

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****darolutamide**  
**NUBEQA 300 mg,**  
**comprimé pelliculé**  
**Première évaluation**

Adopté par la Commission de la transparence le 8 novembre 2023

1

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

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement de NUBEQA (darolutamide) indiqué : « en association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport à une stratégie thérapeutique associant le docétaxel et l'ADT dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm). »**


<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>La Commission considère que NUBEQA (darolutamide) est une option de traitement de première ligne indiquée en association au docétaxel et la suppression androgénique (ADT) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (CPHSm).</p> <p>En l'absence de données comparatives robustes, la place de NUBEQA (darolutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne, à savoir l'enzalutamide, l'apalutamide ou l'acétate d'abiratérone (en association avec la prednisone ou la prednisolone), ne peut être précisée.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>IMPORTANT</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III ARASENS de l'association darolutamide + docétaxel + ADT par rapport au placebo + docétaxel + ADT, en termes de survie globale avec une médiane de SG non estimable versus 48,9 mois dans le groupe comparateur et un HR= 0,675; IC 95% [0,568 - 0,801] ; p&lt; 0,0001.</li> </ul> <p>et ce malgré :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire),</li> </ul> <p><b>la Commission considère que NUBEQA (darolutamide) 300 mg, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) par rapport au docétaxel + ADT dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (CPHSm).</b></p>
<b>Population cible</b>	La population cible de NUBEQA (darolutamide) en association au docétaxel et à la suppression androgénique est estimée à environ 16 200 patients par an.
<b>Demande de données et recommandations particulières</b>	Sans objet.

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
<b>3. Synthèse des données cliniques</b>	<b>9</b>
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude ARASENS	10
3.2.2 Comparaison indirecte	17
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	20
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	20
3.6 Programme d'études	20
<b>4. Discussion</b>	<b>20</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>22</b>
5.1 Place de NUBEQA (darolutamide) dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Autres Recommandations de la Commission	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

# 1. Contexte

<b>Nature de la demande</b>	<b>Extension d'indication</b>
<b>Demandeur</b>	BAYER HEALTHCARE SAS
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>DCI (ATC)</b>	darolutamide (L02BB06)
<b>Présentations concernées*</b>	<b>NUBEQA 300 mg, comprimé pelliculé</b> – 7 plaquettes PVC-Aluminium de 16 comprimés (CIP : 34009 302 035 4 5)
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<b>Indication de l'AMM</b> : « NUBEQA est indiqué chez l'homme adulte dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) en association avec le docétaxel et un traitement par suppression androgénique. »
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 27 mars 2020 Date des rectificatifs et teneur : 27 février 2023 – extension d'indication NUBEQA fait l'objet d'un Plan de gestion des risques (PGR)
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle réservé aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie Renouvellement non restreint
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	« La dose recommandée est de 600 mg de darolutamide (2 comprimés de 300 mg) deux fois par jour, soit une dose journalière totale de 1 200 mg. L'administration de NUBEQA doit être poursuivie selon le schéma recommandé jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Classe pharmaco-thérapeutique</b>	Le darolutamide est un inhibiteur des récepteurs aux androgènes (RA).
<b>Information au niveau international*</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : En Europe, NUBEQA (darolutamide) est pris en charge dans l'indication de l'AMM en Allemagne et au Royaume-Uni. Des demandes sont en cours aux Pays-Bas, en Belgique, en Espagne et en Italie. Pour les Etats-Unis : « NUBEQA is an androgen receptor inhibitor indicated for the treatment of adult patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel ». Ce libellé est superposable à l'indication revendiquée.
<b>Autres indications de l'AMM</b>	NUBEQA (darolutamide) est également indiqué dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (CPRCnm) chez l'homme adulte avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. Pour plus de précision, se référer au RCP.
<b>Evaluation par la Commission</b>	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 8 novembre 2023.

- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers)
- Expertise externe : Non

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

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection traitée

#### Description de la maladie ciblée

Le cancer de la prostate hormonosensible métastatique est défini comme une maladie au stade avancé chez les patients hormonaïfés ou qui répondent au traitement antihormonal. Il faut distinguer les patients métastatiques d'emblée (synchrone ou de novo) de ceux qui récidivent après traitement local (métachrone), le pronostic de ces derniers étant plus favorable.<sup>1</sup>

Les patients avec un diagnostic de haut volume tumoral/ à haut risque évolutif ont un pronostic moins favorable que les patients à bas volume tumoral. Les définitions de haut risque et haut volume tumoral semblent corrélés dans les études. Selon l'AFU<sup>3</sup> et d'après les critères de l'étude LATITUDE, le haut risque tumoral est défini par la présence d'au moins 2 facteurs de risques parmi les suivants : au moins 3 lésions osseuses, métastases viscérales, score ISUP (International Society of Urological Pathology)  $^2 \geq 4$ . Selon l'AFU<sup>3</sup> et d'après les critères de l'étude CHAARTED, le haut volume tumoral est défini par la présence de métastases viscérales et/ ou  $\geq 4$  métastases osseuses (dont au moins une en dehors du pelvis et du rachis).

Bien que presque tous les patients atteints d'un CPHSm répondent initialement à l'ADT, tous évolueront vers un cancer de la prostate résistant à la castration (CPRCm) dans les 1 à 3 ans suivant leur diagnostic initial.

Le CRPC est défini selon le Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU)<sup>3</sup>, par une testostéronémie  $< 50$  ng/dl associée à une progression biochimique (3 élévations consécutives du PSA résultant en deux augmentations de 50% au-dessus du Nadir<sup>4</sup> avec un PSA  $> 2$  ng/mL) ou à une progression radiologique ( $\geq 2$  nouvelles lésions à la scintigraphie osseuse ou progression d'une lésion mesurable selon les critères RECIST) malgré une suppression androgénique médicamenteuse ou chirurgicale.

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

Les cancers diagnostiqués d'emblée au stade métastatique (2 à 43 % des cancers de la prostate) sont généralement agressifs, de mauvais pronostic et présentent une symptomatologie sévère liée notamment aux métastases osseuses et lymphatiques. Le taux de survie à 5 ans chez les patients métastatiques est de 30 %<sup>5</sup>.

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

<sup>2</sup> Le score de Gleason est redéfini par l'ISUP en 5 groupes pronostiques Epstein J.I. et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system *Am J Surg Pathol* 2016 ; 40 (2) : 244-252

<sup>3</sup> Ploussard G. et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2022 – 2024 : cancer de la prostate.

<sup>4</sup> Le PSA nadir correspond à la valeur du PSA la plus basse après traitement.

