



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 FEVRIER 2021

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

Réévaluation

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans le traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les recommandations actuelles sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) préconisent :

- au stade localement avancé (T3-T4) : une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant pendant 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).

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

- Au stade métastatique :

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

o Chez les patients résistants à la castration (mCRPC), il convient de maintenir la castration et de proposer une chimiothérapie (docétaxel, cabazitaxel chez les patients précédemment traités par docétaxel) ou une hormonothérapie de 2^{ème} génération : acétate d'abiratérone (ZYTIGA), enzalutamide (XTANDI). A noter que le radium 223 (XOFIGO) a une AMM uniquement en cas de métastases osseuses après deux lignes de traitements antérieurs.

L'hormonothérapie de déprivation androgénique aux stades non métastatiques (en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localement avancées aux stades T3-T4) ainsi qu'aux stades métastatiques comporte deux classes de traitements, un antagoniste de la GnRH, FIRMAGON (dégarélix), et les agonistes de la GnRH (groséréline, triptoréline, leuproréline). En cas de traitement par un agoniste de la GnRH seul, une hypertestostéronémie transitoire (effet *flare up*) peut être observée. Cet effet n'est pas retrouvé avec le dégarélix. Un anti-androgène de 1^{ère} génération (bicalutamide, nilutamide, flutamide) était généralement associé à l'agoniste de la GnRH sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie. Depuis l'arrivée des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique et l'évolution de la stratégie thérapeutique, l'usage des anti-androgènes de 1^{ère} génération est limité (uniquement dans le cadre d'un blocage androgénique complet).

Place du médicament

Les spécialités FIRMAGON (dégarélix) représentent une alternative aux agonistes de la GnRH (groséréline, triptoréline, leuproréline) comme 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 métastatiques avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+).

Motif de l'examen	Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire
Indication concernée	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.
SMR	Maintien du SMR IMPORTANT
ISP	FIRMAGON n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
ASMR	Les nouvelles données présentées fondées principalement sur des analyses poolées exploratoires et sur des études observationnelles de tolérance ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de FIRMAGON (dégarélix) 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 hormono-dépendant au stade avancé.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les spécialités FIRMAGON (dégarélix) représentent une alternative aux agonistes de la GnRH (groséreléline, triptoréline, leuproréline) comme 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 métastatiques avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+).

01 CONTEXTE

Il s'agit de l'examen de la spécialité **FIRMAGON (dégarélix), poudre et solvant pour solution injectable**, dans le traitement du cancer de la prostate avancé hormonodépendant, suite à la demande de réévaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par le laboratoire.

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

Pour rappel, dans son avis d'inscription de septembre 2009¹, la Commission a attribué à FIRMAGON (dégarélix) un service médical rendu (SMR) important et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de GnRH et un anti-androgène le premier mois de traitement.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription de février 2015², la Commission a réévalué l'ASMR de FIRMAGON (dégarélix) à la demande du laboratoire et a maintenu l'ASMR V dans la stratégie de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de la GnRH et un antiandrogène le premier mois de traitement. Elle a considéré que les nouvelles données présentées, fondées principalement sur des études de tolérance post-hoc, n'étaient pas de nature à modifier son appréciation antérieure.

A noter que depuis la dernière évaluation de FIRMAGON (dégarélix), la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate a évolué avec l'arrivée d'hormonothérapies de nouvelle génération comprenant l'acétate d'abiratéron (ZYTIGA), un inhibiteur du CYP17, et les antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération : apalutamide (ERLEADA), enzalutamide (XTANDI) et darolutamide (NUBEQA). La Commission a considéré que ces traitements apportent une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

02 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

03 POSOLOGIE

« Posologie

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

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

[...]

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

¹ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 23/09/2009 pour FIRMAGON. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-10/firmagon_-_ct-6725.pdf

² HAS. Avis de renouvellement d'inscription de la Commission de la Transparence du 04/02/2015 pour FIRMAGON ; Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13811_FIRMAGON_PIC_REEV_RI_Avis2_CT13811.pdf

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

Mode d'administration

[...]

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

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

04 BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important. Avec une incidence de 50 430 cas en 2015, il se situe au 1^{er} rang des cancers chez l'homme en termes de fréquence, devant les cancers du poumon et colorectal³. Il représente près de 26 % des cancers incidents masculins et survient majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans⁴. Le cancer de la prostate se situe au 3^{ème} rang des décès par cancer chez l'homme (8 512 décès en 2015) bien que son taux de mortalité connaisse une diminution depuis quelques années⁵.

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

La classification TNM permet de définir différents stades du cancer de la prostate (localisé, localement avancé, avec atteinte ganglionnaire ou métastatique)⁶. A noter que pour chaque stade le cancer peut être sensible ou résistant à la castration chimique⁷.

La classification de D'Amico permet de classer les tumeurs aux stades localisé ou localement avancé en fonction de leur agressivité potentielle et donc de leur pronostic au moment du diagnostic :

	PSA	Score de Gleason ^a	Stade clinique
Risque faible*	< 10 ng/ml	≤ 6	T1c ou T2a
Risque intermédiaire**	10 à 20 ng/ml	7	T2b
Risque élevé**	≥ 20 ng/ml	≥ 8	T2c

PSA : prostate-specific antigen

^a le score histopronostique de Gleason, allant de 6 (cancer bien différencié) à 10 (cancer indifférencié), caractérise le degré de différenciation de la tumeur,

* les 3 paramètres doivent être présents pour caractériser un patient à faible risque

** 1 des 3 paramètres est suffisant pour définir le risque intermédiaire ou élevé

Aux stades localisé et localement avancé, le risque de décès spécifique est d'environ 5 % pour les patients de risque faible, 20 % pour les patients de risque intermédiaire et d'environ 40 % pour les patients de risque élevé⁸.

³ Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Volume 1 - Tumeurs solides. Juillet 2019. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers/cancer-du-sein/documents/rapport-synthese/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-volume-1-tumeurs-solides-etud> (consulté le 23 novembre 2020)

⁴ Rozer F. et al. Recommandations en onco-urologie 2018-2020 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2018, 28, S79-S130

⁵ INCA. Épidémiologie des cancers. Disponible en ligne : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> (consulté le 19 octobre 2020).

⁶ AFU. Formation AFU : Chapitre 15 tumeur de la prostate. https://www.urofrance.org/sites/default/files/chapitre_15_item_307_-_ue_9_-_tumeurs_de_la_prostate.pdf (consulté le 19 octobre 2020).

⁷ La castration peut être chimique (hormonothérapie) ou chirurgicale (pulpéctomie / orchidectomie). La castration chimique fait référence à l'hormonothérapie par agoniste ou antagoniste de l'hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires (GnRH) permettant d'inhiber la sécrétion de GnRH.

⁸ D'Amico et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol. 2003 ; 21(11) : 2163-2172.

Les cancers de la prostate diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (10 à 15 %) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses +/- viscérales. La survie médiane du cancer métastatique varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, l'état général du patient, le score histopronostique de Gleason, le volume tumoral, et la présence de métastases osseuses ou viscérales. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 31 %⁹.

Les recommandations actuelles^{4,10,11,12}, sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) préconisent :

- au stade localement avancé (T3-T4) : une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant pendant 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).

A noter l'évolution récente de la stratégie thérapeutique avec notamment depuis 2019, l'intégration des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique (ADT) chez les patients avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC) : apalutamide (ERLEADA)¹³, enzalutamide (XTANDI)¹⁴ ou darolutamide (NUBEQA)¹⁵, chez les patients à haut risque (temps de doublement du PSA \leq 10 mois).

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

Dans le traitement du cancer de la prostate au stade avancé, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles. Cependant, il persiste dans cette indication, un besoin à disposer de nouveaux traitements améliorant la survie globale et la qualité de vie de ces patients, notamment au stade métastatique de la maladie.

