



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

23 septembre 2009

**FIRMAGON 80 mg, poudre et solvant pour solution injectable  
B/1, (CIP : 3943268)**

**FIRMAGON 120 mg, poudre et solvant pour solution injectable  
B/2, (CIP : 3943274)**

**FERRING SAS**

Dégarélix

Liste I

Code ATC : L02BX02

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 17 février 2009

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Dégarélix

### 1.2. Originalité

Dégarélix est un antagoniste sélectif de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH). Il se fixe de façon compétitive et réversible sur les récepteurs GnRH de l'hypophyse, entraînant ainsi rapidement une réduction de la libération des gonadotrophines, hormone lutéinisante (LH) et hormone folliculo-stimulante (FSH), et donc de la sécrétion de testostérone (T) par les testicules.

### 1.3. Indication

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

### 1.4. Posologie

« Initiation du traitement	Traitement d'entretien – administration mensuelle
240 mg administrés en deux injections sous-cutanées 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 d'initiation du traitement. »

## 2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L02	Thérapeutique endocrine
L02B	Antagonistes et agents apparentés
L01BX	Autres antagonistes d'hormone et agents apparentés
L02BX02	dégarélix

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

#### Médicaments de comparaison

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

Leuproréline :

- ENANTONE LP 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) à libération prolongée

- ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée

Indiqués dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé.

- ELIGARD (7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg) poudre et solvant pour solution injectable

Indiqués dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé.

Goséréline :

- ZOLADEX 10,8 mg, implant en seringue pré remplie pour voie sous-cutanée

- ZOLADEX 3,6 mg, implant en seringue pré remplie pour voie sous-cutanée

Indiqués dans le 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).

Triptoréline :

- GONAPEPTYL 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues pré-remplies

Indiqués dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant avancé.

- DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM), forme à libération prolongée sur 3 mois

- DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours

Indiqués dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

- Anti-androgènes indiqués dans le cancer de la prostate :

- CASODEX (bicalutamide)

- ANANDRONE (nilutamide)

- EULEXINE (flutamide)

- ANDROCUR (cyprotérone)

### 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte :

- cinq études de phase II non comparatives dont l'objectif était de déterminer l'efficacité et le schéma thérapeutique optimal. Ces études ne seront donc pas détaillées dans ce document.
- une étude de phase III comparative versus leuproréline. A l'issue de cette étude une analyse post-hoc de la survie sans progression (temps jusqu'à échappement du PSA et décès) a été réalisée. Du fait des conditions méthodologiques choisies, cette analyse ne sera pas prise en compte dans cet avis.

#### 3.1. Efficacité

Etude de non-infériorité de deux doses de dégarélix par voie sous-cutanée (une dose initiale 240 mg suivie de doses mensuelles de 160 mg ou de 80 mg) versus leuproréline 7,5 mg par voie intramusculaire chez 620 patients atteints d'un cancer de la prostate et requérant une thérapie de suppression androgénique.

L'analyse statistique se fondait sur l'hypothèse suivante : la non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence entre les pourcentages de castration (testostéronémie  $\leq 0,5$  ng/ml du jour 28 au jour 364) des 2 traitements (dégarélix moins leuproréline) était inférieure à 10% en valeur absolue.

Critère principal : pourcentage de patients atteignant une testostéronémie  $\leq 0,5$  ng/ml à un an de traitement (du jour 28 au jour 364).

Critères secondaires :

- pourcentage de patients ayant une augmentation de la testostéronémie durant les deux premières semaines de traitement,
- pourcentage de patients ayant une testostéronémie  $\leq 0,5$  ng/ml au jour 3,
- pourcentage de patients ayant une baisse de l'antigène spécifique de la prostate (PSA).

Résultats :

Parmi les 610 patients traités,

- 31% avaient un cancer de la prostate localisé ;
- 29% avaient un cancer de la prostate localement avancé ;
- 20% avaient un cancer de la prostate métastatique ;
- 7% avaient un état métastatique inconnu ;
- 13% avaient subi précédemment une chirurgie ou une radiothérapie à but curatif et avaient une augmentation des PSA.

L'âge médian était 74 ans (extrêmes : 47-98).

