HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
4 février 2015

FIRMAGON 80 mg, poudre et solvant pour solution injectable
B/1 (CIP : 34009 394 326 8 7)
FIRMAGON 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable
B/2 (CIP : 34009 394 327 4 8)

Laboratoire FERRING SAS

DCI	dégarélix
Code ATC (2014)	L02BX02 (Autres antagonistes d'hormone et agents apparentés)
Motif de l'examen	**Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale.** **Renouvellement de l'inscription.**
Listes concernées	**Sécurité Sociale** (CSS L.162-17) **Collectivités** (CSP L.5123-2)
Indications concernées	**« Firmagon est un antagoniste de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH), indiqué dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant»**

SMR	**Maintien du SMR important.**
ASMR	**Les nouvelles données présentées, fondées principalement sur des études de tolérance réalisées en post-hoc, ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de FIRMAGON par la Commission. Par conséquent, FIRMAGON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de la Gn-RH et un antiandrogène le premier mois de traitement.**
Place dans la stratégie thérapeutique	**Les spécialités FIRMAGON constituent un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé (tumeur localement avancée [stades T3 à T4] et métastatique avec atteinte ganglionnaire [N+] ou à distance [M+]).**

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM : 17 février 2009 (procédure centralisée) Renouvellement de l'AMM : 13 novembre 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Plan de gestion de risques

Classification ATC	2014	
	L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
	L02	Thérapeutique endocrine
	L02B	Antihormones et apparentés
	L02BX	Autres inhibiteurs hormonaux et apparentés
	L02BX02	dégarélix

02 CONTEXTE

FIRMAGON (dégarelix), est un antagoniste des récepteurs de la GnRH. Il se fixe et bloque les récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse antérieure, entraînant une diminution de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) avec pour conséquence une rapide décroissance de la production de testostérone.
Dans son avis du 23/09/2009 lors de l'inscription de FIRMAGON sur les listes sécurité sociale et collectivités, la Commission avait attribué un service médical rendu important (SMR important) et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) « dans la stratégie actuelle de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de GnRH et un anti-androgène le premier mois de traitement.»

La Commission examine la demande de réinscription de FIRMAGON sur la liste sécurité sociale ainsi qu'une demande de réévaluation de l'ASMR à l'initiative du laboratoire dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Firmagon est un antagoniste de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH), indiqué dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant. »

04 POSOLOGIE

La posologie mentionnée dans le RCP est la suivante :

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

« La première dose du traitement d'entretien doit être administrée 1 mois après la dose de début du traitement.
La réponse thérapeutique au dégarélix est évaluée par l'examen clinique et les dosages sanguins de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Les études cliniques ont montré que l'inhibition de la sécrétion de testostérone (T) débute immédiatement après l'administration de la dose initiale du traitement. Un taux sérique de testostérone, correspondant à la castration médicale (T ≤ 0,5 ng/ml), est atteint trois jours après chez 96 % des patients et un mois après, chez 100 % des patients. Il a été montré qu'après 1 an de traitement à la dose d'entretien, la suppression de la sécrétion de testostérone (T ≤ 0,5 ng/ml) se maintenait chez 97 % des patients.
En l'absence de réponse clinique optimale, il faut s'assurer que le taux sérique de testostérone obtenu correspond bien à une suppression androgénique.
Le dégarélix n'induisant pas de pic de testostérone, il n'est pas nécessaire de prescrire un anti-androgène lors de l'instauration du traitement. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE[1,2,3]

Le cancer de la prostate constitue un problème de santé publique important, il se situe en France au premier rang des cancers avec une incidence estimée à 56 841 cas/an en 2012. Il représente environ 28,5% de l'ensemble des cancers incidents masculins.
Son incidence est en forte augmentation (+8,5% par an entre 2000 et 2005) en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des techniques diagnostiques et de la recrudescence de l'utilisation du dosage des PSA en situation de dépistage. Parallèlement on observe une diminution de son taux de mortalité (en moyenne -2,5 % par an sur cette même période). Avec une survie relative à 5 ans estimée à près de 80%, c'est un cancer de très bon pronostic. L'âge moyen au diagnostic est de 71 ans.
Le cancer de la prostate est le plus souvent diagnostiqué sur une élévation de la valeur du PSA sérique total, une anomalie de consistance de la prostate détectée au toucher rectal ou plus rarement sur un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques transrectaux guidés par échographie endorectale.

