

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

darolutamide

NUBEQA 300 mg,

comprimé pelliculé

Modification des conditions de l'inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 juin 2026

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

Synthèse de l'avis

Avis défavorable au remboursement dans l'indication : « NUBEQA est indiqué chez l'homme adulte dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) en association avec un traitement par suppression androgénique (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Place dans la
stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- les résultats de l'étude ARANOTE, une étude de phase III randomisée, en double aveugle conduite chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm), avec une démonstration statistiquement significative de la survie sans progression radiologique (critère de jugement principal) et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes permettant d'évaluer l'apport de NUBEQA (darolutamide) dans le cancer de la prostate hormonosensible métastatique, tant en termes d'efficacité que de tolérance, vis-à-vis des alternatives disponibles notamment celles avec une AMM antérieure au début des inclusions de l'étude ARANOTE ;
- l'existence d'alternatives thérapeutiques avec un meilleur niveau de preuve (gain démontré en survie globale). Par conséquent, en l'état actuel des données une perte de chance pour les patients ne peut être écartée ;

La Commission considère qu'en l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, la spécialité NUBEQA (darolutamide) indiquée en association à la suppression androgénique (ADT), n'a pas de place dans la stratégie du traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm).

Service médical
rendu (SMR)

Le service médical rendu par NUBEQA (darolutamide) est INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

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)	Sans objet.
Population cible	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	10
3.2.1 Etude ARANOTE (extraction des données du 07 juin 2024)	10
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude ARANOTE	15
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	17
3.3.3 Données issues des PSUR et PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report)	18
3.3.4 Données issues du RCP	18
3.4 Synthèse des données d'utilisation	18
3.4.1 Métaanalyse en réseau (network metaanalysis, NMA [2025])	18
3.4.2 Etude EPICAP (Epidemiology and treatment patterns of metastatic hormone sensitive prostate cancer [mHSPC] in France)	19
3.5 Modification du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	20
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place de NUBEQA (darolutamide) dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Autres Recommandations de la Commission	23

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juin 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription du médicament dans une nouvelle indication
Indication concernée par l'évaluation	« NUBEQA est indiqué chez l'homme adulte dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) en association avec un traitement par suppression androgénique (voir rubrique 5.1 du RCP). »
DCI (code ATC) Présentations concernées	darolutamide (L02BB06) NUBEQA 300 mg, comprimé pelliculé – 7 plaquettes PVC-Aluminium de 16 comprimés (CIP : 34009 302 035 4 5)
Laboratoire	Bayer HealthCare SAS
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 27/03/2020 Extension d'indication dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique en association avec un traitement par suppression androgénique (procédure centralisée) : 17/07/2025
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance • Liste I • Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle • Médicament de prescription réservée à certains spécialistes (PRS) : spécialistes en oncologie médicale ou médecins compétents en cancérologie • Renouvellement non restreint
Posologie dans l'indication évaluée	La dose recommandée est de 600 mg de darolutamide (2 comprimés de 300 mg) deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 200 mg (voir rubrique 5.2 du RCP). Le traitement par le darolutamide doit être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La castration médicale par un agoniste ou un antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (LH-RH) (analogue de la GnRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Pour plus de précisions, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Le darolutamide est une hormonothérapie qui cible des mécanismes oncogéniques chez les patients présentant un cancer de la prostate.
Mécanisme d'action	Le darolutamide est un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes (RA).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, NUBEQA (darolutamide) : – est pris en charge dans un périmètre superposable à celui de l'AMM en Espagne et en Allemagne ainsi que dans un périmètre restreint aux patients non éligibles au docétaxel au Royaume-Uni, – dispose d'une AMM aux Etats-Unis dans l'indication superposable :

	« NUBEQA is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of adult patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) ».
Autres indications de l'AMM	NUBEQA (darolutamide) est également indiqué chez les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) et en association avec le docétaxel dans le cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm). Cf. RCP pour les libellés d'indication de l'AMM.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 1er avril 2026. • Date d'adoption : 15 avril 2026. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 10 juin 2026. – Contributions de parties prenantes : oui Association CERHOM – pour Fin du canCER et début de l'HOMme – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) est défini comme une maladie au stade avancé chez les patients qui répondent au traitement hormonal. Il faut distinguer les patients métastatiques d'emblée (synchrones ou de novo) de ceux qui récidivent après un traitement local (métachrones) notamment car le pronostic de ces derniers est plus favorable¹.

Bien que la quasi-totalité des patients atteints d'un CPHSm répondent initialement à la suppression androgénique (ADT), tous évolueront vers un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) dans les 1 à 3 ans suivant leur diagnostic initial. Le CPRC est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)², par une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du nadir³ avec un PSA > 2 ng/mL) ou à une progression radiologique (≥ 2 nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST), confirmée par une testostéronémie < 50 ng/dl ou 1,7 nmo/L, malgré une ADT médicamenteuse ou chirurgicale.

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

Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment à la présence de métastases osseuses et lymphatiques.

La survie médiane du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, le score histopronostique de

¹ Francini E et al. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). Prostate 2018;78(12): 889—95.

² Ploussard G. et al. French AFU Cancer Committee Guidelines – Update 2024 – 2026 :Prostate cancer – Management of meta-static disease and castration resistance. .

³ Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement.

Gleason⁴ caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, le volume tumoral, la présence de métastases osseuses ou viscérales et du caractère synchrone ou métachrone des métastases⁵.

Le CPHSm constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ainsi, comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate peut être impactée durablement⁶. Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

Épidémiologie

Selon l'INCa, en 2018 le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme avec une estimation de 59 885 nouveaux cas et 8 100 décès⁷. Survenant presque exclusivement chez des hommes âgés de plus de 50 ans, l'âge médian au diagnostic est de 69 ans (en 2018)⁸. Les facteurs de risque du cancer de la prostate sont notamment l'âge > 65 ans, les antécédents familiaux, et des origines afro-antillaises.

2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate hormonosensible métastatique vise l'amélioration de la survie globale et la qualité de vie de ces patients. La prise en charge repose sur un traitement systémique pouvant être associé à une radiothérapie prostatique.

Selon les recommandations françaises du CCAFU mises à jour en 2024⁹ et 2025¹⁰ : le traitement de l'adénocarcinome de la prostate, au stade métastatique hormonosensible est désormais fondé sur **une suppression androgénique (ADT)** soit par castration chimique (traitement hormonal bloquant la synthèse des androgènes [agonistes et antagonistes de la LH-RH +/- anti-androgènes]), soit par castration chirurgicale, **associée à une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG)**.

Le choix de cette dernière prendra en compte les caractéristiques du patient (âge, comorbidités, traitements associés etc...) et les caractéristiques de la maladie avec notamment :

- l'enzalutamide (XTANDI)¹¹, l'apalutamide (ERLEADA)¹², le darolutamide (NUBEQA) en association avec le docétaxel ou l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA)¹³ chez les patients ayant un CPHSm avec des métastases synchrones.
- l'apalutamide (ERLEADA)²⁰, l'enzalutamide (XTANDI)¹⁹ ou le darolutamide (NUBEQA)²¹ chez les patients ayant un CPHSm avec des métastases métachrones.