⁹ American Cancer Society. Prostate cancer. Disponible en ligne : <https://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html> (consulté le 19 octobre 2020)

¹⁰ Recommandations de l'ESMO 2020 : Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate-cancer> (consulté le 19/10/2020)

¹¹ Recommandations de NCCN 2020 : NCCN guidelines prostate cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (consulté le 19/10/2020)

¹² Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'afu pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-pour-le-cancer-1> (consulté le 19/10/2020)

¹³ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour ERLEADA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17640_ERLEADA_PIC_INS_Avis2_CT17640.pdf

¹⁴ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour XTANDI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17551_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT17551.pdf

¹⁵ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 23/09/2020 pour NUBEQA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18631_NUBEQA_PIC_INS_AvisDef_CT18631.pdf

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de FIRMAGON (dégarélix) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse utilisés dans le traitement des patients atteints de cancer de la prostate hormonodépendant avancé.

05.1 Médicaments

Les médicaments disposant d'une AMM dans cette indication et ayant obtenu un avis favorable au remboursement par la Commission sont décrits dans le tableau ci-dessous. Il s'agit principalement des agonistes de la GnRH (ADT).

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non
Agonistes de la GnRH						
ZOLADEX (goséréline) <i>AstraZeneca</i>	Non	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 en 1999 dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé	Oui
DECAPEPTYL (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Non	Cancer de la prostate hormono- dépendant métastatique, ou cancer localement avancé seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie	16/03/16 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V en 2006 par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé	Oui
GONAPEPTYL (triptoréline) <i>Ferring</i>	Non	Cancer de la prostate hormono- dépendant localement avancé ou métastatique	01/07/15 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V en 2001 par rapport aux médicaments de comparaison	Oui
ENANTONE (leuproréline) <i>Takeda</i>	Non	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). Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre	05/12/18 (renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V en 2007 par rapport aux autres analogues de la GnRH	Oui

		formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (LP 30 mg)				
ELIGARD (leuproréline) <i>Astellas Pharma</i>	Non	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

*classe pharmaco-thérapeutique

05.2 Comparateurs non-médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de dégarélix (FIRMAGON) dans le traitement du cancer avancé de la prostate sont les traitements cités dans le tableau.

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	AMM
Allemagne	Oui	AMM
Pays-Bas	Oui	AMM
Belgique	Oui	restreinte (cancer de la prostate avancé hormono-sensible)
Espagne	Non	-
Italie	Oui	AMM
Autriche	Oui	AMM
République Tchèque	Oui	limité à indication spécifique
Danemark	Oui	AMM
Grèce	Oui	AMM
Finlande	Oui	AMM
Hongrie	Oui	restreinte (cancer de la prostate avancé et métastatique, en adjuvant et néoadjuvant à la radiothérapie après rechute du PSA)
Irlande	Oui	AMM
Norvège	Oui	AMM
Pologne	Oui	AMM
Portugal	Oui	AMM
Slovaquie	Oui	restreinte (cancer de la prostate avancé (localement avancé, métastatique ou récidivant après traitement curatif) et cancer de la prostate localisé faiblement différencié en association avec une radiothérapie)
Chypre	Oui	AMM
Luxembourg	Oui	restreinte (cancer de la prostate avancé hormono-sensible)
Slovénie	Oui	restreinte (cancer de la prostate avancé hormono-sensible)
USA	Oui	AMM

07 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 (libellé)	Le service médical rendu par FIRMAGON est important.
ASMR (libellé)	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).
Place dans la stratégie thérapeutique	FIRMAGON, antagoniste de la GnRH administré en monothérapie, constitue un moyen thérapeutique supplémentaire dans l'hormonothérapie du cancer de la prostate au stade avancé.

Date de l'avis (motif de la demande)	4 février 2015 (Renouvellement de l'inscription et réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire)
--	---

Indication	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant
SMR (libellé)	Maintien du SMR important
ASMR (libellé)	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 GnRH et un antiandrogène le premier mois de traitement.
Place dans la stratégie thérapeutique	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 métastatiques avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+).
Demande de données	<p>La Commission souhaite disposer des données mentionnées au 9.5 lors de sa prochaine évaluation quinquennale.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Etude CS39 (Etude PASS)</u> : 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. - <u>Etude CS41</u> : 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). - <u>Etude CS46</u> : 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). - <u>Etude AFU – GETUG 22</u> 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.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande de réévaluation, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- 2 analyses poolées (Koltz et al. 2014¹⁶ ; Masson et al. 2017¹⁷) ayant comparé l'efficacité de FIRMAGON (dégarélix) par rapport aux agonistes de la GnRH dans le cancer de la prostate avancé. Ces analyses ne seront pas décrites dans la mesure où ces études ont été prises en compte dans une méta-analyse plus récente et plus complète (Abufaraj et al. 2020¹⁸) qui repose sur une recherche systématique de la littérature. Cette méta-analyse qui a été identifiée à partir d'une recherche de la littérature a également comparé l'efficacité et la tolérance de FIRMAGON (dégarélix) par rapport aux agonistes de la GnRH dans le cancer de la prostate avancé. Cette méta-analyse est décrite ci-dessous ;
- 1 étude clinique randomisée (Olssen et al. 2017¹⁹) qui a évalué l'intervalle QT/QTc avec FIRMAGON (dégarélix) par rapport au placebo ou un comparateur actif. Cette étude ayant été menée chez des volontaires sains, les résultats ne sont pas présentés ;
- trois études observationnelles :
 - une étude observationnelle européenne (PASS CS39) de tolérance chez les patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix) ou un agoniste de la GnRH²⁰ ;
 - deux études observationnelles, d'efficacité et de tolérance en vie réelle de dégarélix dans le traitement par suppression androgénique du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant menées au Pays-Bas (CS-46) et en Allemagne (CS-41) et dont les résultats avaient été demandés par la Commission dans son avis de renouvellement d'inscription du 4 février 2015².

08.1 Efficacité

8.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la CT dans ses avis du 23/09/2009 et du 04/02/2015

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 1 an de traitement une testostéronémie $\leq 0,5$ ng/ml avait été démontrée. Le pourcentage de patients avec augmentation de la testostéronémie durant les 2 premières semaines de traitement a été de 80,1 % dans le groupe leuproréline et 0 % dans le groupe FIRMAGON.

La Commission avait souligné que :

- contrairement à la pratique recommandée en France, la prescription d'antiandrogènes durant le premier mois de traitement par analogue de la GnRH n'a concerné que 11 % (n = 23) des patients du groupe comparateur dans cette étude

¹⁶ Klotz et al. Disease Control Outcomes from Analysis of Pooled Individual Patient Data from Five Comparative Randomised Clinical Trials of Dégarélix Versus Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonists. *European Urology* 2014 ; 66 :1101 – 1108.

¹⁷ Mason M et al. Dégarélix versus goserelin plus bicalutamide in the short-term relief of lower urinary tract symptoms in prostate cancer patients: results of a pooled analysis. *LUTS* 2017; 9: 82-88

¹⁸ Abufaraj M et al. Differential impact of gonadotropin-releasing hormone antagonist versus agonist on clinical safety and oncologic outcomes on patients with metastatic prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Urol*. In press.

¹⁹ Olssen et al. Effect of Dégarélix, a Gonadotropin-Releasing Hormone Receptor Antagonist for the Treatment of Prostate Cancer, on Cardiac repolarisation in a Randomised, Placebo and Active Comparator Controlled Thorough QT/QTc Trial in Healthy Men. *Clin Drug Investig* 2017 ;37: 873–879

²⁰ Etude Européenne PASS CS 39 – Rapport clinique trial code FE : 200486 C39- Version 1.0 du 19 Déc. 2018

- des données cliniques démontrant l'intérêt de cette spécialité dans le traitement du cancer de la prostate par rapport aux analogues de GnRH ne sont pas disponibles. Les résultats d'une analyse post-AMM de la survie sans progression réalisée en post-hoc ne peuvent être retenus.