Les recommandations actuelles[1,2] sur la prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH aux stades non métastatiques (en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localement avancées aux stades T3-T4) ainsi qu'aux stades métastatiques. FIRMAGON est une hormonothérapie par antagonisme des récepteurs de la GnRH et constitue une alternative aux analogues de la GnRH déjà disponibles.

[1] HAS (Haute Autorité de Santé) et INCa (Institut National du Cancer). Cancer de la prostate. Guide - Affection de longue durée. Janvier 2012.
[2] CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie). Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P et al. Recommandations en Onco-Urologie 2013 : Cancer de la prostate.Progérs en urologie (2013), Suppl. 2S69-S102
[3] INCa, Les cancers en France, Edition 2013

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Analogues de la GnRH indiqués dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ENANTONE LP 3,75 - 11,25 - 30 mg (leuproréline) *TAKEDA*	non	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)* **	18/07/2007 (11,25 mg et 3,75 mg) 14/05/2008 (30 mg)	Important	V (par rapport aux autres analogues de la GnRH)	oui
ELIGARD 7,5-22,5 - 45 mg (leuproréline) *ASTELLAS PHARMA*	non	Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.	05/10/2005 (75,5 et 22,5 mg) 05/12/2007 (45 mg)	Important	V (Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres analogues de la GnRH dans la prise en charge du traitement du cancer de la prostate à un stade avancé)	oui
ZOLADEX 3,6-10,8 mg (goséréline) *ASTRAZENECA*	non	Traitement du cancer de la prostate métastasé. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).	08/04/1987 (3,6 mg) 16/06/1999 (10,8 mg)	Important	II (en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé)	oui
BIGONIST 6,3 mg (buséréline) *SANOFI-AVENTIS FRANCE*	non	Cancer de la prostate avec métastases.	15/12/1993	Important	Non disponible	oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) *FERRING*	non	Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant avancé.	03/04/2002	Important	V (par rapport aux médicaments de comparaison)	oui

DECAPEPTYL 0,1, LP 3, LP 11,25 et LP 22,5 mg (triptoréline) *IPSEN PHARMA*	non	**0,1 mg** Cancer de la prostate avec métastases (traitement d'attaque, avant utilisation de la forme à libération prolongée). **3 mg et 11,25 mg :** Traitement du cancer de la prostate métastatique. Traitement du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie. **22,5 mg :** Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant, localement avancé ou métastatique. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate hormonodépendant, localement avancé.	12/04/2006 (LP 3mg et LP 11,25 mg) 22/09/2010 (LP 22,5 mg)	Important	V (pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé)	oui

*classe pharmaco-thérapeutique
** *indication non encore évaluée par la Commission*

6.1.2 Anti-androgènes indiqués dans le cancer de la prostate

NOM (DCI) *Laboratoire*	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CASODEX 50-150 mg (bicalutamide) *ASTRAZENECA*	non	**Cancer de la prostate métastasé** Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale. **Cancer de la prostate localement avancé** Casodex est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.	05/03/1997 (50 mg) 31/05/2006 (150 mg)	Important	IV (mineure) en termes de réduction des effets indésirables, par rapport aux anti-androgènes non stéroïdiens dans le cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale V (pas d'amélioration du service médical rendu dans la prise en charge actuelle des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastasé au stade localement avancé, en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie)	oui
ANANDRON 50-150 mg (nilutamide) *ASTELLAS*	non	Cancer de la prostate métastasé en co-prescription avec la castration chirurgicale ou chimique, l'efficacité s'observant chez les patients non traités antérieurement (moins de 10% de réponses lorsqu'une première thérapeutique hormonale a été tentée et s'est avérée inefficace ou dépassée).	15/10/1986 (50mg) 12/09/1990 (150 mg)	Important	Non disponible	oui

EULEXINE 150 mg (flutamide) *MSD*	non	Cancer de la prostate avec métastases	18/06/1986	Important	Non disponible	oui
ANDROCUR 50-100 mg (cyprotérone) *BAYER*	non	Traitement palliatif du cancer de la prostate	23/10/1996 (100 mg)	Important	Non disponible	oui