Tableau 1 : pourcentage de patients ayant une testostéronémie < 0,5 ng/ml à un an de traitement (résultats ITT)

	Dégarélix 160 mg (n=202)	Dégarélix 80 mg (n=207)	Leuproréline 7,5 mg (n=201)
Patients présentant une testostéronémie < 0,5 ng/ml	199/202 (98,3%)	202/207 (97,2%)	194/201 (96,4%)
IC <sub>95%</sub> (%)	[94,8 - 99,4]	[93,5 - 98,8]	[92,5 - 98,2]
Différence absolue FIRMAGON vs leuproréline	1,9%	0,9%	
IC <sub>97,5%</sub> (%)	[-1,8 - 5,7]	[-3,2 - 5,0]	

p de non infériorité	<0,05	<0,05	
----------------------	-------	-------	--

Les résultats en ITT sur le critère principal ont démontré la non-infériorité du FIRMAGON versus leuproréline 7,5 mg. Des résultats similaires ont été observés en analyse per protocole.

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant une testostéronémie  $\leq$  0,5 ng/ml après l'instauration du traitement.

Temps	Dégarélix 80 mg en S.C.	Leuproréline 7,5 mg en I.M.
Jour 1	52%	0%
Jour 3	96%	0%
Jour 7	99%	1%
Jour 14	100%	18%
Jour 28	100%	100%

Le pourcentage de patients ayant une testostéronémie  $\leq$  0,5 ng/ml au jour 3 a été de 96% dans le groupe FIRMAGON vs aucun dans le groupe leuproréline.

Le taux d'antigènes spécifiques de la prostate (PSA) avait diminué de 64% deux semaines après l'administration de dégarélix, de 85% après 1 mois, de 95% après 3 mois et la suppression des PSA (environ 97%) s'est maintenue pendant toute la durée (1 an) du traitement.

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. Le nombre de patients ayant reçu un anti-androgène en association aux traitements de l'étude a été de 23 (11%) dans le groupe leuproréline et de 4 dans le groupe FIRMAGON. Un blocage androgénique complet est recommandé pendant le premier mois d'instauration du traitement par analogues de la LH-RH pour limiter le risque de « flare-up<sup>1</sup> » à la phase initiale de traitement.

La posologie mensuelle de 80 mg après une dose de charge de 240 mg a été celle retenue par l'AMM.

### 3.2. Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par dégarélix lors de l'étude pivot de phase III ont été des bouffées de chaleur (25%) et une prise de poids (7%), ainsi que des réactions au site d'injection.

Selon le RCP, une apparition d'anticorps anti-dégarélix a été observée chez 10% des patients au cours du traitement par FIRMAGON d'une durée d'un an. Aucune corrélation apparente n'a été observée entre la survenue de ces anticorps et l'efficacité et la tolérance de FIRMAGON après un an de traitement. Au-delà d'un an, on ne dispose pas de données d'efficacité et de tolérance relatives à l'apparition d'anticorps.

On ne dispose pas de données de tolérance à long terme pour cette spécialité.

### 3.3. Conclusion

Dans une étude comparative 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 a été montrée en termes de pourcentage de patients atteignant après un an de traitement une testostéronémie  $\leq$  0,5 ng/ml.

<sup>1</sup> Exacerbation de la symptomatologie liée à une élévation de la testostéronémie

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 souligne que contrairement à la pratique recommandée en France, la prescription d'antiandrogène durant le premier mois de traitement par analogue de Gn-RH n'a concerné que 11% des patients du groupe comparateur.

On ne dispose pas de donnée clinique démontrant l'intérêt de cette spécialité dans le traitement du cancer de la prostate par rapport aux analogues de Gn-RH. Les résultats d'une analyse post-AMM de la survie sans progression réalisée en post-hoc ne peuvent être retenus.

Le profil de tolérance a été similaire entre les deux traitements hormis l'apparition d'anticorps anti-dégarélix.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital ;  
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;  
Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention ;  
Il existe des alternatives médicamenteuses ;  
Intérêt de santé publique attendu :

Le cancer de la prostate est le plus fréquent de tous les cancers. En termes de mortalité, il est la 4ème cause de décès par cancer chez l'homme.

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 (Loi de santé publique 2004). Toutefois, la spécialité FIRMAGON n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique par rapport à la stratégie actuellement utilisée.

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité de la part de la spécialité Firmagon. Par ailleurs, la spécialité FIRMAGON n'a démontré aucune amélioration de la qualité de vie des patients traités.

La transposabilité des résultats de l'étude pivot à la pratique est à confirmer compte tenu de la durée limitée de l'étude (12 mois).

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité FIRMAGON.

Le service médical rendu par FIRMAGON est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

Dans la stratégie actuelle de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de Gn-RH et un antiandrogène le premier mois de traitement, FIRMAGON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V).

