



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

21 juillet 2010

**ENANTONE LP 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (SC) à libération prolongée en seringue pré remplie**  
**Boîte de 1 (CIP : 384 583-8)**

**Laboratoires TAKEDA**

leuproréline

Liste I

Date de l'AMM : 04/03/2008

Motif de la demande : Modifications matérielles concernant les études 403 et 404 de l'avis du 14 mai 2008 (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités en complément des présentations existantes).

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

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Leuproréline

### 1.2. Indication

Traitement du cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH.

### 1.3. Posologie

« Une injection sous-cutanée à renouveler tous les 6 mois (26 semaines).

Comme pour les autres spécialités administrées par voie sous-cutanée, le site d'injection doit être modifié périodiquement.

Durée du traitement : la nécessité de poursuivre le traitement par ENANTONE LP 30 mg sera évaluée par le médecin traitant.

La mesure de la testostéronémie doit être réalisée au moins tous les six mois pendant un traitement par ENANTONE LP 30 mg. »

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

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 :

Les autres dosages d'ENANTONE LP : 3,75 mg poudre et solvant pour suspension injectable (SC ou IM) et 11,25 mg microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée.

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

- ELIGARD 45 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

L'hormonothérapie par anti-androgènes et les cytotoxiques indiqués dans le cancer de la prostate à un stade avancé.

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte 2 études : étude 403 et étude 404

#### 3.1. Efficacité

##### Etude 403

Etude de phase II/III, ouverte randomisée ayant évalué l'efficacité et la tolérance de deux posologies d'Enantone LP, 22,5 mg et 30 mg administrées par voie sous cutanée tous les 6 mois, chez 62 patients atteints d'un cancer de la prostate à différents stades de la maladie.

Le critère principal était la réduction des concentrations de testostérone sous le seuil de castration ( $\leq 50$  ng/dL) dans les 12 premières semaines (3 mois) et le maintien de celle-ci au moins jusqu'à la semaine 26 (6 mois).

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

Résultats :

Tous les patients avaient un état général conservé et l'âge médian était de 72 ans.

Le stade avancé (localement avancé et métastatique) représentait environ un tiers des cas.

A la 12<sup>ème</sup> semaine, les patients du groupe traité par 30 mg (n=31) avaient des concentrations sériques de testostérone inférieures à celles correspondant à une castration ( $< 50$  ng/dL). Le maintien de cette concentration a été observé chez 24 des 31 inclus lors de l'évaluation à la 26<sup>ème</sup> semaine.

Dans le groupe traité par 22,5 mg, 21 patients avaient un maintien des concentrations sériques de testostérone inférieures à celles correspondant à une castration ( $< 50$  ng/dL) à la 26<sup>ème</sup> semaine.

La concentration sérique moyenne de testostérone a été de 23,4 ng/dl (+/- 20,5) dans le groupe traité par 22,5 mg et de 17,6 ng/dl (+/- 11,8 ng/dl) dans le groupe traité par 30 mg.

A 26 semaines, le taux de PSA a été de 1,19 ng/dl (+/-2,15) dans le groupe traité par 30 mg et de 2,0 +/- 4,5 dans le groupe traité par 22,5 mg.

##### Etude 404

Etude de phase III ouverte randomisée, ayant comparé trois posologies d'Enantone LP 30 mg, 22,5 mg, et 11,25 mg. L'objectif principal de l'étude était l'évaluation chez des patients ayant un cancer de la prostate de la tolérance et de l'efficacité de deux dosages de leuporéline (22,5 et 30 mg) administrés tous les 6 mois par rapport au dosage disponible sur le marché, 11,25 mg administré tous les 3 mois.

Critère principal de jugement : tolérance

Critères secondaires : réponse au traitement (testostéronémie constamment  $< 50$ ng/dl) pendant la période d'observation de 12 mois, les taux de testostérone et PSA et la réponse clinique (critères EORTC).

#### Résultats :

Tous les patients avaient un état général conservé et l'âge moyen des patients était de 73 ans.

296 patients ont été randomisés, 58 dans le groupe ENANTONE LP 11,25, 118 dans le groupe 22,5 mg et 120 dans le groupe ENANTONE LP 30 mg. Seuls les résultats de la forme 30 mg qui a obtenu l'AMM seront pris en compte.

Les durées moyennes de traitement ont été de 329 (formulations 6 mois) et 304 jours (formulation 3 mois).

Un total de 352 événements indésirables a été observé chez 79% des patients du groupe traité par 30 mg, de 315 événements indésirables chez 83,1% des patients du groupe 22,5 mg et de 157 événements chez 77,6% des patients du groupe 11,25 mg.

L'incidence des événements indésirables graves a été de 27 cas dans le groupe 30 mg, de 17 cas dans le groupe 22,5 mg et de 11 cas dans le groupe 11,25 mg.