De plus, pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique d'emblée (synchrone), ces recommandations préconisent également en fonction du volume tumoral :

⁴ ONCORIF_ Score de Gleason. Disponible sur : <https://www.oncorif.fr/FRCP/classification/Uro/gleason.pdf>

⁵ Rozet, F., et al. "Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020." *Progrès en Urologie* 30.8-9 (2020): 430-438.

⁶ 16 INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

⁷ INCa – Panorama des cancers en France. Edition 2023 édité par l'institut national du cancer. Disponible en ligne : Panorama des cancers en France - édition 2023 - Ref : PANOKFR2023B (e-cancer.fr)

⁸ Institut national du cancer (INCa). Les cancers de la prostate – L'essentiel. France, données 2018.

Disponible sur : <https://www.cancer.fr>

⁹ Ploussard G., et al. French AFU Cancer Committee Guidelines – Update 2024–2026: Prostate cancer – Management of metastatic disease and castration resistance. *The French Journal of Urology*. 34 (2024)

¹⁰ Ploussard G., et al. French recommendations from the AFU Cancer Committee for prostate cancer : 2025 summary of changes. *The French Journal of Urology*. 35 (2025)

¹¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de enzalutamide (XTANDI) en date du 15/02/23

¹² HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de apalutamide (ERLEADA) en date du 10/06/2020

¹³ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de l'abiratéron (ZYTIGA) en date du 16/05/18

- pour les patients avec un diagnostic de cancer à haut volume tumoral et éligible à la chimiothérapie, l'ajout de docétaxel¹⁴ et en préconisant comme HTNG associée, la darolutamide (NUBEQA)¹⁵ ou l'acétate d'abiratéron¹⁶ (en hors AMM) ;
- pour les patients avec un diagnostic de cancer à faible volume tumoral, une irradiation prostatique en plus du traitement hormonal.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Le traitement de 1^{ère} ligne au stade métastatique du cancer de la prostate hormonosensible repose sur l'association thérapeutique d'une suppression androgénique et d'une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) : l'apalutamide, l'acétate d'abiratéron en association avec la prednisone ou la prednisolone, ou l'enzalutamide, ou le darolutamide (en association à une chimiothérapie par taxane le docétaxel).

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Suppression androgénique					
Agonistes de la LH-RH					
ZOLADEX (goséréline) AstraZeneca	« Cancer de la prostate métastaté. 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) ».	07/09/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR II dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé en 1999.	Oui
DECAPEPTYL (triptoréline) Ipsen Pharma	« 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 ».	16/03/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé en 2006.	Oui
GONAPEPTYL (triptoréline) Ferring	« Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique ».	01/07/15 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison en 2001.	Oui
ENANTONE (leuproréline) Takeda	« Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé » ; « Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (LP 3,75 mg et 11,25 mg).	05/12/18 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH en 2007.	Oui

¹⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de docétaxel (TAXOTERE) en date du 10/06/23

¹⁵ HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de darolutamide (NUBEQA) en date du 08/11/2023

¹⁶ Fizazi K et col. ; PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet 2022;399(10336):1695-1707.

	Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (LP 30 mg) ».				
ELIGARD (leuproréline) Bouchara Recordati	« Cancer de la prostate hormono-dépendant 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 hormono-dépendant ».	22/06/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le cancer de la prostate à un stade avancé en 2007 et ASMR V dans la prise en charge pour l'indication en association à la radiothérapie en 2015.	Oui

Antagonistes de la LH-RH

FIRMAGON (dégarelix) Ferring	« 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 » ; « En traitement néoadjuvant à une radiothérapie chez les patients présentant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé ».	20/04/22 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie actuelle en 2009.	Oui
------------------------------------	---	--	-----------	--	-----

Inhibiteurs du récepteur aux androgènes (ARPI)

Inhibiteurs du récepteur à androgène sélectifs

XTANDI (enzalutamide) Astellas Pharma	« Traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».	15/02/23 (Réévaluation)	Important	ASMR III versus ADT seule, comme pour ZYTIGA (acétate d'abiraterone), et ERLEADA (apalutamide),	Oui
ERLEADA (apalutamide) Janssen Cilag	« Traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».	10/06/20 Inscription	Important	ASMR III versus ADT seule comme pour ZYTIGA (acétate d'abiraterone)	Oui

Inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes (CYP17)

ZYTIGA (acétate d'abiraterone) Et génériques Janssen-Cilag	« En association avec la prednisone ou la prednisolone dans le traitement du cancer métastatique de la prostate hormonosensible (CPHSm) à haut risque nouvellement diagnostiqué chez les hommes adultes, en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».	16/05/18 Inscription	Important	ASMR III en association à la suppression androgénique (ADT) et à la prednisone ou la prednisolone par rapport à l'ADT seule,	Oui
---	---	-------------------------	-----------	--	-----

Chimiothérapie

TAXOTERE et génériques	« TAXOTERE en association à un traitement anti-androgénique	10/06/2020 Inscription	Important	ASMR mineure (ASMR IV) en association à la	Oui
------------------------	---	---------------------------	-----------	--	-----

(docétaxel) Sanofi-Aventis	(ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible ».			suppression androgénique (ADT) versus ADT seule, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».	
-------------------------------	--	--	--	---	--

Anti-androgène en association à la chimiothérapie (docétaxel)

NUBEQA (darolutamide) Bayer HealthCare	Indiqué chez l'homme adulte dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) en association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique.	08/11/2023 Inscription	Important	ASMR modérée (ASMR III) versus docétaxel associé à la suppression androgénique dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (CPHSm).	Oui
---	--	---------------------------	-----------	---	-----

AKEEGA (niraparib/ acétate d'abiratéronne) s'est vu refuser une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM dans l'indication : « en association à la prednisone ou à la prednisolone et à un traitement par suppression androgénique (ADT) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) avec mutations des gènes BRCA 1/2 (germinales et/ou somatiques) » le 26/01/2026¹⁷. La spécialité dispose désormais d'une AMM obtenue le 05/03/2026 dans l'indication « en association à la prednisone ou à la prednisolone et à un traitement par suppression androgénique (ADT) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) avec mutations des gènes BRCA 1/2 (germinales et/ou somatiques) » mais n'a pas été évaluée par la CT à la date du présent avis.

➔ Traitements non-médicamenteux

Castration chirurgicale, radiothérapie prostatique.

