

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2005

ELIGARD 7,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable
B/1 seringue pré remplie de poudre et 1 seringue pré remplie de solvant
(CIP: 366 908-6)

ELIGARD 22,5 mg, poudre et solvant pour solution injectable
B/1 seringue pré remplie de poudre et 1 seringue pré remplie de solvant
(CIP : 366 909-2)

Laboratoire Yamanouchi Pharma

leuproréline (acétate de)

Liste I

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle): 25 mars 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

leuproréline (acétate de)

1.2. Indication

ELIGARD (7,5 mg et 22,5 mg) est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

1.3. Posologie

ELIGARD doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé ayant les compétences nécessaires pour surveiller la réponse au traitement.

Posologie pour l'homme adulte

ELIGARD 7,5 mg est administré une fois par mois, en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt médicamenteux solide et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois.

ELIGARD 22,5 mg est administré une fois tous les 3 mois, en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt médicamenteux solide et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant 3 mois.

En règle générale, le traitement du cancer avancé de la prostate par ELIGARD doit être poursuivi à long terme et ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration. La réponse au traitement par ELIGARD doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et à l'analyse des taux sériques de l'antigène spécifique de la prostate (PSA). Des études cliniques ont montré que la testostéronémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en 3 à 5 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicale. Une fois atteints, ces taux se maintiennent aussi longtemps que le traitement est poursuivi. Si la réponse d'un patient paraît être sub-optimale, il est alors conseillé de s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux.

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

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les analogues de la GnRH :

- BIGONIST 6,3 mg (buséreléline), implant injectable pour voie sous cutanée
- DECAPEPTYL 0,1 mg (triptoréline) poudre et solvant pour solution injectable (SC.)
- DECAPEPTYL LP. 3 mg (triptoréline) poudre et solvant pour suspension injectable (IM.)
- DECAPEPTYL LP. 11,25 mg (triptoréline) poudre et solvant pour suspension injectable (IM)
- ENANTONE LP. 3,75 mg (leuproréline) poudre et solvant pour suspension injectable (SC. ou IM.)
- ENANTONE LP. 11,25 mg, (leuproréline), solution pour usage parentéral (SC ou IM)

- LUCRIN 5 mg/ml (leuproréline) solution injectable pour voie sous cutanée
- ZOLADEX 3,6 mg (goséréline) implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée
- ZOLADEX 10,8 mg (goséréline) implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : ENANTONE LP. 11,25 mg

Le plus économique en coût de traitement : ENANTONE LP. 11,25 mg

Le dernier inscrit : ENANTONE LP. 11,25 mg

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 :

- Etude (AGL 9904) non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance d'une injection mensuelle d'ELIGARD 7,5 mg pendant 6 mois chez 120 patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé¹.
- Etude (AGL 9909) non comparative évaluant l'efficacité et la tolérance d'une injection trimestrielle d'ELIGARD 22,5 mg pendant 6 mois chez 117 patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé.

3.1. Efficacité

Critère principal :

Proportion de patients pour lesquels la testostéronémie est inférieure ou égale au seuil de castration à la 4^{ème} semaine (pour deux évaluations consécutives à une semaine d'intervalle).

Le seuil de castration est empiriquement défini par une testostéronémie 50 ng/dL.

Le nombre de patients atteignant une testostéronémie 20 ng/dL a également été évalué.

Les données de la littérature² suggèrent que ce taux est du même ordre que celui obtenu avec une castration chirurgicale.

Critères secondaires :

- score de performance de l'OMS³
- mesure des douleurs osseuses, des douleurs et symptômes urinaires (symptômes de progression de la maladie)
- pourcentage cumulé de patients ayant maintenu une testostéronémie inférieure au seuil de castration à 6 mois
- profil pharmacocinétique, concentrations moyennes sériques en LH et en testostérone.

¹ Le stade avancé regroupe le stade localement avancé et le stade métastatique.

² Michael G. Oefelein, Adrian Feng and all. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone : implications for clinical decision making. Urology 56 (6) 2000

³ L'échelle de performance est constituée de 3 niveaux :

Score 0 = le patient est entièrement en activité et capable de continuer les activités qu'il faisait avant d'être malade.

Score 1 = le patient ne peut pas mener à bien les travaux physiques lourds, mais peut effectuer des tâches sédentaires ou de moindre effort.