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

Dans le cadre du renouvellement d'inscription (avis du 4/02/2015), la Commission avait analysé l'étude d'extension CS21A dont l'objectif principal était le suivi en ouvert de la tolérance à long terme (5 ans), alors que l'évaluation de l'efficacité était un objectif secondaire, chez 386 patients ayant terminé l'étude initiale CS21.

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

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

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

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

8.1.2 Nouvelles données : méta-analyse d'Abufaraj et al. (2020)¹⁸

Méthodes

La méta-analyse d'Abufaraj et al. 2020 avait pour objectif de comparer la tolérance et l'efficacité de FIRMAGON (dégarélix) par rapport aux agonistes de la GnRH chez des patients avec un cancer de la prostate avancé.

Une revue systématique de la littérature (RSL) a été réalisée en mai 2019 (ajout d'une étude supplémentaire en avril 2020). L'analyse et la sélection des articles ont été réalisées selon la grille de lecture PRISMA par deux lecteurs indépendants et arbitrage par un troisième en cas de discordance. Cette RSL avait pour objectif d'identifier tous les essais contrôlés randomisés comparant le dégarélix à un agoniste de la GnRH en termes d'événements indésirables et/ou de critères cliniques. Seuls les articles en langue anglaise ont été retenus.

Les critères de jugements de la méta-analyse étaient :

- la survie sans progression du PSA (PSA PFS) définie par le décès ou la récurrence qui correspondait à deux valeurs consécutives élevées du PSA > ou = à 50% vs nadir et > à 5 ng/ml à au moins 2 semaines d'intervalle ;
- la survie globale.

Le risque relatif (RR) a été utilisé pour l'interprétation des variables dichotomiques, et les résultats ont été rapportés avec les intervalles de confiance (IC) à 95%. L'hétérogénéité statistique entre les études a été évaluée par le test Q de Cochrane et le Test I². Une hétérogénéité a été considérée significative lorsque p < 0,05 pour le test Q de Cochrane et un ratio > 50 % pour le test du I². Un modèle à effets fixes a été utilisé car toutes les études incluses sont des essais cliniques randomisés. Des analyses en sous-groupe ont été réalisées pour explorer les sources possibles d'hétérogénéité. L'évaluation du risque de biais a été faite par deux investigateurs de façon indépendante selon le manuel Cochrane.

Résultats

Au total, la revue de la littérature a permis d'identifier 1 272 articles parmi lesquels 8 études cliniques comparatives, randomisées de phase III, IIIb et IV (CS21, CS28, CS30, CS31, CS35, CS37, Ozono et al., Margel et al.) ont été retenues pour la méta-analyse.

Comme le décrit le tableau 1 ci-dessous, les études retrouvées dans la littérature ont comparé le dégarélix (utilisé à différentes doses) par rapport à la leuproréline (2 études), la goséréline (5 études) ou un agoniste GnRH au choix (1 étude) sur une durée de 3 à 12 mois. Aucune étude comparant spécifiquement le dégarélix à la triptoréline n'a été retrouvée.

Tableau 1. Etudes incluses dans la méta-analyse d'Abufaraj et al. 2020

Etude	Traitement (posologie)	N	Population incluse	Suivi
Klotz et al./CS21 – 2008 Etude pivotale de non-infériorité prise en compte dans les avis antérieurs	Dégarélix (240/80 mg)	207	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer prostate (tous stades) sauf thérapie hormonale néoadjuvante - Stade localisé : 33 % - Taux de PSA > 2 ng / ml 	12 mois
	Dégarélix (240/160 mg)*	202		
	Leuprorelina (7,5 mg)	201		
Anderson et al./CS28 - 2013	Dégarélix (240/80 mg)	27	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la prostate naïf de traitement (tous stades) - Stade localisé : 19 % - Niveau de PSA > 10 ng / ml - IPSS > 12 - Taille de la prostate > 30 ml 	3 mois
	Goserelin (3,6 mg)	13		
Mason et al./CS30 - 2013	Dégarélix (240/80 mg)	181	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la prostate naïf de traitement avec radiothérapie prévue (T2b-4 N0 M0) - Stade localisé : 62 % - Score de Gleason > 7 - Niveau de PSA > 10 ng / ml - Taille de la prostate > 30 ml 	3 mois
	Goserelin (3,6 mg)	64		
Axcrone et al./CS31 - 2012	Dégarélix (240/80 mg)	84	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la prostate (tous stades) sauf patient éligible à thérapie curative - Stade localisé : 31% - Niveau de PSA > 2 ng / ml 	3 mois
	Goserelin (3,6 mg)	98		
Tombal et al./CS35 - 2012	Dégarélix (240/480 mg)*	565	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la prostate (tous stades) sauf patient éligible à thérapie curative - Stade localisé : NC - Testostérone > 2,2 ng / ml 	12 mois
	Goserelin (3,6/10,8 mg)	283		
Higano et al./CS37 - 2015	Dégarélix (240/80 mg) intermittent*	175	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la prostate avec échec du PSA après traitement curatif et sans métastase - Stade localisé : NC - Testostérone > 1,5 ng / ml 	14 mois
	Dégarélix (240/80 mg) continu	50		
	Leuprorelina (7,5 mg)	178		
Ozono et al. - 2018	Dégarélix (240/480 mg)*	117	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la prostate (tous stades) sauf éligible à thérapie curative - Stade localisé : 53 % - Niveau PSA > 2 ng / ml - Testostérone > 2,2 ng / ml 	12 mois
	Goserelin (3,6/10,8 mg)	117		
Marget et al. - 2019	Dégarélix (NC)	41	<ul style="list-style-type: none"> - Cancer de la prostate à haut risque ou métastatique 	12 mois
	Agoniste GnRH (NC)	39		

*Posologies hors-AMM de FIRMAGON (dégarélix). Pour rappel l'AMM prévoit une dose d'initiation de 240 mg puis des doses d'entretien mensuelles de 80 mg (240/80 mg).