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

◗ Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents même si les analogues de la GnRH, sont à considérer plus particulièrement dans la mesure où l'hormonothérapie par analogues ou antagonistes de la GnRH est le traitement de référence.
En cas de traitement par un analogue de la GnRH, une hypertestostéronémie transitoire (effet « flare up ») peut être observée. Dans cette situation, un anti-androgène peut être associé sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
USA	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé
Royaume-Uni	NICE (en cours)	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Allemagne	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Pays-Bas	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Belgique	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Italie	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Autriche	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
République Tchèque	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Danemark	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Grèce	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Finlande	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Hongrie	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Irlande	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Norvège	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Pologne	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Portugal	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Slovaquie	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Chypre	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Luxembourg	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
Slovénie	Oui	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	23 septembre 2009 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
SMR	Le service médical rendu par FIRMAGON est important.
ASMR	Dans la stratégie actuelle de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de GnRH et un antiandrogène le premier mois de traitement, FIRMAGON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques d'efficacité reposent sur un essai clinique en ouvert (étude CS21[4]) qui a déjà été analysé par la CT (avis du 23/09/2009).

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a fourni :

- les données de suivi d'efficacité et de tolérance de l'étude pivot CS21 (étude CS21A[5,6]) ;
- les données de tolérance cardiovasculaire de l'étude CS21 (Smith et al, 2010[7]) ;
- les données de tolérance d'une analyse groupée de 6 essais de phase III (Albertsen et al, 2014[8]) ;
- les données de tolérance d'une analyse groupée de 9 essais cliniques de phase II/III (Smith et al, 2011[9]).

09.1 Efficacité

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

Dans le cadre de la demande d'inscription (avis du 23/09/2009), la Commission avait analysé l'étude pivot CS21 comparant deux doses de dégarélix par voie sous-cutanée (une dose initiale de 240 mg suivie de doses mensuelles d'entretien de 160 mg ou 80 mg) versus leuproréline, dose mensuelle de 7,5 mg par voie intramusculaire, chez 620 patients atteints d'un cancer de la prostate et requérant une thérapie de suppression androgénique.

La non-infériorité de FIRMAGON par rapport à la leuproréline en termes de pourcentage de patients atteignant après un an de traitement une testostéronémie $\leq$ 0,5 ng/ml avait été démontrée. Le pourcentage de patients avec augmentation de la testostéronémie durant les 2 premières semaines de traitement a été de 80,1% dans le groupe leuproréline et 0% dans le groupe FIRMAGON.

La Commission avait souligné que contrairement à la pratique recommandée en France, la prescription d'antiandrogène durant le premier mois de traitement par analogue de la Gn-RH n'a concerné que 11% (n=23) des patients du groupe comparateur dans cette étude.

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment observés au cours du traitement par dégarélix avaient été des bouffées de chaleur (25%) et une prise de poids (7%), ainsi que des réactions au site d'injection avec des douleurs et un érythème rapportés respectivement chez 28% et 17% des patients.

[4] Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int 2008;102:1531-8

[5] Crawford ED, Tombal B, Miller K, et al. A Phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuproreline to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. J Urol 2011;186:889-97

[6] Crawford ED, Shore ND, Moul JW et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. Urology 2014;83:1122-8.

[7] Smith MR, Klotz L, Persson BE et al. Wilde cardiovascular safety of degarelix: Results from a 12-month, comparative, randomized, open label, parallel group phase III trial in patients with prostate cancer. J Urol. 2010;184:2313-9.

[8] Albertsen PC, Klotz L, Tombal B et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. Eur Urol 2014; 65:565-73.

[9] Smith MR, Klotz L, Van der Meulen E et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of dégarélix. J Urol. 2011; 186:1835-42.

Données de suivi d'efficacité (Etude CS21A) avec un recul de 5 ans

Au total, 386 patients ayant terminé l'étude initiale CS21 ont été inclus dans cette phase d'extension en ouvert de 5 ans.

L'objectif principal était le suivi en ouvert de la tolérance à long terme, l'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire.

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

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

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

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

09.2 Tolérance/Effets indésirables

- **Données issues des études cliniques**

Données de suivi de tolérance (Etude CS21A) avec un recul de 5 ans

Compte tenu des remarques mentionnées ci-dessus, les données de tolérance sont indiquées à titre informatif.

L'analyse de la tolérance a porté sur les données groupées de 544 patients issus des études CS21 et CS21A, ayant reçu au moins 1 injection de dégarélix, que ce soit lors de l'étude initiale ou lors de la phase d'extension. Au total, 42% des patients (163/386) ont terminé l'étude d'extension.

Un total de 86 patients (14%) est sorti de l'étude d'extension en raison d'un effet indésirable (EI). Les causes principales ont été les troubles généraux (5%, n=28) et les troubles cardiaques (3%, n=14).