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 médicaments permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de NUBEQA (darolutamide) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm) repose sur :

¹⁷ HAS. Avis de la HAS relatif à la demande d'autorisation d'accès précoce d'AKEEGA (niraparib/ acétate d'abiratéronne) en date du 22/01/2026

- **Une étude de phase III (ARANOTE – NCT04736199)** comparative *versus* placebo + traitement de référence, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 669 patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm).
- **Une étude clinique de phase II (ARASEC - NCT05059236)** comparant l'efficacité du darolutamide + ADT à celle de l'ADT seule chez des patients atteints d'un CPHSm aux États-Unis. Du fait de la disponibilité d'une étude de phase III comparative, les résultats de cette étude de phase II ne seront pas décrits dans le présent avis.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude ARANOTE (extraction des données du 07 juin 2024)

3.2.1.1 Méthodes

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du darolutamide en association avec l'ADT par rapport au placebo en association avec l'ADT en termes de survie sans progression radiologique (SSPr), chez des patients atteints de CPHSm.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- un diagnostic d'adénocarcinome de la prostate confirmé par histologie ou cytologie ;
- un cancer de la prostate traité initialement par prostatectomie radicale ou radiothérapie (y compris curiethérapie) ou les deux, à visée curative ;
- une maladie métastatique¹⁸ confirmée par CRI et comprenant au moins 1 lésion osseuse documentée par scintigraphie osseuse et une confirmation par tomodensitométrie pour les métastases viscérales ou d'un tissu mou. Les patients atteints de métastases cérébrales ou leptoméningées connues n'étaient pas éligibles à l'inclusion ;
- les patients avec atteinte ganglionnaire régionale (N1, sous la bifurcation aortique) n'étaient pas éligibles. Étaient éligibles les patients avec ganglions non régionaux (M1a) et/ou des métastases osseuses (M1b) et/ou d'autres sites métastatiques avec ou sans métastase osseuse (M1c) ;
- les patients devaient avoir débuté un traitement par ADT (agonistes/antagonistes de la LH-RH ou orchectomie), avec ou sans anti-androgène de 1^{ère} génération, moins de 12 semaines avant la randomisation. Chez les patients traités par agoniste de la LH-RH, l'association à un anti-androgène de 1^{ère} génération pendant au moins 4 semaines avant la randomisation était recommandée. L'anti-androgène de 1^{ère} génération devait être arrêté au moins 1 jour avant le démarrage du traitement de l'étude.
- un score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0,1 ou 2 ;

L'étude a débuté le 23/02/2021 (1^{er} patient inclus) et la date de dernière visite du dernier patient inclus était le 23/01/2026. L'analyse principale sur la SSPr a eu lieu le 07/06/2024 et l'analyse finale sur la SG a eu lieu le 10/01/2025.

Il est à noter que l'étude a été conduite dans 133 centres répartis dans 15 pays.

¹⁸ La maladie métastatique était définie par la présence d'une lésion maligne osseuse à la scintigraphie ou des ganglions lymphatiques mesurables (petit axe d'au moins 15 mm) au-dessus de la bifurcation aortique ou des atteintes viscérales ou d'un tissu mou mesurables (grand axe d'au moins 10 mm) conformément aux critères RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

Traitements reçus

Un total de 669 patients a été randomisé (ratio d'allocation 2 : 1) pour recevoir :

- **Groupe traitement – darolutamide + ADT (n=446) :**
 - **darolutamide:** 2 comprimés de 300 mg par voie orale, en deux prises quotidiennes (soit 1 200 mg) ;
 - suppression androgénique (ADT) par administration d'agonistes/antagonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) ou orchidectomie au choix de l'investigateur.
- **Groupe contrôle – ADT (n=223) :**
 - placebo : 2 comprimés par voie orale, en deux prises quotidiennes ;
 - suppression androgénique (ADT) par administration d'agonistes/antagonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) ou orchidectomie au choix de l'investigateur.

Le traitement de l'étude était poursuivi jusqu'à progression confirmée, toxicité inacceptable, mauvaise observance, instauration d'un nouveau traitement anticancéreux.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- Etendue de la maladie : présence / absence de métastases viscérales évaluée de façon centralisée ;
- Antécédent de traitement local (oui / non).

Le switch du groupe de traitement contrôle au groupe darolutamide + ADT était autorisé.

Le protocole ne prévoyait aucune analyse intermédiaire pour le critère d'évaluation principal et prévoyait une analyse intermédiaire et une analyse finale pour le critère d'évaluation secondaire de survie globale planifiées après la survenue respectivement de 214 événements de progressions ou décès (analyse principale du critère de jugement principal) et 180 décès.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans progression radiologique (SSPr), dans la population en intention de traiter (FAS)¹⁹, celle-ci étant évaluée par un CRI selon les critères RECIST v1.1 pour la maladie des tissus mous, et les critères du Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) pour les métastases osseuses. Toute progression osseuse devait être confirmée par une scintigraphie.

Elle est définie comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une preuve objective de progression radiologique évaluée par un CRI ou la date de décès toute cause, selon l'événement qui survenait en premier.

Les critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha étaient :

- **la survie globale (SG)**²⁰, définie comme le délai entre la date de randomisation et la date de décès quelle qu'en soit la cause ;
- **le délai jusqu'à instauration du premier nouveau traitement antinéoplasique du cancer de la prostate**²¹, défini comme le délai entre la date de randomisation et la date d'instauration du premier traitement antinéoplasique ultérieur pour le cancer de la prostate ;

¹⁹ Définie comme tous les patients randomisés, qu'ils aient reçu ou non le traitement à l'étude. Les patients ont été analysés en fonction de leur groupe de randomisation.

²⁰ Il est à noter que le critère de survie globale était initialement prévu comme le dernier critère de la séquence hiérarchique et a ensuite été positionné en tête des critères secondaires.

²¹ Le traitement antinéoplasique systémique ultérieur est défini comme le traitement anticancéreux systémique débutant pendant ou après le premier traitement à l'étude. Les traitements antinéoplasiques systémiques considérés sont notamment les traitements des classes ATC L01 (agents antinéoplasiques), L02 (thérapie endocrine), L03 (immunostimulants), L04 (agents immunosuppresseurs) et V10 (agents radiopharmaceutiques à usage thérapeutique).