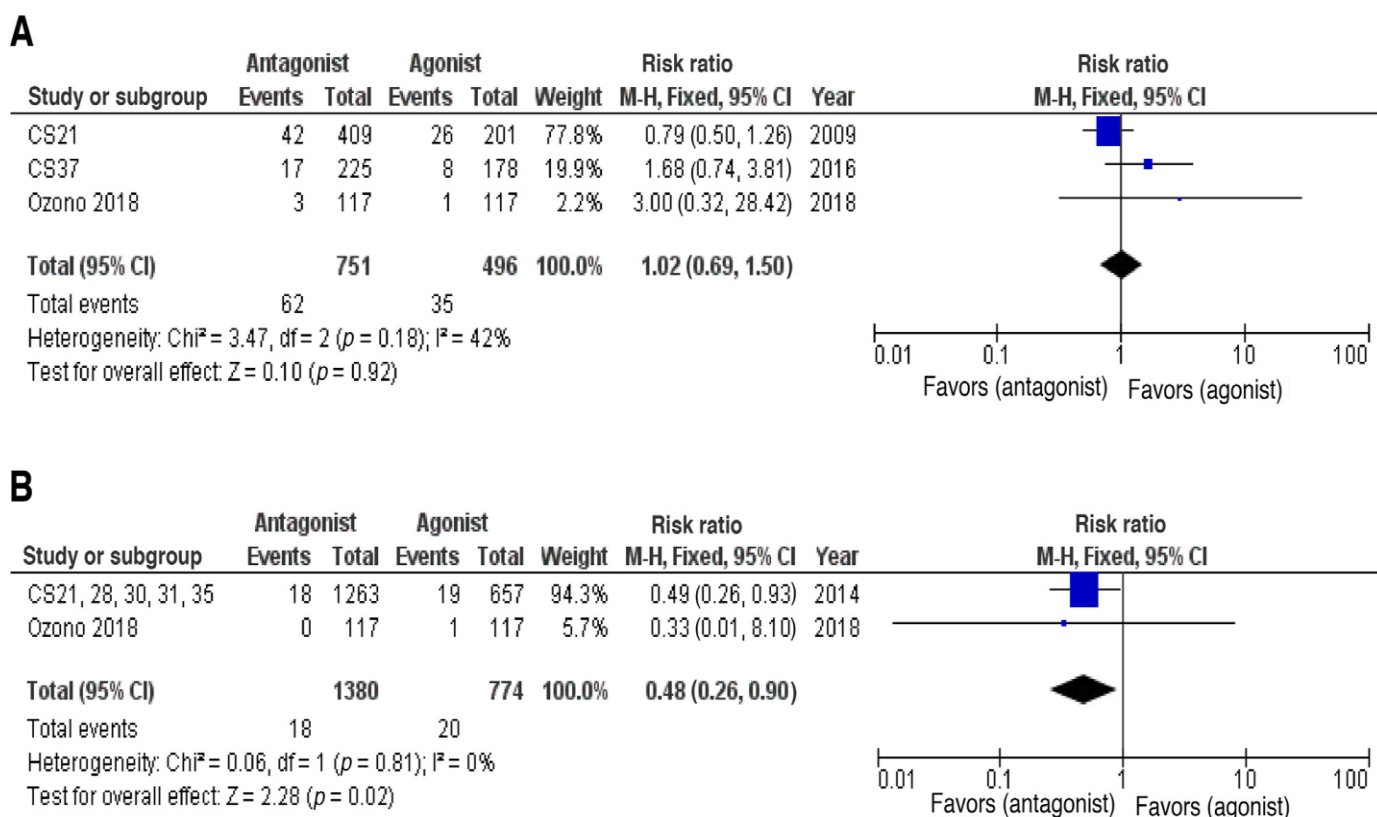
Au total, 2 632 patients ont été inclus dans l'analyse, 986 patients ont reçu un agoniste de la GnRH (leuproréline ou goséréline) et 1 646 patients ont reçu l'antagoniste de la GnRH FIRMAGON (dégarélix). Les caractéristiques des patients ne sont pas détaillées dans la méta-analyse, les

pourcentages de patient au stade localisé indiqués dans le tableau ont été retrouvés à partir des publications des études prises en compte dans la méta-analyse.

La survie sans progression du PSA n'a pas été significativement différente entre les deux groupes de traitement (RR = 1,02 ; IC_{95%} [0,69 ; 1,50] ; NS) et la probabilité de survie globale à 1 an a été significativement plus élevée pour les patients traités par FIRMAGON (dégarélix) par rapport aux patients traités par agonistes de la GnRH (RR = 0,48 ; IC_{95%} [0,26 ; 0,90] ; p = 0,023).

Il convient de noter que les événements de survie sans progression du PSA ont été obtenus à partir de 3 études de la méta-analyse : CS21, CS37 et Ozono et al. et la survie globale à partir de 6 études de la méta-analyse : CS21, CS28, CS30, CS31, CS35, Ozono et al. Les résultats de survie globale des études cliniques CS21, CS28, CS30, CS31 et CS35 ont été poolés et n'ont pas été inclus individuellement dans la méta-analyse. A noter que dans son avis du 23/09/2009, la Commission de la Transparence avait souligné que les résultats d'une analyse post-AMM de la survie sans progression réalisée en post-hoc dans l'étude pivotale CS21 ne peuvent être retenus. Les résultats sont présentés sous forme de forest-plot dans la figure 1 ci-dessous :

Figure 1 : Forest-plot de la survie sans progression du PSA (A) et de la survie globale (B)



08.2 Qualité de vie

Dans les avis antérieurs rendus en 2009 et 2015, la Commission avait conclu que les spécialités FIRMAGON n'ont démontré aucune amélioration de la qualité de vie des patients traités. Depuis, aucune donnée de qualité de vie issue d'étude comparative n'a été fournie par le laboratoire. La qualité de vie des patients atteints de cancer de la prostate a été évaluée dans l'étude observationnelle FAST – CS41 par l'intermédiaire du questionnaire EORTC QLQ-C30. Ces données sont décrites succinctement dans le paragraphe 8.4.1.3.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Rappel des données déjà évaluées par la CT dans ses avis du 23/09/2009 et du 04/02/2015

Rappel des données de l'étude initiale (CS21) avec un recul de 1 an (avis du 23/09/2009)

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 rapporté respectivement chez 28 % et 17 % des patients respectivement.

Rappel des données de suivi (étude CS21A) avec un recul de 5 ans (avis du 04/02/2015)

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).

8.3.1.2 Résultats de tolérance de la méta-analyse d'Abufaraj et al. 2020

Les critères de jugements étaient les pourcentages de patients avec au moins un effet indésirable et le pourcentage d'arrêt de traitement dû à un effet indésirable.

Au total, parmi les 2 632 patients inclus dans l'analyse d'efficacité (986 patients ayant reçu un agoniste de la GnRH (leuproréline ou goséréline) et 1 646 patients l'antagoniste de la GnRH FIRMAGON (dégarélix), 2 552 ont été inclus dans l'analyse de tolérance : 947 patients ont reçu des agonistes de la GnRH (leuproréline ou goséréline) et 1 605 patients l'antagoniste de la GnRH FIRMAGON (dégarélix).

Le pourcentage de patients avec au moins un effet indésirable a été de 73 % dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) et de 68 % dans le groupe agoniste de la GnRH (RR = 1,10 ; IC_{95%} [1,04 ; 1,15] ; p < 0,001). La proportion d'effets indésirables graves n'a pas différé entre les deux groupes de traitement (RR = 0,92 ; IC_{95%} [0,73 ; 1,17] ; NS).

Le pourcentage d'arrêt de traitement due à un effet indésirable n'a pas différé entre les deux groupes (RR = 1,12 ; IC_{95%} [0,81 ; 1,54], NS).

Les réactions à l'injection ont été plus fréquentes dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) que dans le groupe agoniste de la GnRH (RR = 8,73 ; IC_{95%} [6,48 ; 11,78] ; p < 0,001). Les événements cardiovasculaires et les événements osseux ont été moins fréquents dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) que dans le groupe agoniste de la GnRH [(RR = 0,52 ; IC_{95%} [0,34 ; 0,80] ; p = 0,003) et (RR = 0,76 ; IC_{95%} [0,60 ; 0,95] ; p = 0,02) respectivement].