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique<sup>2</sup>

#### « Cancer localement avancé (T3/T4, N0-x, M0)

Le traitement de référence des cancers localement avancés T3/T4, N0-x, M0 consiste en une radiothérapie de conformation de la loge prostatique étendue aux aires ganglionnaires pelviennes avec ou sans modulation d'intensité avec une hormonothérapie d'une durée de 3 ans.

Pour un groupe restreint de patients (T3, hommes jeunes, signes fonctionnels urinaires, à faible risque d'extension métastatique), une prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes érectiles est une option. Elle doit répondre à des critères de qualité stricts et être précédée d'un curage ganglionnaire. Il n'y a pas de bénéfice à effectuer un traitement hormonal avant une prostatectomie totale. Le patient est informé de la possibilité d'un traitement complémentaire adjuvant (radiothérapie et/ou hormonothérapie) en fonction des résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

#### Cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne (tous T, cN1/pN1, M0)

L'hormonothérapie précoce de longue durée est le traitement de référence. La prostatectomie totale se discute si l'envahissement ganglionnaire est inférieur ou égal à 2 ganglions et microscopique.

La radiothérapie externe de la loge prostatique et du pelvis peut être proposée. Le principe de l'abstention-surveillance est de différer le traitement hormonal jusqu'à l'apparition de symptômes urinaires et osseux ou d'une élévation rapide du PSA total. Elle est possible avec un traitement hormonal (voire une association hormono-radiothérapie) différé pour un patient asymptomatique dont l'espérance de vie (qui tient compte de l'âge et des comorbidités individuelles) est estimée inférieure 10 ans.

#### Cancer de la prostate métastatique

L'hormonothérapie est le traitement de référence selon les modalités suivantes :

- instauration précoce
- association analogue de la LHRH et antiandrogènes le premier mois,
- puis monothérapie recommandée par analogue de la LHRH ou castration chirurgicale.

Il n'existe pas de bénéfice prouvé d'un blocage androgénique complet à long terme. Le traitement hormonal intermittent et l'association hormono-chimiothérapie sont actuellement en cours d'évaluation.

Les formes hormono-résistantes peuvent relever d'une manipulation hormonale (modification du traitement hormonal) ou d'un traitement par chimiothérapie lors de l'apparition de douleurs osseuses métastatiques ou d'altération de l'état général, ou en cas de critères de progression rapide.

Les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse font partie des protocoles de prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) de certaines tumeurs malignes à un stade avancé (dont le cancer de la prostate) avec atteinte osseuse.

L'abstention-surveillance est possible pour un patient asymptomatique dont l'espérance de vie (qui tient compte de l'âge et des comorbidités individuelles) est estimée inférieure à 10 ans. Un traitement hormonal différé est entrepris en cas de progression clinique ou biologique importante. »

Au vu des données disponibles, FIRMAGON, antagoniste de la GnRH administré en monothérapie, constitue un moyen thérapeutique supplémentaire dans l'hormonothérapie du cancer de la prostate au stade avancé.

---

<sup>2</sup> Guide ALD « cancer de la prostate » : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr). Septembre 2008

#### **4.4. Population cible**

La population cible de FIRMAGON est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade localement avancé (T3 et T4) ou métastatique.

En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à environ 62 000 cas en 2005<sup>3</sup>. Selon les données issues d'un échantillon de 5 des 8 registres français du cancer, parmi les 1 000 patients chez lesquels un cancer de la prostate avait été diagnostiqué en 1995, 18%<sup>4</sup> présentaient un stade localement avancé (T3 à T4). Le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate au stade localement avancé serait donc d'environ 11 200 par an. En revanche,

- on ne connaît pas la proportion de ces patients relevant d'une hormonothérapie isolée.
- on ne dispose pas de donnée épidémiologique permettant d'apprécier la proportion de patients diagnostiqués d'emblée aux stades localisés (T1, T2, N0) et qui évoluent vers un stade localement avancé.

Le stade métastatique représenterait 20% des cas incidents de cancer de prostate soit environ 12 400 patients par an.

Sur la base de ces données, la population cible de FIRMAGON est estimée à 24 000 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

##### **4.5.1 Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 100%**

---

<sup>3</sup> InVS, HCL, Francim, INCa : Présentation des dernières données d'incidence et de mortalité par cancer en France et des tendances des 25 dernières années (1980-2005) - Conférence de presse du 21 février 2008

<sup>4</sup> Bauvin E, Soulié M, Ménégos F, Macé-Lesec'h J, Buémi A, Velten M, Villers A, Grosclaude P. Medical and non-medical determinants of prostate cancer management: a population-based study. Eur J Cancer. 2003 Nov;39(16):2364-71