- **le délai jusqu'à survenue d'une résistance à la castration**, défini comme le délai entre la date de randomisation et la date d'observation d'une progression radiologique, d'une progression du PSA ou d'un événement osseux symptomatique selon celui qui survenait en premier.;
- **le délai jusqu'à progression du PSA**, défini par une augmentation du PSA d'au moins 25 % par rapport au nadir confirmée par une seconde mesure au moins 3 semaines plus tard et une augmentation absolue d'au moins 2 ng/mL par rapport au nadir au moins 12 semaines après la mesure initiale ;
- **le pourcentage de patients avec PSA indétectable (< 0,2 ng/ml) pendant le traitement** (et jusqu'à 30 jours après la dernière dose ou l'instauration d'un nouveau traitement anti-cancéreux) parmi les patients ayant un taux de PSA $\geq 0,2$ ng/mL à l'inclusion (dosages centralisés),
- **le délai jusqu'à progression de la douleur**, définie par une augmentation du score de la question 3 concernant la douleur la plus intense pendant les 24 dernières heures (moyenne des scores enregistrés pendant les 7 jours précédant l'évaluation) du questionnaire Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) ou l'instauration d'un traitement par opiacés (d'action courte ou longue) pendant ≥ 7 jours consécutifs. L'augmentation du score de la question 3 du BPI-SF était définie :
 - chez les patients asymptomatiques à l'inclusion (score de la douleur la plus intense = 0) : augmentation d'au moins 2 points de ce score à l'occasion de 2 évaluations consécutives espacées d'au moins 4 semaines,
 - chez les patients symptomatiques à l'inclusion (score de la douleur la plus intense > 0) : augmentation, par rapport à la valeur initiale, d'au moins 2 points de ce score à l'occasion de 2 évaluations consécutives espacées d'au moins 4 semaines et un score ≥ 4 .

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

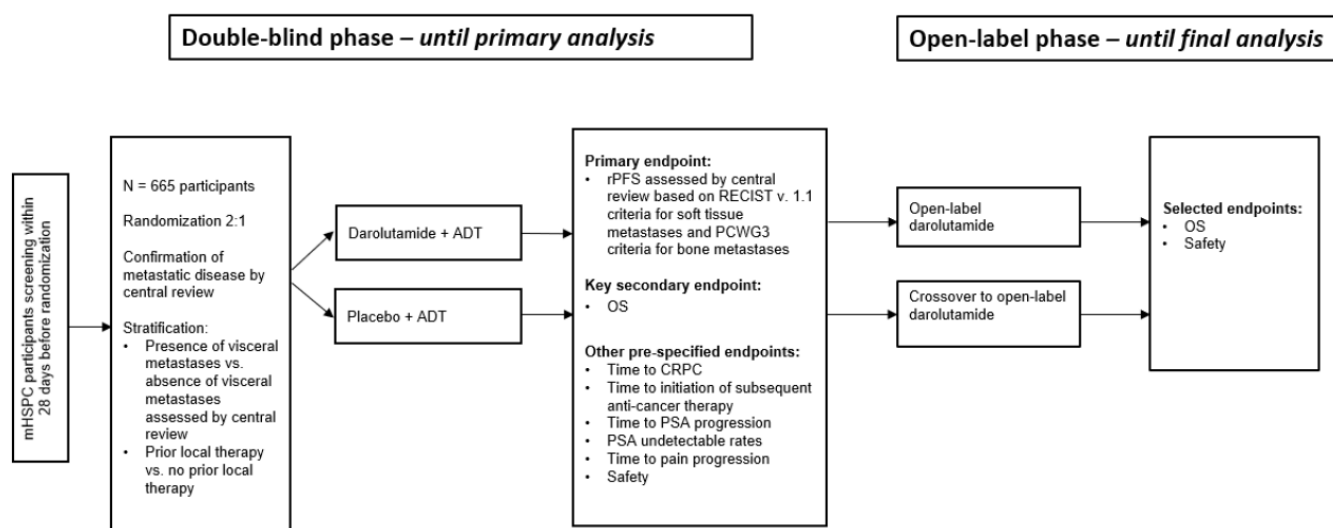


Figure 1 : Séquence hiérarchique - (Etude ARANOTE)

Population de l'étude

Au total, 669 patients ont été randomisés (population FAS) dans l'étude pour la population totale : 446 dans le groupe darolutamide et 223 dans le groupe placebo. A l'exception de trois des patients randomisés dans le groupe darolutamide, tous ont reçu au moins une dose de traitement.

Les patients étaient des hommes avec un âge médian de 70 ans (min-max [43-93]), et un indice de performance ECOG 0 (49,8 %), 1 (47,2 %) ou de 2 (3,0%). La majorité (68,3 %) des patients inclus dans ARANOTE avait un score de Gleason compris entre 8 et 10, le résultat de ce score était inconnu pour 3,4 % des patients.

Au total, lors du diagnostic, 73,2 % des patients étaient atteints d'un cancer de la prostate métastatique *de novo*, le CPHSm étaient de type M1b pour 77 % et au stade IVB pour 72,5 % des patients. De plus, 12 % étaient atteints de CPHSm avec des métastases viscérales.

Au total, 49,0 % patients avaient un CPHSm *de novo* de haut risque et 70,6 % des patients avaient un CPHSm de haut volume.

Parmi les patients randomisés, 20,5 % avaient précédemment été traités par radiothérapie ou prostatectomie.

Environ 99 % des patients avaient précédemment (dans les 12 semaines précédant la randomisation) été traités par ADT : 89 % via agoniste/ antagoniste LHRH seul, 10 % via orchidectomie seule, <1 % via agoniste/antagoniste LHRH et orchidectomie.

Résultats sur le critère de jugement principal

A la date du 07/06/2024, darolutamide en association avec l'ADT a démontré sa supériorité par rapport au placebo en association avec l'ADT sur la survie sans progression radiologique (SSPr) avec un HR = 0,541 ; IC_{95 %} [0,413 ; 0,707] ; p<0,0001 : les médianes de survie sans progression radiologique ont été de 25,0 mois dans le groupe placebo + ADT *versus* une médiane non encore atteinte dans le groupe darolutamide + ADT.

Le suivi médian a été de 25,3 mois dans le groupe darolutamide et de 25,0 mois dans le groupe placebo, avec respectivement 28,7 % et 42,2 % des patients qui ont eu un événement (progression ou décès).