<sup>5</sup> EPAR Xtandi (enzalutamide). Disponible sur : [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0047-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf)

La survie médiane du cancer métastatique hormono-sensible (mHSPC) varie entre 13 et 75 mois et dépend de facteurs pronostiques tels que le taux de PSA, le score histopronostique de Gleason caractérisant le degré de différenciation de la tumeur, le volume tumoral, la présence de métastases osseuses ou viscérales<sup>6,7</sup> et du caractère synchrone ou métachrone des métastases<sup>8</sup>. Le CPHSm constitue une maladie invalidante avec un impact sur la vie sociale, affective, familiale et professionnelle, lié notamment aux douleurs, à la dégradation de l'état général, à la fatigue chronique, à la dépression et à la perte d'autonomie. Ainsi, comme pour d'autres localisations, la qualité de vie des patients atteints d'un cancer de la prostate peut être impactée durablement.<sup>9</sup> Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

## Épidémiologie

Selon l'INCa, en 2018 le cancer de la prostate se situe au 1er rang des cancers les plus fréquents en France chez l'homme avec une estimation de 59 885 nouveaux cas et 8 100 décès.<sup>10</sup>

Survenant majoritairement chez des hommes âgés de plus de 65 ans, l'âge médian au diagnostic est de 69 ans (en 2018).<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>

Les facteurs de risque du cancer de la prostate sont notamment l'âge > 65 ans, les antécédents familiaux, et des origines afro-antillaises.<sup>Erreur ! Signet non défini. Erreur ! Signet non défini.</sup><sup>11</sup>

## 2.2 Prise en charge actuelle

L'objectif thérapeutique dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible vise l'amélioration de la survie globale et la qualité de vie de ces patients. La prise en charge repose sur un traitement systémique pouvant être associé à une radiothérapie prostatique. Le choix entre ces différentes thérapies prend en compte les traitements précédemment reçus, la réponse du patient à ces traitements, son état général, son âge, son profil clinique, et son souhait vis-à-vis des thérapies disponibles.

<sup>Erreur ! Signet non défini.</sup>

Selon les recommandations françaises du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie (AFU) mises à jour en 2022<sup>12</sup> :

- **le traitement de l'adénocarcinome de la prostate, au stade métastatique hormono-sensible est désormais fondé sur une suppression androgénique : ADT soit par castration chimique : traitement hormonal bloquant la synthèse des androgènes (agonistes et antagonistes de la LH-RH +/- anti-androgènes), soit par castration chirurgicale, associée à une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG), par enzalutamide (XTANDI)<sup>13</sup>,**

<sup>6</sup> EPAR ZYTIGA. Disponible sur le site de l'EMA : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002321/WC500240749.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002321/WC500240749.pdf)

<sup>7</sup> ONCORIF\_ Score de Gleason. Disponible sur : <https://www.oncorif.fr/FRCP/classification/Uro/gleason.pdf>

<sup>8</sup> Rozet, F., et al. "Recommandations françaises du comité de cancérologie de l'AFU pour le cancer de la prostate : cancer de prostate métastatique hormono-sensible—actualisation 2020." Progrès en Urologie 30.8-9 (2020): 430-438.

<sup>9</sup> INCa – La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Synthese>

<sup>10</sup> INCa – Panorama des cancers en France – Édition 2023 Édité par l'Institut national du cancer (INCa). Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Panorama-des-cancers-en-France-edition-2023-Ref-PANOKFR2023B>

<sup>11</sup> Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. Semin Oncol Nurs. 2019 Apr;35(2):157-165.

<sup>12</sup> Urofrance | Recommandations françaises du Comité de Cancérologie de l'AFU – Actualisation 2022–2024 : Recommandations du comité de cancérologie de l'Association Française d'Urologie - actualisation 2022-2024 : cancer de la prostate - prise en charge de la maladie métastatique et de la résistance à la castration

<sup>13</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de enzalutamide (XTANDI) en date du 15/02/23

par apalutamide (ERLEADA)<sup>14</sup> ou par acétate d'abiratérone (ZYTIGA) uniquement chez les patients ayant un CPHSm avec des métastases synchrones<sup>15</sup>.

- Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique d'emblée avec un diagnostic de haut volume tumoral /haut risque, ces recommandations préconisent, l'ajout de darolutamide ou acétate d'abiratérone (en hors AMM) à l'association docétaxel<sup>16</sup> + ADT.<sup>17</sup>

Pour les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique d'emblée à faible volume tumoral, une irradiation prostatique est recommandée en plus du traitement hormonal.

Selon les recommandations européennes de l'ESMO mises à jour en 2023<sup>18</sup> :

En association à l'ADT + docétaxel, darolutamide (NUBEQA) représente une option de traitement de première ligne chez les patients atteints d'un CPHSm (d'emblée métastatique ou en rechute), l'acétate d'abiratérone (ZYTIGA) (en utilisation hors AMM) est une option de première ligne uniquement chez les patients atteints d'un CPHSm d'emblée métastatique pour les patients éligibles à cette chimiothérapie.

### ➔ Traitements médicamenteux

Le traitement de 1ère ligne au stade hormono-sensible du cancer de la prostate métastatique repose sur l'association thérapeutique d'une suppression androgénique et d'une hormonothérapie de nouvelle génération (HTNG) associée ou non à une chimiothérapie par un taxane (darolutamide est la seule HTNG disposant d'une AMM en association au docétaxel).

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
<b>Agonistes de la LH-RH</b>					
ZOLADEX (goséréline) AstraZeneca	« Cancer de la prostate métastaté. Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) ».	07/09/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR II dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé en 1999.	Oui
DECAPEPTYL (triptoréline) Ipsen Pharma	« Traitement du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie » ; « Traitement du cancer de la prostate métastatique ».	16/03/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé en 2006.	Oui

<sup>14</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de apalutamide (ERLEADA) en date du 10/06/20

<sup>15</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de l'abiratérone (ZYTIGA) en date du 16/05/18

<sup>16</sup> HAS. Avis de la commission de la Transparence relatif à l'inscription de docétaxel (TAXOTERE) en date du 10/06/23

<sup>17</sup> Fizazi K et col. ; PEACE-1 investigators. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. Lancet 2022;399(10336):1695-1707.

<sup>18</sup> Fizazi K., Gillessen S. et col. European Society for Medical Oncology. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. 2023. Doi : 10.1016/j.annonc.2023.02.015

GONAPEPTYL (triptoréline) Ferring	« Cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique ».	01/07/15 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux médicaments de comparaison en 2001.	Oui
ENANTONE (leuproréline) Takeda	« Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé » ; « Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (LP 3,75 mg et 11,25 mg). Cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à LP de l'agoniste de la GnRH (LP 30 mg) ».	05/12/18 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH en 2007.	Oui
ELIGARD (leuproréline) Bouchara Recordati	« Cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant ».	22/06/16 (Renouvellement d'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le cancer de la prostate à un stade avancé en 2007 et ASMR V dans la prise en charge pour l'indication en association à la radiothérapie en 2015.	Oui

#### Antagonistes de la LH-RH

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

#### Inhibiteurs du récepteur aux androgènes

XTANDI (enzalutamide) Astellas Pharma	« Traitement du cancer de la prostate métastatique (CPHSm) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».	15/02/23 (Réévaluation)	Important	ASMR III par rapport à l'ADT seule, dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique.**	Oui
ERLEADA (apalutamide) Janssen-Cilag	« Traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».	10/06/20 Inscription	Important	ERLEADA (apalutamide) en association à l'ADT, comme pour ZYTIGA (acétate d'abiratéron), apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus ADT seule, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».	Oui



### Inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes (CYP17)

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

### Chimiothérapie

TAXOTERE et génériques (docétaxel) Sanofi-Aventis	« TAXOTERE en association à un traitement anti-androgénique (ADT), avec ou sans prednisone ou prednisolone, est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate métastatique hormonosensible ».	10/06/20 20 Inscription	Important	ASMR mineure (ASMR IV) en association à la suppression androgénique (ADT) versus ADT seule, dans l'indication « traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (CPHSm) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT) ».	Oui
--	---	-------------------------------	-----------	--	-----

Il est à noter qu'aucune comparaison directe entre NUBEQA (darolutamide) [début des inclusions en novembre 2016], XTANDI (enzalutamide) [AMM le 30/04/2021], ERLEADA (apalutamide) [AMM octroyée le 27/01/2020] ou ZYTIGA (acétate d'abiratéron) [AMM octroyée le 15/11/2017], ne peut être attendue du fait de développements concomitants.

#### ➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés permettant d'améliorer la survie globale et la qualité de vie de ces patients, souvent altérée par le profil de tolérance des hormonothérapies.**

## 3. Synthèse des données cliniques

### 3.1 Données disponibles

L'examen de NUBEQA (darolutamide) repose sur une étude de phase III (ARASENS ; NCT02799602) comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle multicentrique, réalisée chez 1 306 patients adultes. L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du darolutamide en association au docétaxel et à l'ADT versus docétaxel + ADT, en termes de survie globale chez des patients atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique.

Une comparaison indirecte aux comparateurs cliniquement pertinents, avec ajustement (Matching-adjusted indirect comparaison, MAIC) chez les patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible a été jointe au dossier.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité

### 3.2.1 Etude ARASENS

#### Objectif et schéma de l'étude ARASENS

Il s'agit d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était de démontrer la supériorité de NUBEQA (darolutamide) + ADT et docétaxel par rapport à un placebo + ADT et docétaxel en termes de survie globale chez 1 305 patients adultes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- adénocarcinome de la prostate confirmé histologiquement ou cytologiquement ;
- statut métastatique défini par la présence d'au moins une lésion métastatique documentée à l'aide de la scintigraphie osseuse ou de la tomодensitométrie (TDM) / imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
- éligibilité à un traitement par suppression androgénique (ADT) et docétaxel selon l'investigateur ;
- traitement par ADT (agoniste/ antagoniste LH-RH ou orchietomie) débuté il y a moins de 12 semaines ;
- statut de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\leq 1$ ;
- traitement antérieur :
  - pas de traitement par ADT (agoniste/ antagoniste LH-RH ou orchietomie) débuté il y a plus de 12 semaines ;
  - pas d'inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes (RA) comme l'enzalutamide, l'apalutamide, le darolutamide ou d'autres médicaments expérimentaux ;
  - pas d'inhibiteur sélectif de la synthèse des androgènes bloquant le CYP17 comme l'acétate d'abiratéron ou le kétoconazole comme traitement antinéoplasique pour le cancer de la prostate ;
  - pas de chimiothérapie ou d'immunothérapie pour le cancer de la prostate avant la randomisation.
- pas de traitement par radiothérapie dans les 2 semaines précédant la randomisation.

#### Traitement reçu

Les patients randomisés (1:1) ont reçu darolutamide à la posologie de 1200 mg par jour, soit 2 comprimés dosés à 300 mg deux fois par jour (posologie AMM), ou placebo à la même posologie jusqu'à :

- l'échec du traitement (les patients avec une progression radiologique pouvaient continuer à recevoir le traitement à condition qu'ils n'aient pas de détérioration cliniquement significative, à la discrétion de l'investigateur) ;
- une toxicité inacceptable ;
- le retrait du consentement ou tout critère motivant le retrait du patient de l'étude ou l'arrêt du traitement selon le protocole.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants :

- L'étendue de la maladie :
  - Métastases ganglionnaires non régionales uniquement (M1a),
  - Métastases osseuses associées ou non à des métastases ganglionnaires (M1b),

- Métastases viscérales associées ou non à des métastases ganglionnaires, associées ou non à des métastases osseuses (M1c),
- Les phosphatases alcalines (PAL) (analyse locale) : taux inférieur à la limite supérieure de la normale (LSN) versus taux supérieur ou égal à la  $\geq$  LSN.

Le schéma de l'étude est présenté ci-dessous :

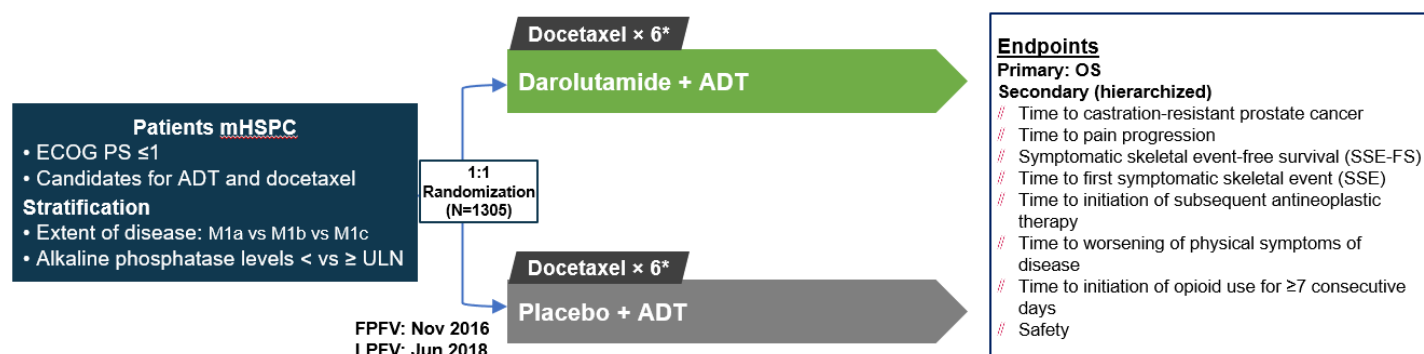


Figure 1 Schéma de l'étude ARASENS

\* docétaxel débuté  $\leq$  6 semaines après le début du traitement de l'étude, 6 cycles administrés à raison d'un cycle toutes les 3 semaines.

