% non classable) à savoir le cancer de la prostate hormonodépendant avancé regroupant les stades métastatique et localement avancé ;
- l'absence d'analyse d'efficacité réalisée dans la sous-population de l'étude correspondant à l'AMM, à savoir les patients atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant au stade avancé ;
- le profil des patients atteints d'une forme métastatique inclus dans l'étude HERO qui ne correspond pas à ceux en pratique clinique actuelle qui bénéficient d'emblée de l'association d'un agoniste ou d'un antagoniste de la GnRH (suppression androgénique) à une hormonothérapie de deuxième génération (seul l'enzalutamide pouvait être ajouté en cours d'étude en cas de progression de PSA) ;

la Commission considère que ORGOVYX (relugolix) 120 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle.

5.5 Population cible

La population cible d'ORGOVYX (relugolix) correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate avancé hormonodépendant qui regroupe deux stades de la maladie, localement avancé (T3-T4) et métastatique.

Les dernières données disponibles indiquent une incidence de 50 400 nouveaux cas de cancer de la prostate en 2018¹. De plus, selon les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate¹³, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 84% pour les stades localisés (n=42 336) ;
- 3% pour les stades localement avancés (n=1512) ;

¹³ 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 07/03/2023]

- 10% pour les stades métastatiques (n=5 040).

D'après l'étude fournie pour l'OPEPS¹³, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique peut être estimé à 8 467 patients.

Au total, la population cible d'ORGOVYX (relugolix) est donc de :

- 1 512 patients pour le stade localement avancé du cancer de la prostate ;
- 5 040 patients pour le stade métastatique du cancer de la prostate ;
- 8 467 patients ayant évolué vers un stade métastatique après un stade initialement localisé.

Sur la base de ces données, la population cible d'ORGOVYX (relugolix) est estimée à 15 000 patients par an.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

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

6. Annexe

Tableau 4 : Résultats sur les critères de jugements secondaires hiérarchisés (population ITTm) de l'étude HERO

| Critères de jugement secondaires clés hiérarchisés | Relugolix (N = 622) | Leuproréline (N = 308) | Valeur p |
|--|------------------------|---------------------------|----------|
| 1. Probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie < 50 ng/dL avant la dose du jour 4 | 56,04 | 0,00 | <0,0001 |
| 2. Probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie < 50 ng/dL avant la dose du jour 15 | 98,71 | 12,05 | <0,0001 |
| 3. Proportion de patients présentant une diminution du PSA au jour 15 suivi d'une confirmation au jour 29 | 79,4 | 19,8 | <0,0001 |
| 4. Taux de castration profonde = Probabilité cumulée de diminution de la testostéronémie < 20 ng/dL avant la dose du jour 15 | 78,38 | 0,98 | <0,0001 |
| 5. Taux de FSH au jour 1 de la semaine 25 | 1,72 | 5,95 | <0,0001 |

Abréviations : FSH = hormone folliculostimulante ; PSA = antigène prostatique spécifique