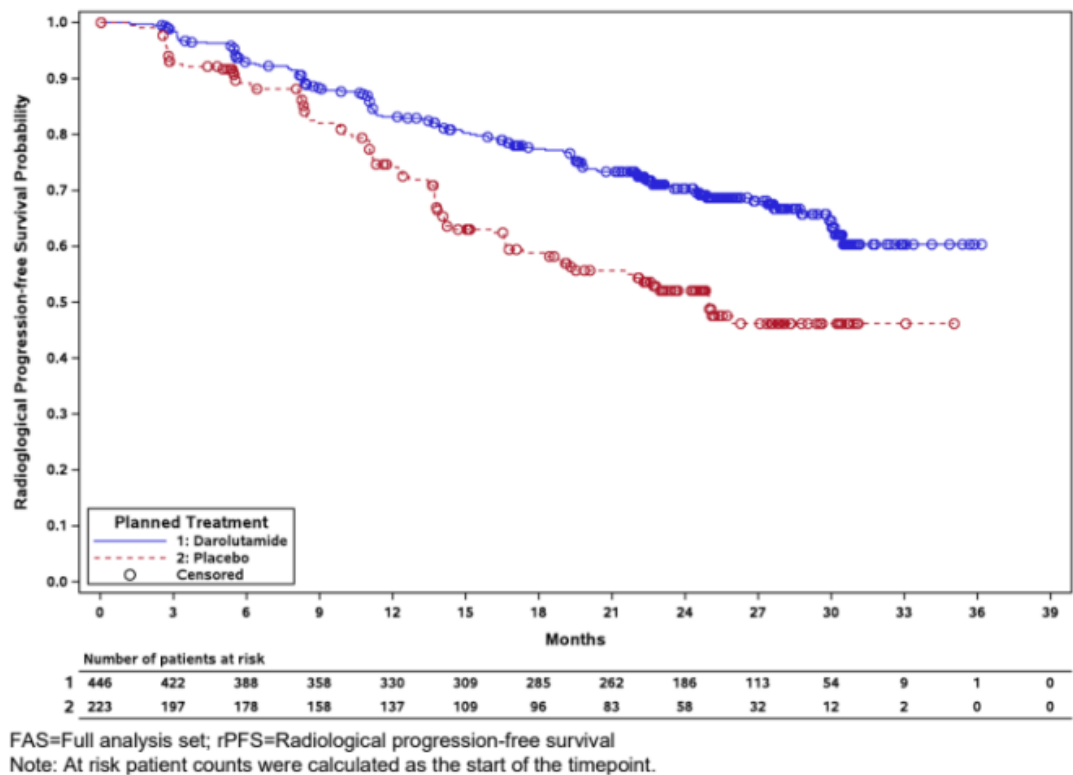


Figure 2 : Survie sans progression radiologique, courbes de Kaplan-Meier (population FAS) – gel de base du 07/06/2024 (Etude ARANOTE)

L'événement de SSPr le plus fréquemment observé a été la progression radiologique des tissus mous (14,8 % dans le groupe darolutamide vs 19,3 % dans le groupe placebo), suivie de la progression radiologique osseuse (7,4 % vs 16,6 %) et du décès (6,5 % vs 6,3 %).

Il est à noter que 71,3 % des patients du groupe darolutamide + ADT et 57,8 % des patients du groupe placebo + ADT ont été censurés. Parmi les patients du groupe darolutamide + ADT et du groupe placebo + ADT respectivement 34 (7,6 %) et 33 (14,8 %) ont reçu un traitement anticancéreux ultérieur au traitement à l'étude avant la progression radiologique ou le décès.

La proportion de SSPr à 12 mois était de 83,1 % IC₉₅ % [79,5 ; 86,7] dans le groupe darolutamide contre 74,1 % IC₉₅ % [68,0 ; 80,2] dans le groupe placebo.

La proportion de SSPr à 24 mois était de 70,3 % IC₉₅ % [65,7 ; 74,9] dans le groupe darolutamide contre 52,1 % IC₉₅ % [44,7 ; 59,5] dans le groupe placebo.

Après la levée de l'aveugle de l'étude, les patients ayant reçu le placebo se sont vu proposer du darolutamide en ouvert. Parmi les 63 patients sous placebo lors de l'analyse principale, 60 (95 %) sont passés au darolutamide.

Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha

Survie globale (analyse intermédiaire du 07/06/2024)

Au total, (dans la population FAS) 163 décès ont été observés (103/446 dans le groupe darolutamide et 60/223 dans le groupe contrôle) et aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (HR = 0,813 ; IC₉₅ % [0,591 ; 1,118] ; p = 0,1007 supérieur au seuil prédéfini de 0,0185). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Survie globale (analyse finale du 10/01/2025)

Après un suivi médian de 31,4 mois dans le groupe darolutamide et de 30,5 mois dans le groupe placebo, respectivement 25,8 % patients (n=115) et 31,4 % patients (n=70) sont décédés dans la population FAS. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes (HR = 0,776 ; IC₉₅ % [0,577 – 1,045] ; p = 0,0473 supérieur au seuil prédéfini de 0,0202). La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Le taux de survie globale à 36 mois était de 71,4 % IC₉₅ % [66,8 ; 76,0] dans le groupe darolutamide contre 64,4 % IC₉₅ % [57,3 ; 71,4] dans le groupe placebo.

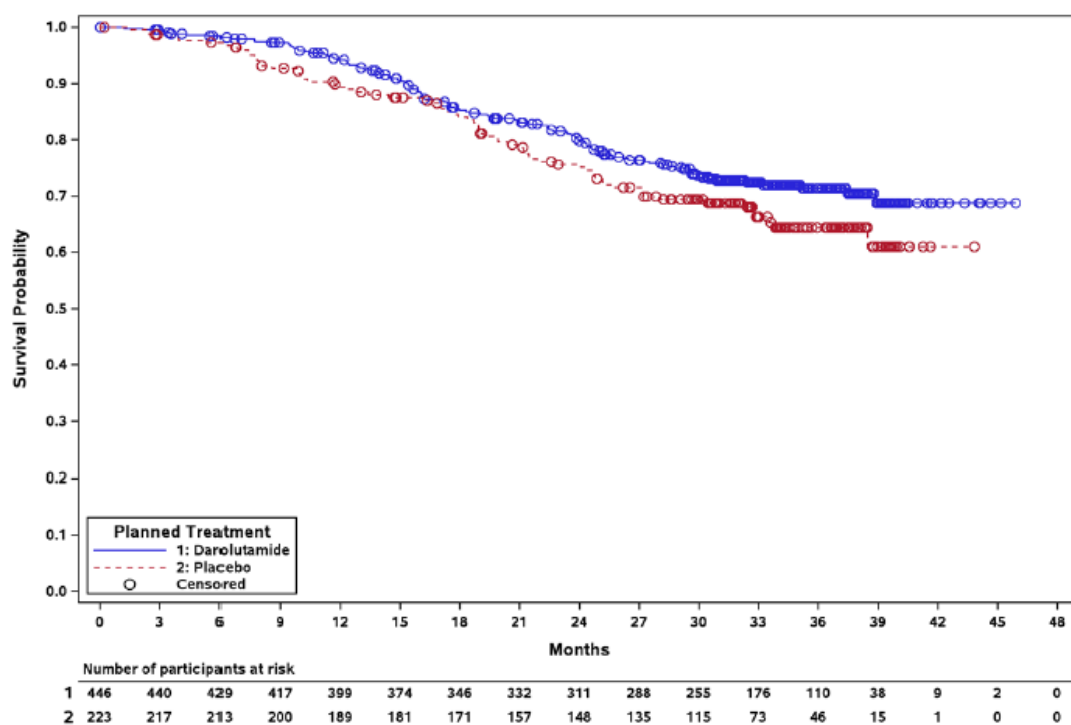


Figure 3 : Survie globale, courbes de Kaplan-Meier (population FAS) – gel de base du 10/01/2025 (Etude ARANOTE)
Compte tenu, de la non-significativité statistique de l'analyse finale de la survie globale, la séquence hiérarchique a été interrompue, ne permettant pas de conclure sur les effets des critères secondaires suivants. Les résultats des analyses correspondantes ne seront donc pas décrits dans cet avis.

Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ARANOTE dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires (PRO : *Patient-Reported Outcomes*) : évaluation de la douleur via le questionnaire BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form), évaluation de l'état fonctionnel via le questionnaire FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*).

Compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données de tolérance issues de l'étude ARANOTE

Les données de tolérance sont issues des résultats de l'étude ARANOTE (gel de base du 7 juin 2024, avec une durée médiane de suivi de 25,3 mois dans le groupe darolutamide et de 25,0 mois dans le groupe placebo).

La population de tolérance comprenait tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement, soit 666 patients, dont 445 patients dans le groupe darolutamide + ADT et 221 patients dans le groupe placebo + ADT.

La durée médiane d'exposition au traitement était de 24,2 mois dans le groupe darolutamide + ADT et de 17,3 mois dans le groupe placebo + ADT.

À la date de l'analyse principale de l'étude (07 juin 2024), 303 participants étaient encore sous traitement : 240 recevaient le darolutamide et 63 recevaient le placebo.

Le tableau ci-dessous décrit la tolérance générale chez les patients de l'étude ARANOTE.

Tableau 2 : Tolérance générale (population de tolérance) – Etude ARANOTE (gel de base du 7 juin 2024)

Variables	Etude ARANOTE	
	Groupe darolutamide + ADT (n=445)	Groupe placebo + ADT (n=221)
au moins 1 EI, n (%)	405 (91,0)	199 (90,0)
au moins 1 EI de grades ≥3, n (%)	158 (35,5)	79 (35,7)
au moins 1 EIG, n (%)	105 (23,6)	52 (23,5)
EI ayant entraîné l'arrêt du traitement	27 (6,1)	20 (9,0)
EI ayant entraîné le décès, n (%)	21 (4,7)	12 (5,4)

Abréviation : EI = Evénement indésirable, EIG = Evénement indésirable grave

Les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 10%) dans le groupe darolutamide + ADT ou le groupe placebo + ADT étaient l'anémie (20,4 % et 17,6 %), l'arthralgie (12,4 % et 11,3 %), les infections urinaires (11,7 % et 7,7 %), les douleurs de dos (9,7 % et 10,4 %) et les douleurs osseuses (7,4 % et 12,2 %).

Événements indésirables de grade 3 ou 4

La fréquence des EI de grade 3 ou 4 a été de 30,8 % dans le groupe darolutamide + ADT et de 30,3 % dans le groupe placebo + ADT.

Les EI de grade 3 ou 4 les plus fréquemment observés (≥ 0,5 %) dans l'un des deux groupes ont été respectivement : l'hypertension artérielle (4,3 % et 3,6 %), l'augmentation des ALAT (2,0 % et 0,5 %), l'augmentation des ASAT (2,2 % et 0,5 %), l'anémie (3,1 % et 3,6 %).

Événements indésirables ayant entraîné le décès

Au total, 33 décès faisant suite à des événements indésirables ont été observés avec 21 (4,7 %) décès dans le groupe darolutamide + ADT (mort subite, traumatisme crânio-cérébral, Infarctus du myocarde, choc septique 2 cas chacun ; sepsis, sepsis à Acinetobacter, pneumonie à COVID-19, progression de la maladie, dyspnée, hyponatrémie, syndrome de défaillance multiviscérale, complication oncologique, pneumonie virale, cancer de la prostate métastatique, œdème pulmonaire, sepsis pulmonaire, test SARS-CoV-2 positif, mort subite, infection urinaire et urosepsis 1 cas chacun) et 12 (5,4 %) décès dans le groupe placebo + ADT (2 morts subites et syndrome coronarien aigu, 1 cas chacun par infarctus aigu du myocarde, arrêt cardiaque, infarctus cérébral, hémorragie gastro-intestinale, ischémie intestinale accident vasculaire cérébral ischémique, congestion pulmonaire, embolie pulmonaire, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire).

Événements indésirables graves

La fréquence des EI graves a été de 23,6 % dans le groupe darolutamide + ADT et de 23,5 % dans le groupe placebo + ADT.

Les EI grave les plus fréquemment observés (≥ 1 %) dans l'un des deux groupes ont été respectivement : l'infection des voies urinaires (1,8 % et 0,5 %), la pneumonie (1,3 % et 0,5 %), la compression médullaire (1,1 % et 0) et l'anémie (0,7 % et 1,4 %).

Il est à noter que ces EI graves ont été de grade 3 chez respectivement 14,8 % et 14,5 % des patients et de grade 4 chez 1,8 % des patients de chaque groupe.

Événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP)

Les événements d'intérêt particulier ont concerné 198 patients (44,5 %) dans le groupe darolutamide + ADT et 102 patients (46,2%) dans le groupe placebo + ADT.

Les principaux événements indésirables d'intérêt particulier (EIIP) les plus fréquents (≥ 10% des patients) et plus fréquents dans le groupe darolutamide + ADT par rapport au groupe placebo + ADT étaient les affections cardiaques (12,4 % et 9,0%) et la fatigue/états asthéniques (9,2 % et 12,7 %).

Le tableau ci-dessous décrit les EI d'intérêt particulier rapportés au cours de l'étude ARANOTE.

Tableau 3 : EI d'intérêt particulier rapportés – Etude ARANOTE (gel de base du 7 juin 2024)

	Groupe darolutamide + ADT (N=445)	Groupe placebo + ADT (N=221)
Patients ayant rapporté au moins un EI d'intérêt particulier	198 (44,5)	102 (46,2)
Nombre de patients, n (%)		
Fatigue/états asthéniques	41 (9,2)	28 (12,7)
Fractures osseuses	18 (4,0)	5 (2,3)
Chutes	6 (1,3)	2 (0,9)
Diabète de type 2 et hyperglycémie	40 (9,0)	21 (9,5)
Affections du sein/gynécomasties	6 (1,3)	2 (0,9)
Vasodilatation et bouffées de chaleur	41 (9,2)	16 (7,2)
Rash	19 (4,3)	8 (3,6)
Hypertension	42 (9,4)	21 (9,5)
Affections cardiaques	55 (12,4)	20 (9,0)
– Arythmies	39 (8,8)	15 (6,8)
– Pathologies coronaires	16 (3,6)	3 (1,4)
– Insuffisances cardiaques	4 (0,9)	2 (0,9)
Ischémie cérébrale	1 (0,2)	3 (1,4)
Hémorragie cérébrale et intra-crânienne	2 (0,4)	1 (0,5)
Troubles cognitifs	7 (1,6)	1 (0,5)
Troubles dépressifs	2 (0,4)	2 (0,9)
Diminution du poids	14 (3,1)	6 (2,7)
Maladie pulmonaire interstitielle	1 (0,2)	1 (0,5)

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

Le résumé des risques du PGR de NUBEQA (darolutamide) (version 4.1, 09/02/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

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

3.3.3 Données issues des PSUR et PBRER (Periodic Benefit Risk Evaluation Report)

Les données présentées correspondent aux données internationales de tolérance du darolutamide incluses dans le dernier rapport de sécurité soumis aux autorités (PBRER /PSUR 10) couvrant la période du 31 janvier 2024 au 30 juillet 2025.