## Critères de jugement

### Le critère d'évaluation principal a été :

- la survie globale (SG) : définie comme le délai entre la date de la randomisation et la date du décès, quelle qu'en soit la cause (Population ITT)

### Les critères de jugement secondaires hiérarchisés a priori avec contrôle du risque alpha ont été :

- **délai jusqu'à survenue d'une résistance à la castration**, défini par le délai entre la date de randomisation et la date d'observation du premier des événements suivants :
  - progression du PSA selon les critères PCWG3<sup>19</sup> – avec une testostéronémie sérique indiquant une castration (<0,50 ng/mL) – définie par une augmentation du PSA d'au moins 25% et une augmentation absolue d'au moins 2 ng/mL par rapport au nadir, toutes deux confirmées par une seconde mesure au moins 3 semaines plus tard ;
  - ou progression radiologique par métastase viscérale ou d'un tissu mou selon les critères RECIST 1.1<sup>20</sup>,
  - ou progression radiologique par métastase osseuse selon les critères du PCWG3 ;
- **délai jusqu'à progression de la douleur**, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de progression de la douleur, évaluée par une augmentation du score de la question concernant la douleur la plus intense du questionnaire BPI-SF<sup>21</sup> ou l'instauration d'un traitement par opiacés. La progression était définie :
  - pour les patients asymptomatiques à l'inclusion (score de la douleur la plus intense = 0) par :
    - augmentation d'au moins 2 points de ce score à l'occasion de 2 évaluations consécutives espacées d'au moins 4 semaines, ou

<sup>19</sup> Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3

<sup>20</sup> Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) version 1.1,

<sup>21</sup> Brief Pain Inventory-Short Form

- instauration d'un traitement par opiacés pendant au moins 7 jours consécutifs (courte ou longue durée d'action) pour la douleur ;
- pour les patients symptomatiques à l'inclusion (score de la douleur la plus intense > 0) par :
  - augmentation d'au moins 2 points de ce score à l'occasion de 2 évaluations consécutives espacées d'au moins 4 semaines et un score  $\geq 4$  , ou
  - instauration d'un traitement par opiacés pendant au moins 7 jours consécutifs (courte ou longue durée d'action) pour la douleur ;
- **survie sans événement osseux symptomatique**, définie par le délai entre la date de randomisation et la date du 1er événement osseux symptomatique (radiothérapie externe pour soulager des symptômes osseux, nouvelle fracture osseuse pathologique symptomatique, compression médullaire ou intervention de chirurgie orthopédique liée à la tumeur) ou le décès quelle qu'en soit la cause, selon l'événement survenant le premier ;
- **délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique**, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue du premier événement osseux ;
- **délai jusqu'à instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique du cancer de la prostate**, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de début d'un nouveau traitement antinéoplasique ;
- **délai jusqu'à aggravation des symptômes physiques liés à la maladie**, défini par le délai entre la date de randomisation et la date de survenue d'une augmentation des symptômes objectivée par une diminution d'au moins 3 points du score de symptômes physiques liés à la maladie des questionnaires NCCN-FACT-FPSI-17<sup>22</sup>, observée à l'occasion de deux mesures consécutives espacées d'au moins 4 semaines,
- **délai jusqu'à instauration d'un traitement opiacé pendant au moins 7 jours consécutifs**, défini par le délai entre la date de randomisation et la date d'instauration d'un traitement opiacé pendant au moins 7 jours consécutifs.

Selon les résultats du test statistique (p-value) sur le critère d'évaluation principal :

- si la p-value est  $< 0,025$ , la significativité statistique est déclarée et les critères de jugement secondaires seront testés selon une méthode séquentielle ;
- si la p-value est  $\geq 0,025$  aucune significativité statistique ne sera déclarée et les critères de jugement secondaires ne seront pas testés.

Afin de maintenir un risque  $\alpha$  global de 2,5% (unilatéral), malgré la multiplicité des critères de jugement secondaires, une procédure de test hiérarchisée avec un risque  $\alpha$  nominal de 2,5% a été utilisée et définie a priori dans l'ordre suivant:

- délai jusqu'à survenue d'une résistance à la castration ;
- délai jusqu'à progression de la douleur ;
- survie sans événement osseux symptomatique ;
- délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique ;
- délai jusqu'à instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique du cancer de la prostate ;
- délai jusqu'à aggravation des symptômes physiques liés à la maladie (questionnaires NCCN-FACT-FPSI-17) ;
- délai jusqu'à instauration d'un traitement opiacé pendant au moins 7 jours consécutifs.

<sup>22</sup> National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy

La séquence d'analyse hiérarchisée était interrompue en cas d'absence de significativité statistique pour l'un des critères.

Seule l'analyse des critères de la séquence hiérarchique mentionnée a été adaptée à la multiplicité des analyses et au contrôle du risque alpha afin de maintenir un risque  $\alpha$  à 0,025 en unilatéral. Toutes les autres analyses, notamment celles planifiées a priori sur le délai avant progression du PSA, le taux de réponse relative en termes de PSA à 3, 6 et 12 mois et l'évaluation de la qualité de vie, sont exploratoires.

### Analyses statistiques prévues au protocole

Les analyses décrites ci-après ont été planifiées a priori en population ITT :

- **une analyse intermédiaire dite « de futilité » et une analyse finale de la SG** lors de la survenue respectivement de 153 et 509 décès (critère de jugement principal).

Une seconde analyse intermédiaire de la SG a été initialement prévue au protocole avant d'être retirée à la suite de l'amendement 7 (26 mai 2020).

### Résultats d'efficacité (dont qualité de vie)

Les résultats disponibles sont ceux de l'analyse du 25 octobre 2021, il s'agit de l'analyse finale sur la Survie Globale.

### Population de l'étude

Au total 1 305 patients adultes ont reçu au moins une dose de traitement par darolutamide (651 patients dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT et 654 dans le groupe placebo + docétaxel + ADT).

1 patient randomisé a été exclu des analyses de l'étude du fait d'une violation des BPC.

Les principales caractéristiques des patients à l'inclusion ont été les suivantes<sup>23</sup> : l'âge médian était de 67,0 ans, 71,1 % des patients avaient un score ECOG = 0 versus 28,7 % de patients avec un score ECOG = 1, 18,4 % des patients avaient un score de Gleason < 8 au diagnostic versus 78,2% un score de Gleason  $\geq$  8. Selon les IxRS, la majorité des patients avaient des métastases osseuses avec ou sans métastases ganglionnaires (stade M1b, 82,8%) et 13,9% des patients inclus avaient des métastases viscérales avec ou sans métastases ganglionnaires/ osseuses (stade M1c). 55,5% avaient des phosphatases alcalines supérieures ou égales à la limite supérieure de la normale. Le taux moyen de PSA était de 248,5 ng/mL dans le groupe darolutamide + docétaxel (médiane : 30,3 ng/mL) et de 204,7 ng/mL dans le groupe placebo + docétaxel (médiane : 24,2 ng/mL). La majorité des patients présentaient un cancer de la prostate d'emblée métastatique (stade IV, M1) : 85,7% dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT et 86,5% dans le groupe placebo + docétaxel + ADT.

A la demande du CHMP, une identification du nombre de patients à haut volume tumoral<sup>24</sup> a été réalisée. A l'inclusion, 497 patients du groupe darolutamide + docétaxel (76%) et 508 patients du groupe placebo + docétaxel (77%) avaient un haut volume tumoral.

<sup>23</sup> Table 8–4 Baseline cancer characteristics (FAS) du Clinical study report (CSR)\_p 50/233

<sup>24</sup> Le volume tumoral a été défini dans l'essai ARASENS a posteriori, selon les critères de l'étude CHARTED :

Haut volume :

- Patients présentant des métastases osseuses avec ou sans métastases ganglionnaires (M1b) et > 4 métastases osseuses avec une localisation en dehors de la colonne vertébrale ou patients avec superscan,

Par ailleurs, une identification post-hoc du nombre de patients à haut risque<sup>25</sup> a été réalisée. A l'inclusion, 452 patients du groupe darolutamide + docétaxel (69%) et 460 patients du groupe placebo + docétaxel (70%) présentaient un haut risque.<sup>i</sup>

## Résultats sur le critère de jugement principal (avec gestion du risque alpha) :

A la date de gel de la base (25 octobre 2021), 299 patients (45,9 %) et 125 (19,1%) respectivement dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT et le groupe placebo + docétaxel + ADT étaient encore sous traitement. La médiane de suivi a été de 43,7 mois dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT et de 42,4 mois dans le groupe placebo + docétaxel + ADT.