Les résultats sont présentés sous forme de forest-plot dans les figures ci-dessous :

Figure 2 : Forest-plot des effets indésirables réaction à l'administration (A)

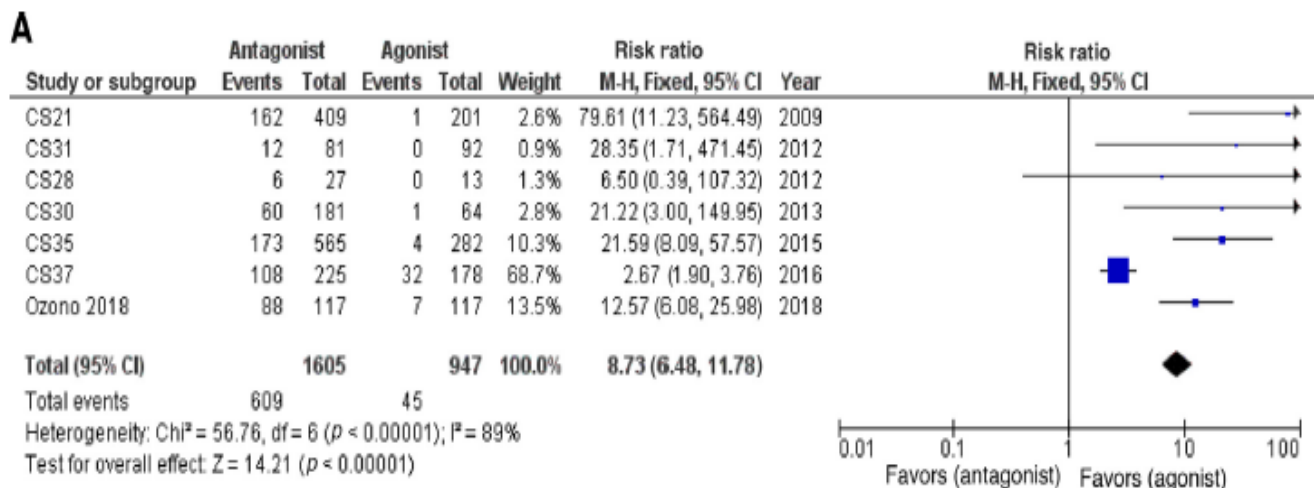


Figure 3 : Forest-plot des effets indésirables liés aux événements osseux (C)

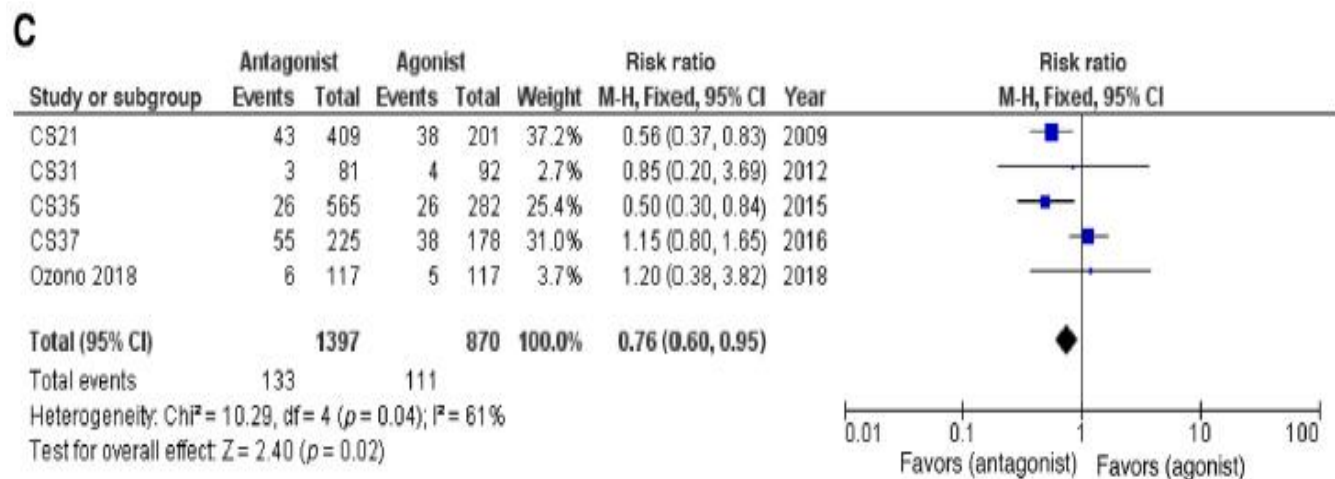
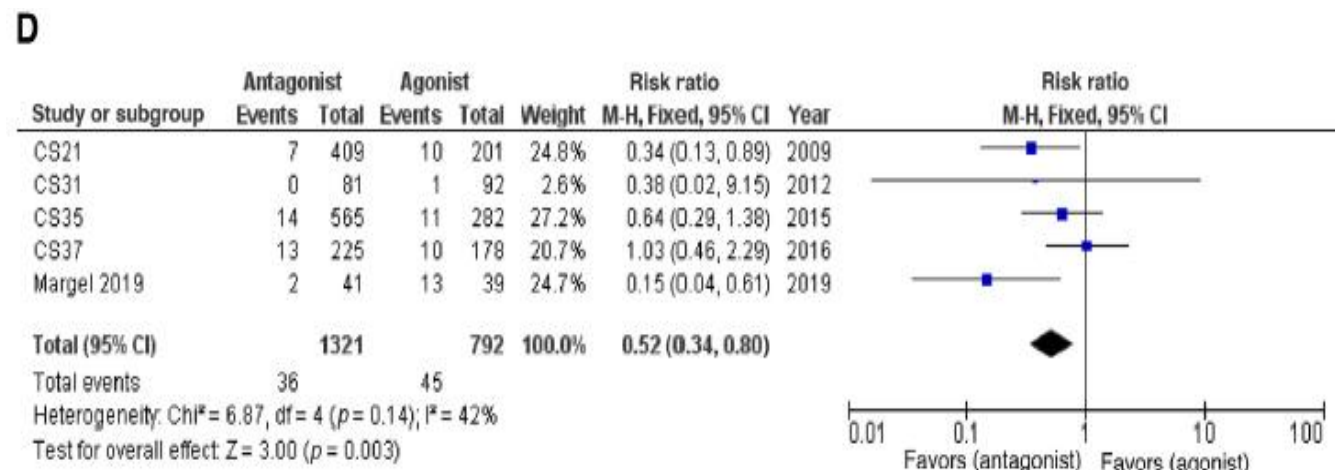


Figure 4 : Forest-plot des effets indésirables liés aux événements cardiovasculaires (D)



8.3.2 Données issues des PSUR

Les nouvelles données de tolérance reposent également sur le PSUR couvrant la période du 18 février 2016 au 17 février 2019. L'exposition cumulée à FIRMAGON (dégarelix) depuis sa mise sur le marché est de 592 910 patients, celle sur la période couverte par ce PSUR est de 229 239 patients. Au cours de cette période, 14 483 effets indésirables ont été rapportés dont 2 533 graves.

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

8.3.3 Données issues du RCP

Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été effectuées (cf. tableau en annexe) dans la rubrique 4.8 : De très rares cas de réactions graves au site d'injection ont été rapportés telles qu'une infection, un abcès ou une nécrose pouvant nécessiter un traitement chirurgical/ un drainage.

Ci-après les mises en garde spéciales et précautions d'emploi concernant l'allongement de l'intervalle QT de la Rubrique 4.4 du RCP de FIRMAGON (dégarélix) :

« Le traitement prolongé de privation androgénique est susceptible d'être à l'origine d'un allongement de l'intervalle QT. Dans l'étude pivot comparant FIRMAGON à la leuproréline, des électrocardiogrammes périodiques (mensuels) ont été réalisés : les deux traitements ont montré des intervalles QT/QTc dépassant 450 msec chez environ 20 % des patients et dépassant 500 msec chez respectivement 1% et 2% des patients ayant reçu du dégarélix ou de la leuproréline (voir rubrique 5.1). FIRMAGON n'a pas été étudié chez les patients ayant eu des épisodes de QT corrigé supérieur à 450 msec, ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque de torsades de pointes, ou traités par un médicament concomitant susceptible de prolonger l'intervalle QT.