D'après ces rapports, en date du 30 juillet 2025, l'exposition cumulée au darolutamide dans les essais cliniques (en cours ou terminés) est estimée à 2 806 patients dans le monde.

Il n'y a pas de mesure additionnelle de réduction des risques (MARR).

Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié pendant et aucune mesure n'a été prise pour des raisons de sécurité significatives et ayant eu un impact sur le profil bénéfice-risque du produit au cours de la période couverte par ce rapport.

3.3.4 Données issues du RCP

Depuis le dernier examen par la Commission, à la rubrique 4.8 « Effets indésirables » du RCP a été modifiée de la manière suivante :

- suppression du risque de « douleur musculosquelettique » de la liste des effets indésirables fréquents,
- ajout d'une « augmentation de l'alanine aminotransférase » à la liste des effets indésirables très fréquents.

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients atteints de :

- CPRCnm ou de CPHSm ayant reçu le darolutamide sont la fatigue/les états asthéniques (13,7 %),
- CPHSm ayant reçu le darolutamide en association avec le docétaxel sont les éruptions cutanées (16,6 %) et l'hypertension (13,8 %).

Pour plus d'informations concernant la sécurité en cas d'administration du darolutamide en association, il convient de consulter le RCP de chacun des médicaments concernés. »

3.4 Synthèse des données d'utilisation

3.4.1 Métaanalyse en réseau (network metaanalysis, NMA [2025])

L'objectif de cette méta-analyse conduite par le laboratoire Bayer Healthcare SAS a été de comparer l'efficacité et la tolérance du darolutamide par rapport à 5 alternatives thérapeutiques disponibles en bi- ou tri-thérapies (au docétaxel, darolutamide, abiratérone, enzalutamide et apalutamide).

Une revue systématique de la littérature a été effectuée afin d'identifier l'ensemble des essais pertinents (dernière actualisation au 12 décembre 2023) dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique. Au total, 11 essais cliniques randomisés ont été sélectionnés (13 comparaisons).

Les comparaisons ont été réalisées en l'absence de bras commun direct, en utilisant l'ADT seule comme comparateur de référence avec ou sans docétaxel. Les analyses ont porté sur les principaux critères d'efficacité cliniquement pertinents (survie globale, survie sans progression) ainsi que sur certains critères de tolérance et résultats rapportés par les patients (*PRO*).

La méta-analyse en réseau a été réalisée par un modèle bayésien, avec une hypothèse de risques proportionnels pour l'estimation de la survie sans progression et de la survie globale. Les hazard ratios n'ont pas été ajustés sur le crossover qui était autorisé dans les études ARCHES, TITAN, LATITUDE et ARANOTE.

Les résultats de cette étude ne seront pas retenus du fait de nombreuses limites invalidant la méta-analyse en réseau notamment car :

- une connexion au réseau de l'association DAR + ADT faite uniquement par un seul essai (ARANOTE) ;
- une violation apparente et des incertitudes concernant le respect des hypothèses sous-jacentes à la méta-analyse en réseau : respectivement cohérence sur les boucles fermées et transitivité ;
 - notamment des schémas inhomogènes et notamment des mesures inhomogènes des critères de jugement (avec l'absence d'aveugle dans une partie non négligeable des essais inclus, et des inclusions réparties sur 10 ans) ;
 - avec des populations également non homogènes et non interchangeables entre les essais, ce qu'illustrent les données (notamment les essais incluant des malades avec score ECOG 2, un âge médian variant de 63 à 70 ans et une proportion de tumeurs dites de haut volume variant (de 0% à 82 %) ;

Par ailleurs, même en supposant ces hypothèses vérifiées, aucun bénéfice statistiquement significatif du darolutamide par rapport aux alternatives disponibles n'est mis en évidence en termes de survie globale.

3.4.2 Etude EPICAP (Epidemiology and treatment patterns of metastatic hormone sensitive prostate cancer [mHSPC] in France)

L'étude EPICAP est une étude observationnelle française conduite par le laboratoire Bayer Healthcare SAS à partir de données médico-administratives. Il s'agit d'une analyse rétrospective sur l'échantillon du système nationale des données de santé (ESND, échantillon de 2 % du SNDS) qui décrit la prise en charge en France des patients atteints d'un CPHSm sur la période 2018-2023²².

L'objectif de cette étude était de documenter la prise en charge des patients atteints d'un CPHSm en vie réelle. Compte tenu de son objectif et de son schéma, cette étude ne permet pas de conclure de manière robuste sur la prise en charge des patients identifiés.

3.5 Modification du parcours de soins

NUBEQA (darolutamide) n'est pas susceptible de simplifier le parcours de soins des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm).

²² Il s'agit d'une étude observationnelle menée par le laboratoire Bayer Healthcare SAS dont le plan d'analyse statistique et le rapport d'étude final sont annexés à ce dossier.

3.6 Programme d'études

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

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

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer de la prostate hormonosensible métastatique		
ARASAFE (NCT05676203)	Etude de phase III randomisée en ouvert. Evaluer deux schémas posologiques de docétaxel en association avec le darolutamide et la suppression androgénique (ADT) chez des patients atteints de cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm).	Etude terminée – Résultats attendus pour Q1 2027
ChoiPPO (Choix du régime de traitement systémique dans le Cancer de la Prostate Hormono sensible métastatique : comprendre les Préférences des Patients, étude Observationnelle réalisée en France)	Etude observationnelle française conduite selon une méthode DCE (discrete choice experiment ou méthode des choix discrets). L'objectif principal est de décrire les préférences des patients atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique (CPHSm) concernant l'ensemble des stratégies thérapeutiques systémiques à base d'hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG).	Résultats attendus pour Q1 2027
ROAD (NCT07344779)	Etude observationnelle, prospective, multicentrique, multi-cohortes, évaluant l'efficacité et la tolérance en conditions réelles du darolutamide associé à un traitement par suppression androgénique (ADT), avec ou sans docétaxel, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (mHSPC). L'objectif principal est d'évaluer la proportion de patients atteignant des taux d'antigène prostatique spécifique (PSA) indétectables (< 0,2 ng/mL) après un an de traitement dans chaque cohorte.	Résultats attendus pour Q4 2027