On a observé 229/651 (35,2%) patients décédés dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT versus 304/654 (46,5%) patients dans le groupe placebo + docétaxel + ADT, (HR=0,675 ; IC 95% [0,568 – 0,801] ; p < 0,0001) (analyse du 25 octobre 2021). La médiane de SG n'était pas estimable dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT et de 48,9 mois (IC95% [44,4, NE]) dans le groupe placebo. Le taux de survie à 2 ans était respectivement de 0,831 IC95% [0,802; 0,860] versus 0,768 IC95% [0,735; 0,801].

Tableau 2 : Résultats sur la survie globale de l'étude ARASENS (gel de base en date du 25 octobre 2021)

	darolutamide + docétaxel +ADT (n=651)	placebo + docétaxel + ADT (n=654)
<b>Suivi médian (mois)</b>	<b>43,7</b>	<b>48,9</b>
<b>Survie globale</b>		
Nombre d'événement, n (%)	- 229 (35,2)	- 304 (46,5)
Médiane de survie, mois [IC <sub>95%</sub> ]	NE [ NE; NE]	48,9 [44,4 ; NE]
Hazard ratio (darolutamide versus placebo) [IC <sub>95%</sub> ]	0,675 [0,568 ; 0,801] p< 0,0001	
<b>Médiane d'exposition au traitement, mois (min-max)</b>	<b>41,0 mois (0,13–56,5)</b>	<b>16,7 mois (0,26–55,8)</b>
Poursuite du traitement, n (%)	- 299 (45,9)	- 125 (19,1)
Arrêt du traitement, n (%)	- 352 (54,1)	- 526 (80,4)
Progression clinique de la maladie, n (%)	- 127 (19,5)	- 272 (41,6)
Evénement indésirable, n (%)	- 48 (7,4)	- 27 (4,1)
Nouvelle tumeur primitive, n (%)	- 11 (1,7)	- 6 (0,9)
Autre raison, n (%)	- 3 (0,5)	- 4 (0,6)
<b>Censure</b>		
Nombre d'événements, n (%)	422 (64,8)	350 (53,5)

- Patients présentant des métastases viscérales avec ou sans métastases ganglionnaires, avec ou sans métastases osseuses (M1c)

Bas volume :

- Patients présentant uniquement ganglions non régionaux (M1a),
- Patients présentant des métastases osseuses avec ou sans métastases ganglionnaires (M1b) et ≤ 4 métastases osseuses,

<sup>25</sup> Le risque évolutif des patients a été défini dans l'essai ARASENS a posteriori, selon les critères de l'étude LATITUDE :

Haut risque : patients ayant au moins 2 des 3 facteurs pronostiques :

- Score ISUP ≥4 (correspond à un score de Gleason ≥8)
- Présence de ≥ 3 lésions osseuses détectables par scintigraphie osseuse
- Présence de métastase viscérale mesurable par tomomodensitométrie ou IRM (en accord avec les critères RECIST 1.1).

Bas risque : patients ne répondant pas aux critères du haut risque

Perdu de vu, n (%)	- 6 (1,4)	- 3 (0,9)
Retrait du consentement, n (%)	- 17 (4,0)	- 18 (5,1)
Sans événement depuis les dernières nouvelles (avant le 25/10/21), n (%)	- 5 (1,2)	- 7 (2,0)
Sans événement, n (%)	-394 (93,4)	-322 (92,0)

\*NA = Non atteinte ; NE = Non estimable ; HR = Hazard Ratio ; SG = Survie Globale

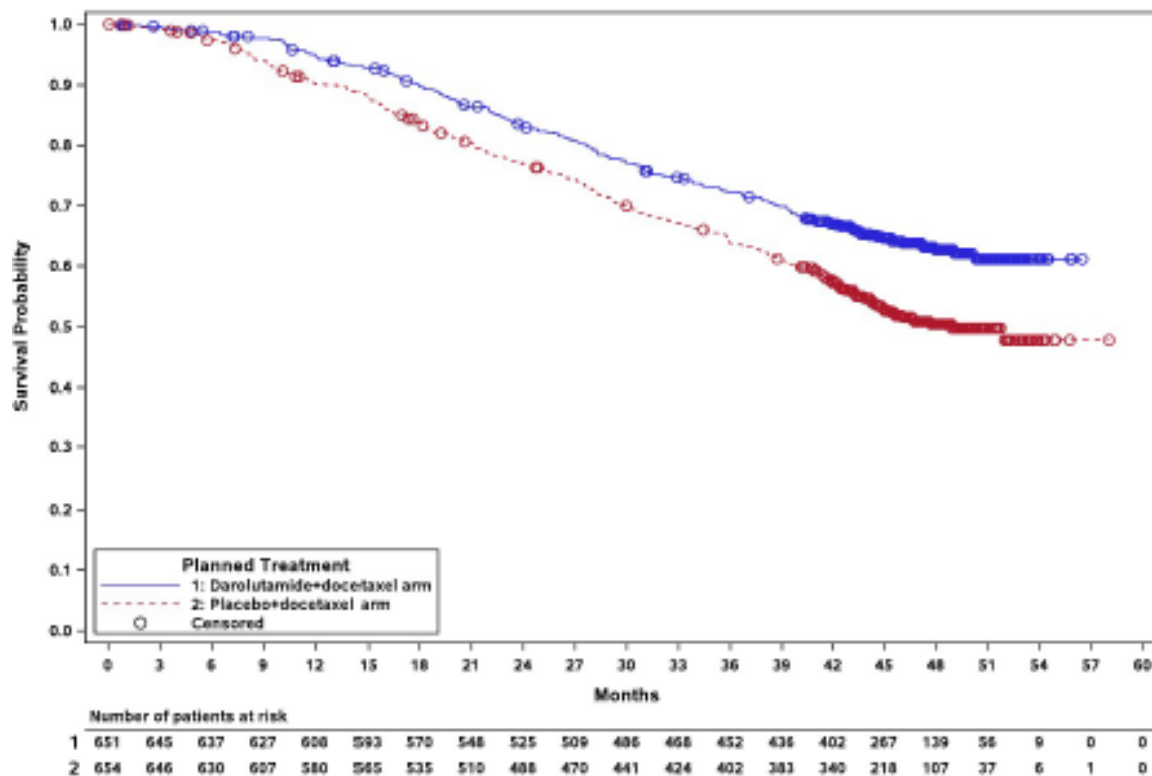


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier sur le critère de jugement principal de SG - Etude ARASENS (population ITT), analyse du 25 octobre 2021.