Le rapport bénéfice/risque de FIRMAGON doit donc être évalué d'une façon approfondie chez ces patients (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Une étude approfondie de l'intervalle QT a montré qu'il n'y avait pas d'effet intrinsèque de dégarélix sur l'intervalle QT/QTc (voir rubrique 4.8). »

Ci-après un résumé du profil de sécurité issu de la Rubrique 4.8 du RCP de FIRMAGON (dégarélix) :

« Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par dégarélix lors de l'étude pivot de phase III (N = 409) étaient des conséquences prévisibles des effets physiologiques de la suppression de la sécrétion de testostérone, dont les bouffées de chaleur et la prise de poids (rapportés respectivement chez 25% et 7% des patients traités pendant un an), ainsi que des réactions au site d'injection. La survenue transitoire, quelques heures après l'administration du traitement, de frissons, fièvre ou syndromes pseudo-grippaux, a été rapportée (chez respectivement 3%, 2% et 1% des patients).

Les principaux effets indésirables au site d'injection ont été une douleur et un érythème, rapportés respectivement chez 28% et 17% des patients. La survenue d'un gonflement (6%), d'une induration (4%) ou d'un nodule (3%) a été moins fréquemment rapportée. Ces événements sont survenus essentiellement à la phase d'initiation du traitement, alors que durant le traitement d'entretien (à la dose de 80 mg), l'incidence de ces événements a été, pour 100 injections, de 3 pour la douleur et <1 pour la survenue d'un érythème, d'un gonflement, d'un nodule et d'une induration. Les événements rapportés ont été le plus souvent transitoires, d'intensité légère à modérée et n'ont conduit que très peu à l'arrêt du traitement (<1%). De très rares cas de réactions graves au site d'injection ont été rapportés telles qu'une infection, un abcès ou une nécrose pouvant nécessiter un traitement chirurgical/ un drainage. »

8.3.4 Plan de gestion des risques

FIRMAGON (dégarélix) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) dont les risques importants et les informations manquantes sont décrits ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Réactions au site d'injection
	- Développement d'anticorps anti-dégarélix
	- Allongement de l'intervalle QT
	- Hypersensibilité
Risques importants potentiels	- Augmentation des enzymes hépatiques
	- Diminution de la densité osseuse

	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie cardiovasculaire - Intolérance au glucose - Diabète de type 2 - Pneumopathies interstitielles diffuses
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Profil de sécurité chez les patients avec l'utilisation concomitante de médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT / QTcF - Profil de sécurité chez les patients ayant des antécédents médicaux significatifs de risque d'allongement du QT (y compris QT > 450 msec dans l'ECG) - Profil de sécurité chez les patients ayant des antécédents médicaux significatifs d'anaphylaxie, d'asthme sévère ou d'œdème de Quincke - Profil de sécurité chez les patients ayant des antécédents médicaux significatifs d'insuffisance hépatique - Profil de sécurité chez les patients ayant des antécédents médicaux significatifs d'insuffisance rénale

08.4 Données d'utilisation

8.4.1 Etude clinique observationnelle PASS - CS 39

L'étude CS 39 a été réalisée afin de répondre aux exigences de l'EMA (Agence Européenne du Médicament) dans le cadre de l'obtention de l'AMM de FIRMAGON (dégarélix). Cette étude observationnelle PASS a été menée dans 136 centres médicaux dans 15 pays d'Europe (dont la France) de 2011 à 2018. Il s'agit d'une étude de tolérance, prospective, avec un suivi au long cours (suivi à 5 ans), chez des patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix) ou un agoniste de la GnRH.

L'objectif principal de cette étude observationnelle était de décrire le risque de survenue des événements indésirables d'intérêts liés aux traitements par dégarélix et de comparer la survenue avec les agonistes de GnRH.

Les événements indésirables concernés étaient les suivants :

- Événements cardiovasculaires
- Événements liés à la baisse de la densité minérale osseuse, notamment ostéoporose ou ostéopénie nouvelle ou en progression, et fractures
- Apparition ou aggravation d'une intolérance au glucose ou d'un diabète de type 2
- Variations des taux d'enzymes hépatiques

L'analyse de la tolérance a porté sur les données 1 493 patients : 1 000 patients dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) ayant reçu au moins 1 injection et 493 patients dans le groupe agoniste de la GnRH.

Le taux d'incidence des effets indésirables survenus pendant le traitement ajusté sur l'exposition totale a été de 63,1 nouveaux cas pour 100 patients-année dans le groupe FIRMAGON et de 38,9 nouveaux cas pour 100 patients-année dans le groupe agoniste de la GnRH. Le taux d'incidence des effets indésirables survenus au cours du traitement a été plus élevé dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) par rapport au groupe agonistes de la GnRH (ratio du taux d'incidence = 1,62).

Les taux d'incidence des événements cardiovasculaires ont été de 3,8 événements pour 100 patients-année dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) et de 4,5 dans le groupe agoniste de la GnRH.

Les taux d'incidence des événements osseux ont été de 1,1 pour 100 patient-année dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) et de 1,4 événements dans le groupe agoniste de la GnRH.

Les taux d'incidence des événements de type diabète ont été de 15,3 pour 100 patient-année dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) et de 13,2 pour 100 patient-année dans le groupe agoniste de la GnRH.

Au total, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement sur les survenues d'événements cardiovasculaires, osseux, diabète. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes de traitement en ce qui concerne la variation des taux d'enzymes hépatiques.

8.4.2 Etude clinique observationnelle FAST – CS46

Il s'agit d'une étude observationnelle menée aux Pays-Bas, prospective, avec un suivi prévu de 3 ans maximum, chez des patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix).

L'objectif principal de cette étude était d'estimer le taux d'échec de la survie sans progression (SSP) du PSA au cours d'un traitement à long terme (3 ans). Un échec était défini comme l'augmentation du PSA sérique de 50%, et au moins une valeur de 5 ng / ml, par rapport au nadir, mesurée à deux reprises consécutives à au moins deux semaines d'intervalle, l'introduction d'un traitement supplémentaire lié au cancer de la prostate ou le décès.

Au total, 274 patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix) ont été inclus et suivis.

Le taux d'échec de la SSP du PSA évaluée pour 246 patients de la population d'efficacité sur les 274 patients suivis après une durée de suivi de 3 ans maximum a été de 60,2 % dont 46,3 % ont été en échec du PSA, 7,3 % ont eu l'introduction d'un traitement supplémentaire, 2,4 % sont décédés en raison du cancer de la prostate et 4,5 % sont décédés pour d'autres raisons. La durée de suivi médian des patients jusqu'à échec du PSA a été de 272 jours.

8.4.3 Etude clinique observationnelle FAST – CS41

Il s'agit d'une étude observationnelle menée en Allemagne, prospective, avec un suivi prévu de 5 ans, chez des patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix). L'objectif principal de cette étude était d'estimer la survie sans progression (SSP) du PSA ainsi que la modification des paramètres suivants au cours du traitement : PSA sérique, testostéronémie, questionnaire EQ-5D, questionnaire QLQ-C30.

Au total, 520 patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix) ont été inclus et 500 patients suivis.

La médiane de la SSP du PSA a été de 1,0 ans. Le PSA sérique était en moyenne (\pm écart type) de 140,78 ng / mL (\pm 678,40 ng / mL) à l'inclusion et a diminué à 53,49 ng / mL (\pm 229,13 ng / mL) après un mois de traitement. Après un an, le taux de PSA a été de 35,87 ng / mL (\pm 166,82 ng / mL), après deux ans de 40,37 ng / mL (\pm 187,73 ng / mL) et après trois ans de 27,12 ng / mL (\pm 101,87 ng / mL). À la fin de la période de suivi de 48 mois, le taux de PSA était de 2,04 ng / mL (\pm 5,32 ng / mL).

Concernant la tolérance, 804 effets indésirables non graves concernant 151 patients ont été rapportés, l'incidence a été de 29,0 % et trois effets indésirables graves ont été rapportés, l'incidence a été de 0,58%. Le pourcentage d'arrêt de traitement par FIRMAGON (dégarélix) dans les quatre ans a été de 73,0%. Les raisons les plus fréquentes d'abandon ont été le refus de poursuivre le traitement par les patients, un changement de traitement et la progression du PSA.