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Cancer de la prostate à haut risque de récurrence biochimique		
ARASTEP (NCT05794906)	Étude clinique de phase III randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, comparant le darolutamide associé à un traitement par suppression androgénique (ADT) à une association placebo et ADT chez des patients atteints d'un cancer de la prostate à haut risque de récurrence biochimique (BCR) du cancer de la prostate. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'association darolutamide et ADT en termes de survie sans progression radiologique.	Etude en cours - Inclusion terminée Date de début : 03/04/23 Date de fin d'étude estimée : 29/03/2030
Cancer de la prostate à très haut risque de récurrence biochimique		
DASL-HiCAP (NCT04136353)	Etude clinique de phase III randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à très haut risque de récurrence, comparant le darolutamide en association à un ADT + une radiothérapie à un placebo, en association à un ADT + une radiothérapie. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du darolutamide (en plus des soins standards) en termes de survie sans métastase.	Etude en cours - Inclusion terminée Date de début : 13/11/19 Date de fin d'étude estimée : 30/06/2027

4. Discussion

Au total, lors du gel de base du 07/06/2024, NUBEQA (darolutamide) en association à une suppression androgénique (ADT) **a démontré sa supériorité par rapport à l'ADT seule** dans une étude de phase III randomisée, en double aveugle (étude ARANOTE) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm), sur la survie sans progression radiologique (critère de jugement principal) dans la population FAS. La SSPr médiane n'était pas atteinte dans le groupe darolutamide *versus* 25,0 mois dans le groupe darolutamide (HR en faveur du groupe darolutamide de 0,541 ; IC₉₅ % [0,413 ; 0,707] ; p<0,0001).

Au cours de l'analyse intermédiaire, réalisée après la survenue de 163 décès et un suivi médian de 25,3 mois, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de survie globale dans la population FAS avec un HR = 0,813 [IC₉₅ % : 0,591 – 1,118] ; **NS**. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Lors du gel de base du 10/01/2025, l'analyse finale sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés a été réalisée, après la survenue de 185 décès ainsi qu'un suivi médian de 31,4 mois dans le groupe darolutamide et de 30,5 mois dans le groupe placebo. Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes en termes de survie globale dans la population FAS avec un HR = 0,776 [IC₉₅ % : 0,577 – 1,045] ; **NS**. La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes de traitement.

Le profil de sécurité était marqué notamment par une toxicité générale (asthénie, arthralgie et infection des voies urinaires).

La portée de ces résultats est limitée par les points suivants :

- l'absence de gain démontré sur la survie globale (lors d'une analyse intermédiaire et de l'analyse finale sur ce critère) ;
- en raison de la non-significativité statistique de l'analyse de la survie globale, la séquence hiérarchique a été interrompue, ne permettant pas de conclure à un effet statistiquement significatif sur les critères secondaires suivants ;
- une interprétation des résultats limitée par un nombre élevé de données censurées, réduisant la robustesse des estimations de l'effet du traitement sur les critères de survie ;
- l'absence de données robustes (comparatives directes ou indirectes), sur l'apport du médicament vis à vis des autres hormonothérapies de nouvelle génération pouvant être utilisée au même niveau de la stratégie thérapeutique (enzalutamide, apalutamide, ou acétate d'abiratéron en association avec la prednisone ou la prednisolone) alors même que certaines de ces spécialités disposaient déjà d'une AMM à la date de réalisation de l'étude ARANOTE ;
- une perte de chance ne peut être écartée vis-à-vis des alternatives disponibles. Dans un contexte où, ces spécialités ont démontré un gain en survie globale par rapport à l'ADT.
- les données de qualité de vie sont à caractère exploratoire, compte tenu de la rupture de séquence hiérarchique et de ce fait, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ces résultats alors même que ce critère de jugement est pertinent dans un contexte de prise en charge médicale d'une pathologie cancéreuse évoluée ;
- un profil de tolérance marqué notamment par la survenue d'EI d'intérêt particulier comme les affections cardiaques (12,4 % et 9,0 %).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il est attendu un impact supplémentaire de NUBEQA (darolutamide) sur la morbidité uniquement dans le contexte du comparateur de l'étude (la suppression androgénique seule) qui n'est pas le standard de traitement actuel. Par ailleurs, l'impact supplémentaire sur la mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré. De ce fait, une

perte de chance ne peut être écartée vis-à-vis des alternatives disponibles ayant déjà démontré un gain en survie globale par rapport à l'ADT seule ou en association au docétaxel.

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 de NUBEQA (darolutamide) dans la stratégie thérapeutique

Prenant en compte :

- les résultats de l'étude ARANOTE, une étude de phase III randomisée, en double aveugle conduite chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm), avec une démonstration statistiquement significative de la survie sans progression radiologique (critère de jugement principal) et l'absence de démonstration d'un gain en survie globale (critère de jugement secondaire hiérarchisé) ;
- l'absence de données comparatives directes ou indirectes robustes permettant d'évaluer l'apport de NUBEQA (darolutamide) dans le cancer de la prostate hormonosensible métastatique, tant en termes d'efficacité que de tolérance, vis-à-vis des alternatives disponibles notamment celles avec une AMM antérieure au début des inclusions de l'étude ARANOTE ;
- l'existence d'alternatives thérapeutiques avec un meilleur niveau de preuve (gain démontré en survie globale). Par conséquent, en l'état actuel des données une perte de chance pour les patients ne peut être écartée ;

La Commission considère qu'en l'absence de démonstration d'un gain en survie globale, la spécialité NUBEQA (darolutamide) indiquée en association à la suppression androgénique (ADT), n'a pas de place dans la stratégie du traitement de première ligne des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormonosensible métastatique (CPHSm).

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 CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Le cancer de la prostate hormonosensible métastatique est une affection grave qui engage le pronostic vital. Il se situe au 1er rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme et qui, au stade hormonosensible métastatique, présente un mauvais pronostic avec des métastases osseuses dans plus de 90% des cas et engage le pronostic vital avec une survie médiane qui varie entre 13 et 75 mois en fonction des facteurs pronostiques.
- ➔ La spécialité NUBEQA (darolutamide) est un traitement à visée curative.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. comparateurs cliniquement pertinents).
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables est non établi faute de démonstration d'une supériorité en survie globale dans le contexte où les alternatives disponibles ont déjà prouvé leur impact

sur ce critère. Par conséquent, en l'état actuel des données, une perte de chance pour les patients ne peut être écartée.

→ La spécialité NUBEQA (darolutamide) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de l'incidence du cancer de la prostate ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
 - un impact supplémentaire établi par NUBEQA (darolutamide) + ADT en comparaison au placebo + ADT sur la morbidité en termes de survie sans progression radiologique. Néanmoins, cet impact est uniquement établi dans le contexte du comparateur de l'étude (la suppression androgénique seule) qui n'est pas le standard de traitement actuel ;
 - une absence d'impact démontré sur la survie globale (critère clinique pertinent pour cette pathologie) ;
 - une absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
 - une absence présumée d'une simplification du parcours de soins par NUBEQA (darolutamide) ;

NUBEQA (darolutamide) 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 NUBEQA (darolutamide) en association à la suppression androgénique est insuffisant dans l'extension d'indication de l'AMM.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

5.5 Population cible

Sans objet.

5.6 Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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