



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2007

ENANTONE LP 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) à libération prolongée – CIP 375 752-5

ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée (CIP 375 753-1)

Laboratoires TAKEDA

leuproréline

Date de l'AMM : 25/06/1998 (dosage à 11,25 mg) et 16 /08/1988 (dosage à 3,75 mg)
Rectificatif AMM du 28/09/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication « traitement du cancer de la prostate **localement avancé** ».

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Leuproréline

1.2. Indications

Pour le dosage à 11,25 mg :

- Traitement du cancer de la prostate **localement avancé** ou métastatique.
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale (du stade I au stade IV).
L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.
Durée du traitement : cf. RCP
- Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

Pour le dosage à 3,75 mg :

- Traitement du cancer de la prostate **localement avancé** ou métastatique.
- Traitement de la puberté précoce centrale avérée (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).
- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale (du stade I au stade IV).
L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.
Durée du traitement : cf. RCP
- Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme pré-ménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.
- Traitement préopératoire des fibromes utérins :
 - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),
 - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginaleLa durée du traitement est limitée à 3 mois.

1.3. Posologie

Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique :

Une injection sous cutanée qui sera renouvelée toutes les quatre semaines (dosage à 3,75 mg).

Une injection sous-cutanée ou intramusculaire à renouveler tous les 3 mois (dosage à 11,25 mg)

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

L : Antinéoplasiques et immunomodulateurs

L02 : Thérapeutique endocrine

L02A : Hormones et apparentés

L02AE : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines

L02AE02 leuproréline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Ce sont les analogues de la GnRH indiqués dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé :

Goséréline :

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

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

Indiqués dans le traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 - T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).

Leuproréline :

- ELIGARD 22,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable

- ELIGARD 7,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable

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

Triptoréline :

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

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

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

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

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les anti-androgènes et les cytotoxiques indiqués dans le cancer de la prostate à un stade avancé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier a comporté 2 études :

- une étude (Abou, 1997) ouverte randomisée versus triptoréline ayant évalué la réduction de la concentration sérique de testostérone chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique. Cette étude n'a inclus que des patients au stade métastatique, indication non concernée par celle à évaluer (stade localement avancé). Elle ne sera donc pas développée dans ce document.
- étude comparative de deux formulations d'Enantone LP : 3,75 mg administré mensuellement et 11,25 mg administré trimestriellement chez patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

3.1. Efficacité

Etude¹ de phase II, ouverte randomisée (ratio 2 :1) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux posologies d'Enantone LP, 3,75 mg administré par voie sous cutanée une fois par mois et 11,25 mg administré par voie sous-cutanée tous les trois mois, chez 237 patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. La durée totale de traitement a été de neuf mois.

Le critère principal était la réduction des concentrations de testostérone au cours de la période de traitement.

Critères secondaires : taux de PSA, réponse tumorale et tolérance.

Résultats :

Le stade localement avancé représentait 43% des cas.

Après un mois de traitement, les concentrations sériques moyennes de testostérone ont été inférieures à celles correspondant à une castration (< 50 ng/dL) et se sont maintenues tout le long de la période de traitement.

A 9 mois, les concentrations de PSA ont été inférieures ou égales à 4 ng/ml (limite du taux de PSA habituellement considéré comme normale 4 ng/ml) chez 65% des patients du groupe traité tous les mois et chez 66% des patients traités tous les trois mois.

Une réponse tumorale complète a été observée chez 4 patients du groupe traité tous les mois et chez 9 patients traités tous les trois mois.

3.2. Tolérance

Les principaux effets indésirables recensés sous traitement par les deux formes d'Enantone ont été des signes en rapport avec une privation androgénique, notamment une impuissance et des bouffées de chaleur.

¹ Wechsel HW, Zerbib M, Pagano F, Coptcoat MJ. Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. Eur Urol. 1996;30 Suppl 1:7-14; discussion 19-21

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'Enantone ont été évaluées dans une étude de phase II, ouverte randomisée ayant inclus 237 patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Deux posologies d'Enantone LP ont été comparées : 3,75 mg administré par voie sous cutanée une fois par mois et 11,25 mg administré par voie sous-cutanée tous les trois mois. La durée totale de traitement a été de neuf mois.

Après un mois de traitement, les concentrations sériques moyennes de testostérone ont été inférieures à celles correspondant à une castration (< 50 ng/dL) et se sont maintenues tout le long de la période de traitement.

A 9 mois, les concentrations de PSA ont été inférieures ou égales à 4 ng/ml (limite du taux de PSA habituellement considérée comme normale 4 ng/ml) chez 65% des patients du groupe traité tous les mois et chez 66% des patients les trois mois.