Concernant la qualité de vie, le score total moyen du questionnaire de santé EORTC QLQ-C30 est passé pendant la période d'observation de 77,8 à l'instauration, à 77,9 après un an, à 80,0 après deux ans, à 83,6 après trois ans et à 83,4 après quatre ans de traitement.

08.5 Résumé & discussion

A l'appui de sa demande de réévaluation de l'ASMR de FIRMAGON (dégarélix), dans le traitement du cancer de la prostate avancé, le laboratoire a fourni les résultats des études suivantes :

- 2 analyses poolées (Koltz et al. ; Masson et al.) ayant comparé l'efficacité de FIRMAGON (dégarélix) par rapport aux agonistes de la GnRH dans le cancer de la prostate avancé.

- 1 étude clinique randomisée (Olssen et al. 2017) qui a évalué l'intervalle QT/QTc avec FIRMAGON (dégarélix) par rapport au placebo ou un comparateur actif. Cette étude ayant été menée chez des volontaires sains, les résultats ne sont pas présentés.
- trois études observationnelles :
 - une étude observationnelle européenne (CS39) de tolérance chez les patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix) ou un agoniste de la GnRH ;
 - deux études observationnelles, 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 (CS-46) et en Allemagne (CS-41).

Seuls les résultats de la méta-analyse de Abufaraj et al. 2020, la plus récente, ont été pris en compte en raison des études cliniques en commun avec les 2 analyses poolées et de l'absence de revue de la littérature préalable aux analyses poolées de Koltz et al et Masson et al. ne permettant de d'assurer de l'exhaustivité des études incluses.

► Efficacité

Depuis la précédente évaluation, une méta-analyse ayant comparé l'efficacité de FIRMAGON (dégarélix) par rapport aux agonistes de la GnRH a été publiée (d'Abufaraj et al. 2020).

Néanmoins, compte tenu :

- de la faible durée de suivi des patients dans les études cliniques incluses dans la méta-analyse,
- de l'hétérogénéité des études incluses en termes de durée de traitement, de traitements concomitants reçus (bicalutamide notamment) ou encore de stades de la maladie, avec de l'inclusion de patients atteints de cancer de la prostate au stade localisé (entre 20 et 60 % des patients des études pour lesquelles l'information était disponible) alors que l'AMM de FIRMAGON (dégarélix) est limitée au traitement des patients de stade avancé,
- du nombre important d'études (4/8) permettant un schéma posologique de FIRMAGON (dégarélix) non conforme à celui validé par son AMM,
- de l'inclusion de données poolées dans la méta-analyse,
- de l'inclusion d'études cliniques non publiées (abstract),
- ou encore de la prise en compte de résultats issus d'une analyse post-AMM de la survie sans progression réalisée en post-hoc dans l'étude pivotale CS21 qui n'avaient pas été pris en compte par la Commission dans son avis du 23/09/2009,

aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats considérés comme exploratoires.

De plus, des données limitées issues des études observationnelles CS41 et CS46 demandées par la Commission dans son avis du 4/12/2015 ont été apportées.

Dans l'étude CS46, 274 patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix) ont été inclus et suivis. Le taux d'échec de la survie sans progression du PSA pour les 246 patients inclus dans l'analyse d'efficacité au cours d'un traitement à long terme (3 ans) a été de 60,2 %.

Dans l'étude CS41, 500 patients ayant un cancer de la prostate avancé et traités par FIRMAGON (dégarélix) ont été inclus et suivis. La médiane de la SSP du PSA a été de 1,0 ans, le PSA sérique a été en moyenne (\pm écart type) de 140,78 ng / mL (\pm 678,40 ng / mL) à l'inclusion et a diminué à 2,04 ng / mL (\pm 5,32 ng / mL) à la fin de période de suivi de 48 mois.

A l'occasion de cette réévaluation, aucune donnée de qualité de vie issue d'étude comparative n'a été transmise par le laboratoire.

► Tolérance

Dans l'étude PASS C39, le taux d'incidence des effets indésirables survenus au cours du traitement était plus élevé dans le groupe FIRMAGON (dégarélix) par rapport au groupe agonistes de la GnRH. Aucune différence n'a été observée entre le groupe FIRMAGON (dégarélix) et le groupe agoniste de la GnRH sur la survenue d'événements cardiovasculaires, osseux ou de diabète. De plus, aucune différence n'a été observée entre le groupe FIRMAGON (dégarélix) et le groupe agoniste de la GnRH en termes de mortalité. Les taux d'arrêt de traitement ont concerné 57 % des patients du groupe FIRMAGON (dégarélix) et 45 % des patients du groupe agoniste de la GnRH.

Dans l'étude CS41, 804 effets indésirables non graves pour 151 patients ont été rapportés, l'incidence était de 29,0% et trois effets indésirables graves ont été rapportés, l'incidence était de 0,58%. Le taux d'arrêt de traitement par FIRMAGON dans les quatre ans était de 73,0%. Les raisons les plus fréquentes d'abandon étaient le refus de poursuivre le traitement par les patients, un changement de traitement et la progression du PSA.

Les résultats de la méta-analyse d'Abufaraj et al. suggèrent que la proportion d'effets indésirables a été plus importante dans le groupe FIRMAGON que dans le groupe agoniste de la GnRH, que la proportion d'effets indésirables graves n'a pas été significativement différente entre les deux groupes de traitement et que le taux d'arrêt de traitement due à un effet indésirable n'a pas été significativement différente entre les deux groupes de traitement. Compte tenu des limites énoncées précédemment ci-dessus, ces données ne permettent pas de tirer des conclusions entre les 2 traitements. Ces résultats ne peuvent être donc considérés qu'à titre exploratoire.

■ Discussion

L'évaluation initiale (avis du 23/09/2009) de FIRMAGON (dégarélix) reposait principalement sur une étude de non-infériorité réalisée chez 620 patients atteints d'un cancer de la prostate nécessitant un traitement par suppression androgénique (ADT) qui avait démontré la non-infériorité de FIRMAGON (dégarélix) par rapport à la leuproréline en termes de pourcentage de patients atteignant après 1 an de traitement une testostéronémie < 0,5 ng/ml. La Commission avait néanmoins considéré qu'elle ne disposait pas de donnée clinique démontrant l'intérêt de cette spécialité dans le traitement du cancer de la prostate par rapport aux analogues de la GnRH, les résultats d'une analyse post-AMM de la survie sans progression réalisée en post-hoc ne pouvant être retenus.

En termes de tolérance, la Commission avait conclu que le profil de tolérance était similaire entre les deux traitements hormis l'apparition d'anticorps anti-dégarélix.

La Commission avait ainsi octroyé à FIRMAGON (dégarélix) un SMR important et pas d'ASMR dans la stratégie de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de GnRH et un anti androgène le premier mois de traitement. Lors du renouvellement d'inscription de 2015, à l'occasion duquel le laboratoire a demandé une première réévaluation de l'ASMR de FIRMAGON (dégarélix), la Commission a maintenu ses conclusions dans la mesure où les nouvelles données présentées, fondées principalement sur des études de tolérance réalisées en post-hoc, n'étaient pas de nature à modifier son appréciation antérieure.

Dans le cadre de la présente réévaluation, et compte tenu des limites des analyses poolées déposées et de la méta-analyse, seules les nouvelles données issues des études observationnelles FAST CS41, FAST CS46 et PASS CS39 ont été prises en compte.

Ces nouveaux éléments n'apportent néanmoins pas de données supplémentaires robustes par rapport à l'évaluation antérieure.

Au total, ces nouvelles données ne sont pas de nature à modifier les précédentes conclusions de la Commission.

08.6 Programme d'études

L'étude suivante est en cours :

- 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 (résultats du critère principal attendus fin 2021).