Score 2 = le patient est en ambulatoire, capable de se prendre en charge mais incapable d'effectuer une activité.

Résultats des 2 études:

L'âge des patients était compris entre 46 et 85 ans.

La durée de chaque étude a été de 6 mois. L'analyse a été réalisée en ITT.

Critère principal :

A 1 mois, le taux de patients ayant atteint le seuil de castration (testostéronémie 50 ng/dL) a été de 93% à la posologie mensuelle de 7,5 mg et de 98% à la posologie trimestrielle de 22,5 mg.

A 1 mois, le taux de patients ayant atteint le seuil de castration (testostéronémie 20 ng/dL) a été de 76% à la posologie mensuelle de 7,5 mg et de 84% à la posologie trimestrielle de 22,5 mg.

Critères secondaires :

Chez les patients traités par ELIGARD 7,5 mg, 88% des patients avaient un score de performance égal à 0 à l'inclusion et à la fin de l'étude.

Chez les patients traités par ELIGARD 22,5 mg, 94% des patients avaient un score égal à 0 à l'inclusion contre 96% à la fin de l'étude.

Il n'a pas été observé de variation importante des scores⁴ entre l'état avant et après traitement concernant l'évaluation des douleurs osseuses, des symptômes et douleurs urinaires : le score a varié de 1,06 à 1,62 sur une échelle allant de 0 à 10 selon le critère évalué.

A 6 mois, une testostéronémie 50 ng/dL a été maintenue chez 99% des patients à la posologie mensuelle de 7,5 mg et à la posologie trimestrielle de 22,5 mg.

A 6 mois, une testostéronémie 20 ng/dL a été maintenue chez 96% des patients à la posologie mensuelle de 7,5 mg et chez 93% des patients à la posologie trimestrielle de 22,5 mg.

3.2. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés ont été les suivants :

- bouffées de chaleur : 56,7% chez les patients traités par ELIGARD 7,5 mg et 59% chez les patients traités par ELIGARD 22,5 mg
- malaise et fatigue : 17,5% chez les patients traités par ELIGARD 7,5 mg et 6,0% chez les patients traités par ELIGARD 22,5 mg
- vertige/étourdissement : 3,3% chez les patients traités par ELIGARD 7,5 mg et 22,5 mg
- atrophie testiculaire : 5% chez les patients traités par ELIGARD 7,5 mg et 1,7% chez les patients traités par ELIGARD 22,5 mg.

3.3. Conclusion

Dans deux études non comparatives ayant inclus un total de 237 patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé, ELIGARD a permis d'obtenir une castration (testostéronémie 50 ng/dL) à 1 mois de traitement chez 93% des patients à la posologie mensuelle de 7,5 mg et chez 98% à la posologie trimestrielle de 22,5 mg.

⁴ Score 0 = aucune douleur /aucun symptôme

Score 10 = forte douleur /symptôme possible

Une testostéronémie 20 ng/dL a été atteinte, à 1 mois de traitement, chez 76% des patients à la posologie mensuelle de 7,5 mg et chez 84% à la posologie trimestrielle de 22,5 mg.

Les principaux effets indésirables observés ont été des bouffées de chaleur et des malaises et fatigues.

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 ;
Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres analogues de la GnRH dans la prise en charge du traitement du cancer de la prostate à un stade avancé.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

A/ 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 serait 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

B/ au 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.

4.4. Population cible

La population cible de ELIGARD est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé regroupant deux sous populations :

- les stades métastatiques d'emblée
- les stades localement avancés (T3 et T4) qui évolueront vers le stade métastatique.

Ces deux sous populations sont estimées à partir des données suivantes :

- En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à environ 40 000 cas en 2000⁵.
- Le stade métastatique représente 20% des cas incidents de cancer de la prostate⁶.
- 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% présentaient un stade localement avancé (T3 à T4).

Sur la base de ces données, le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique d'emblée est estimé à 8000 patients. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade localement avancé évoluant vers le stade métastatique est estimé à 7 200 patients.

Au total, la population cible de ELIGARD est estimée à environ 15 000 nouveaux cas par an.

⁵ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

⁶ Villers A, Soulié M, Culine S. Epidémiologie et dépistage du cancer de la prostate Oncologie 2004

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%