L'incidence des EI pouvant être reliés à la leuproréline a été similaire dans les trois groupes ainsi que le nombre de patients ayant eu ces EI.

Les principaux effets indésirables observés sous traitement par Enantone LP 30 mg ont été des signes en rapport avec une privation androgénique, notamment une impuissance et des bouffées de chaleur.

#### Critères secondaires :

A 12 mois, la testostéronémie moyenne a été de 18,4 (+/- 9,5) dans le groupe ENANTONE 11,25 mg et de 18,1 ng/dl (+/- 10,3) dans le groupe ENANTONE 30 mg. A cette même date, le taux de PSA a été de 1,8 ng/ml (+/- 3,1) dans le groupe ENANTONE 11,25 mg et de 6,5 ng/ml dans le groupe ENANTONE 30 mg.

Dans le groupe ENANTONE 30 mg, la concentration sérique de testostérone a été sous le seuil de castration (< 50ng/dl) chez 92,5% des patients versus 81% dans le groupe ENANTONE 11,25 mg.

Une rémission partielle a été observée chez 47% des patients du groupe ENANTONE 11,25 mg et 51% des patients du groupe ENANTONE 30 mg. Le pourcentage de stabilisation de la maladie a été de 47% dans le groupe ENANTONE 11,25 mg et de 34,2% dans le groupe ENANTONE 30 mg.

### 3.2. Tolérance

Les principaux effets indésirables observés sous traitement par Enantone LP 30 mg ont été des signes en rapport avec une privation androgénique, notamment une impuissance et des bouffées de chaleur.

### 3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance d'Enantone 30 mg ont été évaluées dans une étude ouverte comparative vs Enantone LP, 22,5 mg. Les deux dosages ont été administrés par voie sous cutanée tous les 6 mois, chez 62 patients atteints d'un cancer de la prostate à différents stades de la maladie.

A la 12<sup>ème</sup> semaine, les patients du groupe traité par 30 mg (n=31) ont présenté des concentrations sériques de testostérone inférieures à celles correspondant à une castration (< 50 ng/dL). Le maintien de cette concentration a été observé chez 24 des 31 inclus.

La concentration sérique moyenne de testostérone a été de 23,4 ng/dl ( $\pm$  20,5) dans le groupe traité par 22,5 mg et de 17,6 ng/dl ( $\pm$  11,8 ng/dl) dans le groupe traité par 30 mg.

Les principaux effets indésirables observés sous traitement par Enantone LP 30 mg 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 ;  
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables est important ;  
Il s'agit d'un traitement de première intention ;  
Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ;

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

ENANTONE LP 30 mg, n'apporte 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) :

#### « A/ stade localement avancé »

Les différentes options thérapeutiques dans les cancers de la 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.

### **B/ stade métastatique**

Compte tenu de l'évolution clinique rapide du stade métastatique du cancer de la prostate, le traitement hormonal, dans l'année qui suit le diagnostic, est recommandé chez les patients métastatiques symptomatiques.

La castration de première ligne peut être obtenue par orchidectomie ou pulpectomie bilatérale, injection mensuelle ou trimestrielle d'analogues de la LH-RH (leuproréline, buséréline, triptoréline, goséréline). La castration peut être éventuellement associée à un traitement per os par anti-androgènes non stéroïdiens (flutamide, nilutamide, bicalutamide) ou stéroïdien (acétate de cyprotérone). On parle alors de blocage androgénique complet (BAC).

Le blocage androgénique complet (BAC) est recommandé pendant le premier mois d'instauration du traitement par analogues de la LH-RH pour limiter le risque de « flare-up » à la phase initiale de traitement des patients métastatiques symptomatiques. »

Dans le cadre de l'hormonothérapie du cancer de la prostate, Enantone LP 30 mg représente un dosage supplémentaire en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH disponible.

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

La population cible d'Enantone LP 30 mg est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé qui regroupe deux stades de la maladie : localement avancé (T3 et T4) et métastatique.

Selon les données de l'INVS publiées en 2008, en France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à environ 62 000 cas en 2005.

Selon les données issues d'un échantillon de 5 des 8 registres français du cancer, parmi les 1 000 patients chez lesquels un cancer de la prostate avait été diagnostiqué en 1995, 18%<sup>1</sup> présentaient un stade localement avancé (T3 à T4). Le nombre de nouveaux cas de cancer de la prostate au stade localement avancé serait donc d'environ 11 700 par an.

En revanche,

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

---

<sup>1</sup> Bauvin E et al. 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.

Le stade métastatique représenterait 20% (Villers et al, 2004) des cas incidents de cancer de la prostate soit environ 12 400 patients par an.

Sur la base de ces données, la population cible d'Enantone LP 30 mg est estimée à 24 100 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

Il est adapté aux conditions de prescription

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