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations actuelles^{4,21,22,23}, sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé (localement avancé ou métastatique) préconisent :

- au stade localement avancé (T3-T4) : une hormonothérapie de déprivation androgénique par agoniste ou antagoniste de la GnRH en association à la radiothérapie externe et en adjuvant pendant 2 à 3 ans (une utilisation en néoadjuvant peut également être envisagée pendant 4 à 6 mois).

A noter l'évolution récente de la stratégie thérapeutique avec notamment depuis 2019, l'intégration des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique (ADT) chez les patients avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration (nmCRPC) : apalutamide (ERLEADA)²⁴, enzalutamide (XTANDI)²⁵ ou darolutamide (NUBEQA)²⁶, chez les patients à haut risque (temps de doublement du PSA \leq 10 mois).

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

L'hormonothérapie de déprivation androgénique aux stades non métastatiques (en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localement avancées aux stades T3-T4) ainsi qu'aux stades métastatiques comporte deux classes de traitements, un antagoniste de la GnRH, FIRMAGON (dégarélix), et des agonistes de la GnRH (grosérelène, triptoréline, leuproréline). En cas de traitement par un agoniste de la GnRH seul, une hypertestostéronémie transitoire (effet *flare up*) peut être observée. Cet effet n'est pas retrouvé avec le dégarélix. Un anti-androgène de 1^{ère} génération (bicalutamide, nilutamide, flutamide) était généralement associé à l'agoniste de la GnRH sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie. Depuis l'arrivée des antagonistes des récepteurs aux androgènes de 2^{ème} génération en association à un traitement de suppression androgénique et l'évolution de la stratégie thérapeutique, l'usage des anti-androgènes de 1^{ère} génération est limité (uniquement dans le cadre d'un blocage androgénique complet).

²¹ Recommandations de l'ESMO 2020 : Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/prostate-cancer> (consulté le 19/10/2020)

²² Recommandations de NCCN 2020 : NCCN guidelines prostate cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (consulté le 19/10/2020)

²³ Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'afu pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020. <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-pour-le-cancer-1> (consulté le 19/10/2020)

²⁴ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour ERLEADA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17640_ERLEADA_PIC_INS_Avis2_CT17640.pdf

²⁵ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 12/06/2019 pour XTANDI. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17551_XTANDI_PIC_EI_Avis2_CT17551.pdf

²⁶ HAS. Avis d'inscription de la Commission de la Transparence du 23/09/2020 pour NUBEQA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18631_NUBEQA_PIC_INS_AvisDef_CT18631.pdf

Place de FIRMAGON (dégarélix) dans la stratégie thérapeutique :

Les spécialités FIRMAGON (dégarélix) représentent une alternative aux agonistes de la GnRH (groséréline, triptoréline, leuproréline) comme 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 métastatiques avec atteinte ganglionnaire (N+) ou à distance (M+).

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate, en particulier les formes métastatiques, engage le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités FIRMAGON (dégarélix) sont un traitement spécifique du cancer de la prostate au stade avancé à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités FIRMAGON (dégarélix) reste important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses, les agonistes de la GnRH.
- ▶ Les spécialités FIRMAGON (dégarélix) 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

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

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FIRMAGON (dégarélix) reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de 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'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les nouvelles données présentées fondées principalement sur des analyses poolées exploratoires et sur des études observationnelles de tolérance ne sont pas de nature à modifier l'appréciation antérieure de FIRMAGON (dégarélix) 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 hormono-dépendant au stade avancé.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

▶ Conditionnements

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

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 17 février 2021
Parties prenantes	Non
Expertise externe	Non
Présentations concernées	<p><u>FIRMAGON 80 mg. poudre et solvant pour solution injectable</u> 1 flacon(s) en verre - 1 seringue(s) préremplie(s) en verre de 4,2 ml avec adaptateur(s) pour flacon avec aiguille(s) (CIP : 34009 394 326 8 7)</p> <p><u>FIRMAGON 120 mg. poudre et solvant pour solution injectable</u> 2 flacon(s) en verre - 2 seringue(s) préremplie(s) en verre de 3 ml avec 2 adaptateur(s) pour flacon avec 2 aiguille(s) (CIP : 34009 394 327 4 8)</p>
Demandeur	FERRING S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	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
Code ATC	L02BX02

Rectificatif du 13/11/2013	Rectificatif du 25/07/2018
ANNEXE I	ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	2. DENOMINATION DU MEDICAMENT
FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable	FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable
4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profile de sécurité</u> Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par dégarélix lors de l'étude pivot de phase III (n=409) étaient des conséquences prévisibles des effets physiologiques de la suppression de la sécrétion de testostérone, dont les bouffées de chaleur et la prise de poids (rapportés respectivement chez 25% et 7% des patients traités pendant un an), ainsi que des réactions au site d'injection. La survenue transitoire, quelques heures après l'administration du traitement, de frissons, fièvre ou syndromes pseudo-grippaux, a été rapportée (chez respectivement 3%, 2% et 1% des patients). Les principaux effets indésirables au site d'injection ont été une douleur et un érythème, rapportés respectivement chez 28% et 17% des patients. La survenue d'un gonflement (6%), d'une induration (4%) ou d'un nodule (3%) a été moins fréquemment rapportée. Ces événements sont survenus essentiellement à la phase d'initiation du traitement, alors que durant le traitement d'entretien (à la dose de 80 mg), l'incidence de ces événements a été, pour 100 injections, de 3 pour la douleur et <1 pour la survenue d'un érythème, d'un gonflement, d'un nodule et d'une induration. Les événements rapportés ont été le plus souvent transitoires, d'intensité faible à modérée et n'ont conduit que très rarement à l'arrêt du traitement (<1%). [...]	4.8 Effets indésirables <u>Résumé du profile de sécurité</u> Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours du traitement par dégarélix lors de l'étude pivot de phase III (n=409) étaient des conséquences prévisibles des effets physiologiques de la suppression de la sécrétion de testostérone, dont les bouffées de chaleur et la prise de poids (rapportés respectivement chez 25% et 7% des patients traités pendant un an), ainsi que des réactions au site d'injection. La survenue transitoire, quelques heures après l'administration du traitement, de frissons, fièvre ou syndromes pseudo-grippaux, a été rapportée (chez respectivement 3%, 2% et 1% des patients). Les principaux effets indésirables au site d'injection ont été une douleur et un érythème, rapportés respectivement chez 28% et 17% des patients. La survenue d'un gonflement (6%), d'une induration (4%) ou d'un nodule (3%) a été moins fréquemment rapportée. Ces événements sont survenus essentiellement à la phase d'initiation du traitement, alors que durant le traitement d'entretien (à la dose de 80 mg), l'incidence de ces événements a été, pour 100 injections, de 3 pour la douleur et <1 pour la survenue d'un érythème, d'un gonflement, d'un nodule et d'une induration. Les événements rapportés ont été le plus souvent transitoires, d'intensité faible à modérée et n'ont conduit que très rarement à l'arrêt du traitement (<1%). De très rares cas de réactions graves au site d'injection ont été rapportés telles qu'une infection,

	<p>un abcès ou une nécrose pouvant nécessiter un traitement chirurgical/ un drainage.</p> <p>[...]</p>
<p>B. NOTICE</p> <p>NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR</p> <p>FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable Dégarélix</p>	<p>B. NOTICE</p> <p>NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR</p> <p>FIRMAGON 80 mg poudre et solvant pour solution injectable Dégarélix</p>
<p>3. Quels sont les effets indésirables éventuels ?</p> <p>[...]</p>	<p>4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?</p> <p>[...]</p> <p>Très rare (affecte jusqu'à 1 patient sur 10 000)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Infection, abcès et nécrose au site d'injection. <p>[...]</p>