Il est à noter qu'à la demande du CHMP, une analyse post-hoc de la survie globale a été réalisée selon le volume tumoral.<sup>24</sup> Cette analyse exploratoire a suggéré<sup>26</sup> :

- Un hazard ratio de 0,685 (IC95% [0,57 ;0,82]) chez les patients à haut volume tumoral,
- Un hazard ratio de 0,682 (IC95% [0,41 ;1,13]) chez les patients à faible volume tumoral.

Une autre analyse post-hoc de la survie globale a été réalisée selon le niveau de risque évolutif.<sup>25</sup> Cette analyse exploratoire a suggéré :

- Un hazard ratio de 0,71 (IC95% [0,58 ;0,86]) chez les patients à haut risque,
- Un hazard ratio de 0,62 (IC95% [0,42 ;0,90]) chez les patients à bas risque.

<sup>26</sup> Hussain M, Tombal B, Saad F et col. Darolutamide Plus Androgen-Deprivation Therapy and Docetaxel in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer by Disease Volume and Risk Subgroups in the Phase III ARASENS Trial J Clin Oncol. 2023;JCO2300041. doi: 10.1200/JCO.23.00041.

## Résultats sur les critères de jugement secondaires avec gestion du risque alpha (AF : 25/10/2021)

La supériorité du darolutamide a été démontrée sur les 5 premiers critères secondaires de la séquence hiérarchique définie a priori, à savoir le délai jusqu'à survenue d'une résistance à la castration, le délai jusqu'à progression de la douleur, la survie sans événement osseux symptomatique, le délai jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique et le délai jusqu'à instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique.

L'évaluation du 6ème critère : délai jusqu'à aggravation des symptômes physiques liés à la maladie, n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux groupes, conduisant à l'interruption de l'analyse hiérarchique.

Tableau 3 : Résultats sur les critères de jugement secondaires de hiérarchisés de l'étude ARASENS (gel de base en date du 25 octobre 2021) - Population ITT

	Nombre d'événements N,(%)		Médiane [IC <sub>95%</sub> ]		Hazard ratio [IC <sub>95%</sub> ]	p
	darolutamide + docétaxel + ADT (n=651)	placebo + docétaxel + ADT (n=654)	darolutamide + docétaxel + ADT (n=651)	placebo + docétaxel + ADT (n=654)		
Délai jusqu'à survenue d'une résistance à la castration	225 (34,6)	391 (59,8)	NA [NA; NA]	19,1 [16,5; 21,8]	0,357 [0,302 ; 0,421]	<0,0001
Délai jusqu'à progression de la douleur	222 (34,1)	248 (37,9)	NA [30,5; NA]	27,5 [22,0; 36,1]	0,792 [0,660 ; 0,950]	0,0058
Survie sans événement osseux symptomatique	257 (39,5)	329 (50,3)	51,2 [47,2; NA]	39,7 [36,0; 42,3]	0,609 [0,516 ; 0,718]	<0,0001
Délai jusqu'à survenue du premier événement osseux symptomatique	95 (14,6)	108 (16,5)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,712 [0,539 ; 0,940]	0,0081
Délai jusqu'à instauration d'un nouveau traitement anti-néoplasique	219 (33,6)	395 (60,4)	NA [NA; NA]	25,3 [23,1; 28,8]	0,388 [0,328 ; 0,458]	<0,0001
Délai jusqu'à aggravation des symptômes physiques liés à la maladie	351 (53,9)	308 (47,1)	19,3 [13,8; 24,8]	19,4 [15,4; 27,6]	1,043 [0,894 ; 1,217]	NS
Délai jusqu'à instauration d'un traitement opiacé	92 (14,1)	117 (17,9)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	0,688 [0,523 ; 0,906]	NS



## Autres résultats- Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude ARASENS, à l'aide de deux questionnaires : BPI-SF (*Brief Pain Inventory-Short Form*)<sup>27</sup> et NCCN-FACT-FPSI-17 (*National Comprehensive Cancer Network prostate cancer symptom index 17 item questionnaire / Functional assessment of cancer therapy*)<sup>28</sup>. Compte tenu de l'absence de maîtrise de l'inflation du risque alpha liée aux analyses multiples sur ce critère, aucune conclusion formelle ne peut être tirée sur ces analyses. Par conséquent, les résultats sont considérés comme exploratoires et ne seront pas décrits dans cet avis.

### 3.2.2 Comparaison indirecte

Compte tenu de développements concomitants et de l'absence d'études comparant directement les différents traitements disponibles dans l'indication du darolutamide, l'efficacité relative entre ces derniers a été estimée à l'aide d'une méthodologie de comparaison indirecte (méta-analyse en réseau ou NMA – Network Meta-Analysis).

Les essais cliniques retenus sont ceux ayant été jugés comparables en termes de méthodologie, traitements étudiés et caractéristiques des patients.

La méta-analyse en réseau a utilisé deux modèles : un modèle à effets fixes et un modèle à effets aléatoires. Pour l'analyse principale de la survie globale, le modèle à effets fixes a été retenu.

Des analyses de sensibilité ont été prévues.

Les résultats des comparaisons indirectes de type NMA ont suggéré des résultats en faveur du darolutamide en association au docétaxel en termes de réduction du risque de décès.

Les résultats de cette méta-analyse par comparaison indirecte suggèrent l'absence de différence significative entre darolutamide + docétaxel + ADT en termes de survie globale et acétate d'abiratéron + ADT (HR =0,82 ; IC95% : [0,65 ; 1,02]) et l'apalutamide + ADT (HR =0,82 ; IC95% : [0,62 ; 1,09]) et l'enzalutamide + ADT (HR = 0,80 ; IC95% : [0,60 ; 1,08]) et une différence en faveur de darolutamide+ docétaxel + ADT en termes de survie globale avec le docétaxel + ADT (HR =0,67 ; IC95% : [0,57 ; 0,80]) et l'ADT seule (HR =0,53 ; IC95% : [0,43 ; 0,65]). Les résultats d'une analyse de sensibilité ayant notamment inclus l'étude PEACE-1 vont dans le même sens.

En raison de l'hétérogénéité des populations incluses dans cette métanalyse ne correspondant pas strictement à la population de l'AMM de NUBEQA (association non systématique au docétaxel), ces résultats sont à interpréter avec précaution.

## 3.3 Profil de tolérance

### Données issues de l'étude ARASENS

Les données présentées sont celles de l'analyse finale du 25 octobre 2021 réalisée sur l'ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose de traitement : 652 dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT et 650 dans le groupe placebo + docétaxel + ADT. Les médianes d'exposition étaient respectivement de 41,0 mois (min- max : 0,13–56,5) dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT et 16,7 mois (min- max : 0,26–55,8) dans le groupe placebo + docétaxel + ADT. A la date d'analyse, 45,9% des patients du groupe darolutamide + docétaxel + ADT et 19,1% des patients du groupe placebo + docétaxel + ADT poursuivaient le traitement de l'étude.

<sup>27</sup> Le questionnaire BPI-SF évalue les différentes composantes de la douleur.

<sup>28</sup> Le questionnaire NCCN-FACT-FPSI-17 évalue la qualité de vie et la pathologie fonctionnelle.