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours des deux études ont été les troubles généraux et réactions au site d'injection (53%, n=287) avec principalement des douleurs au site d'injection (31%, n=168) ou un érythème au site d'injection (22%, n=117) et une prise de poids (16%, n=86). La plupart des réactions au site d'injection sont survenues au début du traitement.

Un total de 164 patients (30%) a présenté un EI de grade 3, 19 patients (3%) un EI de grade 4 et 40 patients (7%) sont décédés dont 30 durant la phase d'extension, principalement en raison de la progression du cancer (2%, n=12) et de troubles cardiaques (2%, n=12).

Etude Smith et al. (2010)

Cette étude rétrospective a évalué les données de tolérance cardiovasculaires chez des patients atteints d'un cancer de la prostate requérant une thérapie de suppression androgénique et issus de l'étude pivot CS21 déjà analysée par la Commission.

Parmi les 620 patients inclus dans l'étude initiale, 558 ont été inclus dans cette étude pour l'analyse de la tolérance cardiovasculaire :

- dégarélix 240/80 mg, n=191 ;
- dégarélix 240/160 mg (posologie hors-AMM), n=183 ;
- leuproréline 7,5 mg, n=184.

Les ECG à 12 dérivations réalisés au cours de l'étude initiale CS21 ont été analysés et notamment l'allongement du QT corrigé (méthode de Fridéricia).

L'augmentation moyenne du QTcF à la fin de l'étude par rapport à l'inclusion a été de +2,94% à +3,45% selon les groupes. La moyenne de modification du QTcF tout au long de l'étude a été de 13 msec dans le groupe poolé dégarélix et de 14 msec dans le groupe leuproréline.
Le trouble cardiaque le plus fréquemment rapporté a été l'ischémie myocardique dans le groupe poolé dégarélix (n=18, 4%) et dans le groupe leuproréline (n=21, 10%).
Les deux traitements étaient associés à des arythmies supraventriculaires chez 2% (n=10) des patients du groupe poolé dégarélix et chez 4% (n=9) des patients du groupe leuproréline.
Compte tenu de la méthodologie de cette analyse rétrospective qui s'est focalisée sur une partie de la population de l'étude pivot pour l'analyse de la tolérance cardiovasculaire, mais aussi du nombre important de patients traités selon un schéma posologique de dégarélix hors-AMM (240/160 mg au lieu de 240/80mg, n=183), ces résultats de tolérance ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Etude Smith et al. (2011)

Cette analyse de tolérance avait pour objectif d'évaluer l'incidence des événements cardiovasculaires avant et après le traitement par dégarélix à partir des données poolées de 9 études cliniques incluant 1704 patients atteints d'un cancer de la prostate requérant une thérapie de suppression androgénique.
Les patients ont reçu 20 à 480 mg de dégarélix pendant une période moyenne de 22 mois.
Cette étude a suggéré que le taux global de survenue d'événements cardiovasculaires étaient similaires avant et après le traitement par dégarélix (5,5 versus 6,1/100 personnes-année, p=0,45).
Compte tenu des points suivants :

- la méthodologie de cette étude regroupant des essais cliniques hétérogènes (études de recherche de doses, phases II et III, phases d'extension d'études initialement comparatives) ;
- l'absence d'exhaustivité dans la recherche des études prise en compte pour l'analyse groupée ;
- le schéma posologique hors-AMM de dégarélix pour certaines études (notamment le bras de l'étude pivot à posologie 240/160 mg) ;
- la non exhaustivité des facteurs cardiovasculaires étudiés ;

ces résultats de tolérance ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Etude Albertsen et al.

Cette analyse de tolérance avait pour objectif de comparer les effets cardiovasculaires associés à dégarélix versus les agonistes de la GnRH à partir des données poolées de 6 études cliniques randomisées de phase III, incluant 2328 patients ayant un cancer de la prostate et naïfs d'hormonothérapie.
En raison d'une randomisation selon un ratio 3:1, 2:1, ou 1:1, 1491 patients étaient traités par dégarélix et 837 par agonistes de la GnRH (leuproréline n=379 et goséreline n=458).
La durée de traitement était comprise entre 3 à 12 mois, avec des schémas posologiques de dégarélix hors-AMM (bras de l'étude pivot à posologie 240/160 mg).
Au cours de la 1er année de traitement, chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire (n=708), le risque de présenter un événement cardiovasculaire ou un décès suggéré a été statistiquement plus faible chez les patients traités par dégarélix que chez ceux traités par agonistes de la GnRH (HR =0,44 ; $IC_{95\%}$ [0,26 ; 0,74], p=0,0018). La réduction du risque absolu était de 8,2%.
Compte tenu de la méthodologie de cette étude qui regroupe des essais cliniques avec des durées d'exposition au dégarélix différentes, des schémas posologiques hors-AMM, ainsi que de la non exhaustivité des facteurs cardiovasculaires étudiés, ces résultats de tolérance ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