Les principaux effets indésirables recensés sous traitement par les deux formes d'Enantone ont été des signes en rapport avec une privation androgénique notamment une impuissance et des bouffées de chaleur.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé la leuproréline (ENANTONE) à un autre agoniste de la GnRH dans la prise en charge de ces patients.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer de la prostate engage le pronostic vital ;
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;
Ces spécialités sont des médicaments de première intention ;
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Intérêt de Santé Public Attendu :

Le cancer de la prostate est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique important. Le fardeau induit par les stades non métastasés localement avancés est modéré en raison du nombre moins important de patients concernés.

Améliorer le traitement du cancer de la prostate est un besoin de santé publique. Toutefois, la spécialité ENANTONE n'apporte pas une réponse à ce besoin différente de celle apportée par les autres analogues ayant la même indication.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des autres thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité de la part de la spécialité ENANTONE.

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

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

ENANTONE LP 3,75 mg et 11,25 mg, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade localement avancé.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Selon les Recommandations de l'Association Française d'Urologie (2004) :

« **Au stade localement avancé**

Les différentes options thérapeutiques dans les cancers de prostate localement avancés sont principalement :

- un traitement combinant radiothérapie et hormonothérapie
- une surveillance avec traitement hormonal différé
- une prostatectomie totale, isolée ou combinée à un traitement adjuvant (radiothérapie, hormonothérapie)
- une hormonothérapie.

Stade T3 :

- L'association hormonothérapie-radiothérapie est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées (T3) pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

L'hormonothérapie néo-adjuvante réduit le volume tumoral et pourrait diminuer les effets secondaires de l'irradiation. L'hormonothérapie potentialiserait l'effet de la radiothérapie et améliore les résultats en termes de contrôle local et de survie sans rechute clinique et biologique.

-Une attitude d'abstention-surveillance peut être proposée à des patients âgés dont l'espérance de vie est inférieure ou égale à 5 ou 10 ans, asymptomatiques ou refusant les effets secondaires des traitements et devant une tumeur peu évolutive. Une hormonothérapie est proposée lors de la progression. Une surveillance régulière s'impose.

- Une prostatectomie totale peut être proposée devant une tumeur T3 limitée et de bas grade avec un PSA < 20 ng/ml, ou devant une atteinte microscopique, unique des ganglions lors de l'examen extemporané du curage ganglionnaire lorsque l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Une hormonothérapie néo-adjuvante avant prostatectomie totale n'est pas recommandée.

- Initialement réservée au cancer de la prostate métastatique, l'usage d'une hormonothérapie immédiate isolée dans les formes localement avancées est désormais l'objet d'un consensus professionnel pour des tumeurs à profil évolutif élevé. Quelques publications ont montré que dans ces tumeurs localement avancées, l'hormonothérapie immédiate est associée à une meilleure survie qu'un traitement différé.

Stade T4 :

Le groupe de patients T4 est un groupe hétérogène dans lequel quelques patients conservent initialement un pronostic d'évolution loco-régionale. L'hormonothérapie est le traitement de référence dans les T4 Nx*. Il n'y a pas d'argument indiquant qu'un traitement combiné par hormono-radiothérapie externe apporterait des résultats supérieurs à ceux d'une hormonothérapie exclusive. L'objectif du traitement est centré sur la qualité de vie. »

* statut ganglionnaire non évalué

** AUS G, HUGOSSON J, NORLÉN L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. J Urol 1995; 154: 460-465.

The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer : initial results of the Medical Research Council Trial. British J Urol 1997; 79: 235-246.

4.4. Population cible

La population cible d'Enantone dans le cadre de cette extension d'indication est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade localement avancé (T3 et T4).

En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à environ 40 000 cas en 2000². Selon les données issues d'un échantillon de 5 des 8 registres français du cancer, parmi les 1 000 patients chez lesquels un cancer de la prostate avait été diagnostiqué en 1995, 18%³ présentaient un stade localement avancé (T3 à T4).

En revanche,

- on ne connaît pas la proportion de ces patients relevant d'une hormonothérapie isolée.

² Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

³ Bauvin E, Soulié M, Ménégos F, Macé-Lesec'h J, Buémi A, Velten M, Villers A, Grosclaude P. Medical and non-medical determinants of prostate cancer management: a population-based study. Eur J Cancer. 2003 Nov;39(16):2364-71

- on ne dispose pas de données épidémiologiques permettant d'apprécier la proportion de patients diagnostiqués d'emblée aux stades localisés (T1, T2, N0) et qui évoluent vers un stade localement avancé.

Sur la base de ces données, la population cible d'Enantone dans cette extension d'indication est estimée à 7 200 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnement

ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement: 100%