Tableau 4 : EI rapportés - analyse du 25 octobre 2021 - étude ARASENS :

Evénements indésirables	darolutamide + docétaxel + ADT (n=652) N, %	placebo + docétaxel + ADT (n=650) N, %
Au moins un EI	649 (99,5)	643 (98,9)
EI de grade ≥ 3	458 (70,2)	439 (67,5)
EI graves	292 (44,8)	275 (42,3)
EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement	88 (13,5)	69 (10,6)

- Au total, 99,5% des patients du groupe darolutamide et 98,9% des patients du groupe placebo ont eu au moins un événement indésirable (EI). Parmi les EI les plus fréquemment rapportés (≥15% des patients d'au moins un groupe) au cours de l'étude ont été majoritairement de nature gastro-intestinale et musculosquelettique, dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT par rapport au groupe placebo + docétaxel + ADT avec notamment : l'alopécie, la fatigue (33,1% et 32,9%), l'anémie (respectivement 27,8% et 25,1%), l'arthralgie (27,3% et 26,8%), les œdèmes périphériques (26,5% et 26,0%), la diminution des neutrophiles (26,1% et 23,8%), et la diarrhée (25,6% et 24,0%) ;
- Des EI de grade 3 ou 4 ont été rapportés chez 66,1% des patients du groupe darolutamide + docétaxel et 63,5% des patients du groupe placebo + docétaxel + ADT (cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Extraits des EI de grade 3 ou 4 rapportés chez ≥ 5% des patients dans l'un des deux groupes – analyse du 25 octobre 2021 – étude ARASENS – Population ITT

Extraits des EI de grade 3 ou 4 rapportés chez ≥ 5% des patients	darolutamide + docétaxel + ADT (n=652)	placebo + docétaxel + ADT (n=650)
Patients ayant rapporté des EI de grade 3 ou 4	431 (66,1)	413 (63,5)
Nombre de patients, n (%)		
Diminution du nb de neutrophiles	151 (23,2)	140 (21,5)
Diminution du nb de globules blancs	110 (16,9)	97 (14,9)
Neutropénie	56 (8,6)	68 (10,5)
Neutropénie fébrile	51 (7,8)	48 (7,4)
Hypertension	42 (6,4)	21 (3,2)
Anémie	31 (4,8)	33 (5,1)

EI : événement indésirable

- Les EI graves ont concerné 44,8% des patients du groupe darolutamide + docétaxel + ADT et 42,3% des patients du groupe placebo + docétaxel + ADT.
- Les EI ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement ont concerné respectivement 13,5% des patients du groupe darolutamide + docétaxel + ADT et 10,6% des patients du groupe placebo + docétaxel + ADT. Les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient une diminution du nombre de neutrophiles (respectivement 0,8% et 0,5%), une neutropénie fébrile et une neutropénie (respectivement 0,5% et 0,8% chacun), et une diminution du nombre de globules blancs (respectivement 0,2% et 0,9%).

Tableau 6 : EI d'intérêt particulier rapportés – analyse du 25 octobre 2021 – étude ARASENS – Population ITT

	darolutamide + docétaxel + ADT (n=652)	placebo + docétaxel + ADT (n=650)
<b>Nombre de patients, n (%)</b>		
Fatigue/états asthéniques	315 (48,3)	319 (49,1)
Fractures osseuses	49 (7,5)	33 (5,1)
Chutes	43 (6,6)	30 (4,6)
Vasodilatation et bouffées de chaleur	133 (20,4)	141 (21,7)
Affections du sein/gynécomasties	21 (3,2)	10 (1,5)
Rash	108 (16,6)	88 (13,5)
Hypertension	90 (13,8)	61 (9,4)
Affections cardiaques	71 (10,9)	76 (11,7)
Arythmies	52 (8,0)	55 (8,5)
Pathologies coronaires	19 (2,9)	13 (2,0)
Insuffisances cardiaques	4 (0,6)	13 (2,0)
Diabète de type 2 et hyperglycémie	99 (15,2)	93 (14,3)
Troubles cognitifs	23 (3,5)	15 (2,3)
Troubles dépressifs	21 (3,2)	24 (3,7)
Ischémie cérébrale	8 (1,2)	8 (1,2)
Hémorragie cérébrale et intracrânienne	6 (0,9)	1 (0,2)
Convulsions	4 (0,6)	1 (0,2)
Diminution du poids	22 (3,4)	35 (5,4)

n=nombre

### Données issues du PBRER

Les données de tolérance du dernier PBRER soumis à l'EMA (daté du 12 octobre 2022).

Au cours de la période couverte par le dernier PSUR un signal d'atteinte hépatique a été clos, confirmé et catégorisé en risque identifié (non important). A l'issue de l'examen du PBRER/PSUR n°4, le PRAC a sollicité la reclassification de l'information manquante « potentiel de carcinogénicité » en risque important potentiel.

Aucun nouveau signal, en dehors de ceux cités ci-dessus.

Il n'y a pas de mesures additionnelles de réduction des risques (MARR).

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

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

Depuis le dernier examen par la Commission, les trois nouveaux effets indésirables suivants ont été identifiés et ajoutés au RCP : hypertension, gynécomastie et augmentation de l'alanine aminotransférase.

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

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

### 3.6 Programme d'études

#### → Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Traitement des patients atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique</b>		
ARANOTE	Une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo évaluant le darolutamide en association à la suppression androgénique (ADT) par rapport à un placebo + ADT chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate hormono-sensible métastatique (mHSPC)	2024

#### → Études en vie réelle

Sans objet.

## 4. Discussion

Les résultats d'une étude randomisée de phase III, en double aveugle (ARASENS) ayant comparé darolutamide + docétaxel + ADT versus placebo + docétaxel + ADT, réalisée chez 1305 patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, ont conclu à :

- une démonstration de supériorité en termes de survie globale (critère de jugement principal ; SG) avec 229/651 (35,2%) patients décédés dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT versus 304/654 (46,5%) patients dans le groupe placebo + docétaxel + ADT, (HR=0,675 ; IC 95% [0,568 – 0,801] ;  $p < 0,0001$ ). La médiane de SG n'était pas atteinte dans le groupe darolutamide + docétaxel + ADT et de 48,9 mois dans le groupe placebo.
- une démonstration de supériorité également en faveur du groupe darolutamide + docétaxel + ADT, en termes de :
  - délai jusqu'à survenue d'une résistance à la castration (médiane en mois : NA versus 19,1),
  - délai jusqu'à progression de la douleur (médiane en mois : NA versus 27,5),
  - survie sans événement osseux symptomatique (médiane en mois : 51,2 versus 39,7),
  - de délai jusqu'au premier événement osseux symptomatique (médiane en mois : NA versus NA)

- et de délai jusqu'à instauration d'un nouveau traitement antinéoplasique du cancer de la prostate (médiane en mois : NA versus 25,3 ) (critères de jugement secondaires hiérarchisés) ;
- une non-démonstration de supériorité par rapport à placebo + docétaxel + ADT en termes de délai jusqu'à aggravation des symptômes physiques liés à la maladie (questionnaires NCCN–FACT–FPI–17) (médiane en mois : 19,3 versus 19,4 ) et de délai jusqu'à instauration d'un traitement opiacé pendant au moins 7 jours consécutifs (critères de jugement secondaires hiérarchisés).