- **Données issues des PSUR**

Les données de sécurité présentées résultent d'une synthèse des données internationales de tolérance incluses dans le dernier PSUR soumis aux autorités (EMA) le 9 avril 2014 qui couvre la période du 18 février 2013 au 17 février 2014.

Les « risques identifiés » associés au traitement par dégarélix et présentés dans le plan de gestion des risques sont les suivants : réactions au site d'injection ; développement d'anticorps anti-dégarélix et allongement de l'intervalle QT.
Les « risques potentiels » associés au traitement par dégarélix et présentés dans le plan de gestion des risques sont les suivants : augmentation des enzymes hépatiques, hypersensibilité, diminution de la densité osseuse et maladie cardiovasculaire ;

L'exposition cumulée à dégarélix a été estimée à 246 015 patients. Au 17 février 2014, 2526 cas d'effets indésirables ont été notifiés dont 440 graves.
Sur la période du 18 février 2013 au 17 février 2014, 92 décès ont été notifiés dont 72 survenus au cours des essais cliniques et principalement liés à la progression de la maladie.
L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

- **Données issues du RCP**

Le RCP a été modifié pour mentionner l'absence d'effet intrinsèque de dégarélix sur la repolarisation cardiaque (QTcF), le rythme cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire, la dépolarisation cardiaque, ou la morphologie de l'onde T ou de l'onde U.
Cette modification fait suite aux résultats de tolérance de l'étude CS22 menée chez 80 volontaires sains ayant reçu une perfusion IV de dégarélix de 60 minutes, atteignant une Cmax de 222 ng/ml, soit environ 3 à 4 fois la Cmax obtenue pendant le traitement du cancer de la prostate.

09.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2014), le nombre annuel de prescriptions de FIRMAGON a été de 18 288 prescriptions dont 80% pour le dosage à 80 mg et 20% pour le dosage à 120 mg, ce qui correspondrait à environ 5000 patients ayant débuté un traitement en 2014 (posologie de 240 mg).

09.4 Résumé & discussion

Efficacité
Le laboratoire a fourni l'étude de suivi CS21A, phase d'extension en ouvert de l'étude pivot CS21 déjà analysée par la Commission, qui permet d'avoir un recul d'utilisation continue de 5 ans.

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

Tolérance
Le laboratoire a fourni 3 études ayant évalué la tolérance cardiovasculaire de dégarélix en termes d'allongement de l'intervalle QT et de la fréquence des événements cardiovasculaires.
L'étude de Smith et al. (2010) a comparé le profil de tolérance cardiovasculaire de dégarélix et de leuproréline, à partir de données issues de l'étude initiale CS21. Les résultats suggèrent des modifications de l'intervalle QTcF et une fréquence des arythmies supraventriculaires comparables entre les deux groupes de traitements (respectivement 13 msec dans le groupe poolé dégarélix 80/160 mg versus 14 msec dans le groupe leuproréline et 2% versus 4%). L'analyse groupée des données de tolérance de 9 études cliniques (Smith et al. (2011)) a suggéré que les taux

d'événements cardiovasculaires observés étaient similaires avant et après le début du traitement par dégarélix (5,5 versus 6,1/100 personnes-année, p=0,45).
L'analyse groupée des données de tolérance de 6 études cliniques (Albersten et al.) a suggéré que les patients ayant des antécédents de maladies cardiovasculaires traités par dégarélix ont un risque d'événements cardiovasculaires réduit de moitié par rapport à ceux traités par agonistes de la GnRH (HR =0,44 ; $IC_{95\%}$ [0,26 ; 0,74], p=0,0018).
Compte tenu de la méthodologie de ces études de tolérance réalisées en post-hoc, et notamment des posologies de dégarélix hors-AMM, de la variabilité des durées de traitements et de la non exhaustivité des facteurs cardiovasculaires étudiés, ces résultats ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.
Selon le RCP actualisé, l'absence d'effets intrinsèques de dégarélix sur la repolarisation cardiaque (QTcF), le rythme cardiaque, la conduction auriculo-ventriculaire et la dépolarisation cardiaque a été montrée dans une étude approfondie de l'intervalle QT chez 80 volontaires sains ayant reçu une perfusion IV de dégarélix de 60 minutes.
Il convient de noter que même en l'absence d'effet intrinsèque du dégarélix, le traitement par suppression androgénique reste un facteur de risque cardiovasculaire, comme mentionné dans le RCP de FIRMAGON.

09.5 Programme d'études

Les études en cours sont les suivantes :

- Etude CS39 (Etude PASS): étude observationnelle de tolérance, incluant la tolérance cardiovasculaire, chez les patients atteint d'un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON ou un agoniste de la GnRH. Les inclusions (n=1500) ont été terminées en avril 2013.
- Etude CS41 : étude d'efficacité et de tolérance en vie réelle de dégarélix dans le traitement par suppression androgénique du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant, en Allemagne (675 patients inclus).
- Etude CS46 : étude d'efficacité et de tolérance en vie réelle de dégarélix dans le traitement par suppression androgénique du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant, au Pays-Bas (276 patients inclus).
- Etude AFU – GETUG 22 de phase II randomisée multicentrique française comparant l'efficacité d'une hormonothérapie courte par dégarélix concomitante à une radiothérapie *versus* une radiothérapie exclusive dans le traitement de rattrapage de patients ayant un PSA détectable après prostatectomie totale.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations nationales[1,2] sur la prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH (agonistes ou antagonistes) dans les situations suivantes :

- Au stade non métastatique :
  - Tumeur localisée à risque intermédiaire (classification de D'Amico) : en traitement adjuvant à la radiothérapie externe (durée de traitement ≤6 mois) ;
  - Tumeur localisée à haut risque (classification de D'Amico) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;
  - Tumeur localement avancée aux stades T3b à T4* (classification TNM) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;
- Au stade métastatique :
  - Atteinte ganglionnaire (N+)** ou à distance (M+)** (classification TNM) : traitement de référence, en association éventuelle à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration) et/ou radiothérapie pelvi-prostatique ;

*T3b – T4 : tumeur localement avancée, c'est-à-dire T3b = extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale, T4 = tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales.
**N = atteinte ganglionnaire, M = métastases à distance

Cependant, l'indication des spécialités FIRMAGON est restreinte au « traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé. »

Les spécialités FIRMAGON constituent donc un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant aux stades non métastatiques avec tumeur localement avancée (stades T3 à T4) et aux stades métastatique avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+).

Il n'est pas nécessaire de prescrire un anti-androgène lors du traitement par FIRMAGON.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

◗ Le cancer de la prostate est une maladie qui engage le pronostic vital.

◗ Les spécialités FIRMAGON sont un traitement spécifique du cancer de la prostate au stade avancé à visée curative.

◗ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités FIRMAGON est important.

◗ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses aux spécialités FIRMAGON.

◗ Les spécialités FIRMAGON sont un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

◗ Intérêt de santé publique :
Le cancer de la prostate est le plus fréquent de tous les cancers.
Le fardeau représenté par le cancer de la prostate est important. Le fardeau de la pathologie correspondant à la population relevant de l'indication thérapeutique de FIRMAGON (cancer de la prostate avancé hormono-dépendant) est modéré.
L'amélioration de la prise en charge des cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies. Toutefois, les spécialités FIRMAGON n'apportent pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique par rapport à la stratégie actuellement utilisée et notamment par rapport aux analogues de la GnRH.
Au vu des nouvelles données cliniques disponibles principalement fondées sur des études de tolérance réalisées en post-hoc et de la stratégie thérapeutique en vigueur, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité de la part des spécialités FIRMAGON. Par ailleurs, les spécialités FIRMAGON n'ont démontré aucune amélioration de la qualité de vie des patients traités.
En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités FIRMAGON.

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités FIRMAGON est important dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormonodépendant.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données présentées, fondées principalement sur des études de tolérance réalisées en post-hoc, ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de FIRMAGON par la Commission. Par conséquent, FIRMAGON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie actuelle de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de la Gn-RH et un anti-androgène le premier mois de traitement.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de FIRMAGON sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

◗ Taux de remboursement proposé : 100 %

◗ Conditionnements

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

◗ Demandes de données

La Commission souhaite disposer des données mentionnées au 9.5 lors de sa prochaine évaluation quinquennale.