Par ailleurs, des analyses post-hoc sur la survie globale ont été réalisées selon le volume tumoral et le niveau de risque évolutif et ont suggéré :

- un hazard ratio de 0,685 (IC95% [0,571 ;0,822]) chez les patients à haut volume tumoral,
- un hazard ratio de 0,682 (IC95% [0,412 ;1,130]) chez les patients à faible volume tumoral,
- Un hazard ratio de 0,71 (IC95% [0,58 ;0,86]) chez les patients à haut risque,
- Un hazard ratio de 0,62 (IC95% [0,42 ;0,90]) chez les patients à bas risque.

Ces données ne permettent pas de distinguer de façon robuste le bénéfice apporté par NUBEQA (darolutamide) associé à une suppression androgénique et au docétaxel dans les sous-groupes de patients à haut volume tumoral ou haut risque tumoral tels qu'identifiés dans les recommandations en vigueur dans le CPHSm.

On ne dispose pas de données comparant avec une méthodologie robuste cette triple association par rapport aux alternatives disponibles (apalutamide, enzalutamide, ou acétate d'abiratérone en association avec la prednisone ou la prednisolone), qui ont démontré un gain en survie globale par rapport à l'ADT seule dans ce contexte.

En raison de l'hétérogénéité des populations incluses dans la méta-analyse ne correspondant pas strictement à la population de l'AMM de NUBEQA (association non systématique au docétaxel), ces résultats sont à interpréter avec précaution.

Le profil de tolérance de darolutamide dans cette étude a été marqué notamment par des événements indésirables (EI) ayant entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 13,5% des patients du groupe darolutamide + docétaxel+ ADT et 10,6% des patients du groupe placebo + docétaxel + ADT.

Les données de qualité de vie sont à caractère exploratoire compte tenu de l'absence de contrôle de l'inflation du risque alpha sur ce critère de jugement secondaire et aucune conclusion formelle ne peut être retenue sur ce critère.

**Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact supplémentaire de NUBEQA (darolutamide) sur la morbidité et la mortalité par rapport à l'association ADT + docétaxel. L'impact sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.**

**En conséquence, NUBEQA (darolutamide) semble apporter une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.**

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans l'extension d'indication :

### 5.1 Place de NUBEQA (darolutamide) dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère que NUBEQA (darolutamide) est une option de traitement de première ligne indiquée en association au docétaxel et à la suppression androgénique (ADT) pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (CPHSm).

En l'absence de données comparatives robustes, la place de NUBEQA (darolutamide) versus les autres options thérapeutiques disponibles en première ligne, à savoir l'enzalutamide, l'apalutamide ou l'acétate d'abiratéronne (en association avec la prednisone ou la prednisolone), ne peut être précisée.

### 5.2 Compareurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 4.1), les CCP sont les traitements cités dans le paragraphe 2.2.

### 5.3 Service Médical Rendu

- Gravité de la maladie : le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- La spécialité NUBEQA (darolutamide) est un traitement à visée curative.
- Le rapport efficacité/effets indésirables du NUBEQA (darolutamide) est important.
- Existence d'alternative : il existe des alternatives thérapeutiques (cf. compareurs cliniquement pertinents).
- La spécialité NUBEQA (darolutamide) est un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne en association avec la suppression androgénique et la chimiothérapie à base de taxanes.

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert ;
- de la réponse partielle au besoin identifié avec :
  - un impact supplémentaire établi par NUBEQA (darolutamide) + docétaxel + ADT en comparaison à docétaxel + ADT sur la mortalité en termes de survie globale ;
  - l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie ;
  - l'absence présumée d'une simplification du parcours de soins par NUBEQA (darolutamide).

NUBEQA (darolutamide) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu (SMR) par NUBEQA (darolutamide) en association au docétaxel est important dans l'extension d'indication de l'AMM.

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

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100%**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'une supériorité dans l'étude de phase III ARASENS de l'association darolutamide + docétaxel + ADT par rapport au placebo + docétaxel + ADT, en termes de survie globale avec une médiane de SG non estimable versus 48,9 mois dans le groupe comparateur et un HR= 0,675; IC 95% [0,568 - 0,801] ; p< 0,0001,

et ce malgré :

- l'absence de conclusion formelle pouvant être tirée sur la qualité de vie (critère exploratoire),

**la Commission considère que NUBEQA (darolutamide) en association au docétaxel et à la suppression androgénique apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) versus docétaxel associé à la suppression androgénique dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible (CPHSm).**

## 5.5 Population cible

La population cible de NUBEQA (darolutamide) en association à un traitement par suppression androgénique (ADT) et docétaxel correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en première ligne de traitement.

Cette population se compose de deux sous-groupes :

- les patients d'emblée métastatiques lors du diagnostic
- les patients qui avaient un cancer localisé ou localement avancé et qui ont évolué vers un stade métastatique

En 2018, l'incidence du cancer de la prostate en France a été estimée à 59 885 nouveaux.<sup>10</sup> Il est à noter que le rapport de l'INCa indique que le taux d'incidence relevé entre 2010-2018 est en baisse (-1,1% par an).

Selon les données issues de la littérature et notamment une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate<sup>29</sup>, le pourcentage des différents stades au diagnostic est estimé à :

- 85 % pour les stades localisés ;
- 3 % pour les stades localement avancés ;
- 10 % pour les stades métastatiques.

Le nombre de patients avec un cancer de la prostate diagnostiqué d'emblée au stade métastatique peut donc être estimé à 5 988 patients.

<sup>29</sup> Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate ; 2009.

Patients au stade localisé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

D'après la répartition des stades cliniques au diagnostic, T1 (27 %) et T2 (58 %), rapportés dans l'étude de l'OPEPS, le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique serait d'environ 20%<sup>30</sup> (soit 10 180 patients). Patients au stade localement avancé au diagnostic évoluant vers un stade métastatique :

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40% à cinq ans<sup>31</sup>. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqués au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 719 patients.

Au total, l'incidence des patients au stade métastatique peut être estimée à 16 887 patients par an (5 988 + 10 180 + 719).

Parmi les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate hormonosensible 96% sont traités par hormonothérapie, soit 16 212 patients traités pour leur cancer de la prostate métastatique.

La population cible de NUBEQA est estimée à un maximum de 16 212 patients par an dans le périmètre du libellé de l'AMM. Compte tenu de la prise en compte notamment de l'âge du patient, ses comorbidités avant l'instauration d'une chimiothérapie par docétaxel, la Commission considère qu'en l'absence de données épidémiologiques spécifiques, cette estimation de la population cible de NUBEQA dans cette indication est surestimée.

**La population cible incidente de NUBEQA (darolutamide) dans cette extension d'indication est estimée à environ 16 212 patients par an.**

## 5.6 Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnement

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

<sup>30</sup> Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 : 14 : 493-499.

<sup>31</sup> Soulié M et al. Place de la chirurgie dans les tumeurs de la prostate à haut risque. Cancer/Radiothérapie. 2010 : 14 : 493-499.