

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mai 2015

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 : 34009 366 908 6 8)

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 : 34009 366 909 2 9)

ELIGARD 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable

B/1 seringue pré remplie de poudre et 1 seringue pré remplie de solvant
 (CIP : 34009 382 633 8 1)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

DCI	leuproréline (acétate)
Code ATC (année)	L02AE02 (Analogues de la GnRH)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« <u>En association avec la radiothérapie</u> dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant ».

SMR	Important.
ASMR	<p>Les spécialités ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg, <u>en association avec la radiothérapie</u>, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant.</p> <p>Pour rappel, cette prise en charge comprend les autres analogues de la GnRH mentionnés dans la partie 6 de cet avis.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les analogues de la GnRH, dont les spécialités ELIGARD, sont des traitements de 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant aux stades non métastatiques avec tumeur localisée à haut risque et localement avancée, en association à la radiothérapie externe. A ce jour, la durée préconisée de la suppression androgénique est de 2 à 3 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	AMM initiales (procédure de reconnaissance mutuelle): 25/03/2005 (pour les spécialités ELIGARD 7,5 mg et 22,5 mg) 31/10/2007 (pour la spécialité ELIGARD 45 mg) Rectificatif d'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 21/01/2015 : extension d'indication faisant l'objet de cette évaluation
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Conditions actuelles de prise en charge	<input checked="" type="checkbox"/> Sécurité Sociale : 100% <input checked="" type="checkbox"/> Collectivités

Classification ATC	2014 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02A Hormones et apparentés L02AE Analogues de la GnRH L02AE02 Leuproréline
--------------------	---

02 CONTEXTE

Les spécialités ELIGARD sont des médicaments à base de leuproréline, un analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH ou LH-RH).

Lors de l'inscription des spécialités ELIGARD sur les listes sécurité sociale et collectivités, dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé (avis du 05/10/2005 pour ELIGARD 7,5/22,5 mg et avis du 05/12/2007 pour ELIGARD 45 mg), la Commission avait attribué un service médical rendu important (SMR important) et pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) « par rapport aux autres analogues de la GnRH indiqués dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé ».

Lors du renouvellement d'inscription (avis du 24/06/2013), la Commission a maintenu le SMR important.

La Commission examine la demande d'inscription de l'extension d'indication des spécialités ELIGARD dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant en association avec la radiothérapie.

Cette extension d'indication est déjà considérée comme un standard dans la pratique clinique¹ et est en cohérence avec les recommandations nationales^{2,3} et internationales^{4,5,6} de prise en charge du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.

¹ Quero L, Wong-Hee-Kam S, Rivera S, Hennequin C. Association hormonothérapie et radiothérapie dans le cancer de prostate localement avancé. Bull Cancer. 2012 Jul;99 Suppl 1:S30-6.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« ELIGARD est indiqué pour le traitement du 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.** »

04 POSOLOGIE

ELIGARD 45 mg

« Posologie pour l'homme adulte

ELIGARD 45 mg doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé ayant les compétences nécessaires pour surveiller la réponse au traitement.

ELIGARD 45 mg est administré tous les six mois, en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt médicamenteux solide et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant six mois.

En règle générale, le traitement du cancer avancé de la prostate par ELIGARD 45 mg doit être poursuivi à long terme et ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration.

ELIGARD 45 mg peut être utilisé en traitement néoadjuvant ou adjuvant en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.

La réponse au traitement par ELIGARD 45 mg 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 4 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 (remontées transitoires de testostérone < 1%). Dans le cas où la réponse d'un patient paraît être sub-optimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. »

ELIGARD 22,5 mg

« Posologie pour l'homme adulte

ELIGARD 22,5 mg doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé ayant les compétences nécessaires pour surveiller la réponse au traitement.

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

En règle générale, le traitement du cancer avancé de la prostate par ELIGARD 22,5 mg doit être poursuivi à long terme et ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration.

ELIGARD 22,5 mg peut être utilisé en traitement néoadjuvant ou adjuvant en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.

La réponse au traitement par ELIGARD 22,5 mg 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

² HAS (Haute Autorité de Santé) et INCa (Institut National du Cancer). Cancer de la prostate. Guide - Affection de longue durée. Janvier 2012.

³ Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P et al. Recommandations en Onco-Urologie 2013 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate Prog Urol, 2013, 23, S69-S101, suppl.2

⁴ Horwich A1, Parker C, de Reijke T, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013;24:106-14.

⁵ Guidelines for Prostate Cancer. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) V1.2010.

⁶ Mottet N. , Bastian P.J., Bellmunt J. et al. Guidelines on Prostate Cancer : European Association of Urology (EAU) 2014

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 4 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 (remontées transitoires de testostérone < 1 %). Dans le cas où la réponse d'un patient paraît être sub-optimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux.»

ELIGARD 7,5 mg

« Posologie pour l'homme adulte

ELIGARD 7,5 mg doit être administré sous la responsabilité d'un professionnel de santé ayant les compétences nécessaires pour surveiller la réponse au traitement.

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.

En règle générale, le traitement du cancer avancé de la prostate par ELIGARD 7,5 mg doit être poursuivi à long terme et ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration.

ELIGARD 7,5 mg peut être utilisé en traitement néoadjuvant ou adjuvant en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé.

La réponse au traitement par ELIGARD 7,5 mg 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 4 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 (remontées transitoires de testostérone < 1 %). Dans le cas où la réponse d'un patient paraît être sub-optimale, il faut s'assurer que la testostéronémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux.»

A noter qu'il est précisé dans la partie 5.1 des RCP d'ELIGARD 7,5, 22,5 et 45 mg que « Les données cliniques ont montré qu'une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois.

Chez les patients présentant un cancer de stade T3 à T4 qui reçoivent une radiothérapie, la durée du traitement par suppression androgénique préconisée dans les recommandations médicales est de 2 à 3 ans. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important, il se situe en France au premier rang des cancers avec une incidence estimée à 56 841 cas/an en 2012. Il représente environ 28,5% de l'ensemble des cancers incidents masculins.

Son incidence est en forte augmentation (+8,5% par an entre 2000 et 2005) en raison de l'effet combiné du vieillissement de la population, de l'amélioration de la sensibilité des techniques diagnostiques et de la recrudescence de l'utilisation du dosage des PSA en situation de dépistage. Parallèlement on observe une diminution de son taux de mortalité (en moyenne -2,5 % par an sur cette même période). Avec une survie relative à 5 ans estimée à près de 80%, c'est un cancer de très bon pronostic. L'âge moyen au diagnostic est de 71 ans.

Le cancer de la prostate est le plus souvent diagnostiqué sur une élévation de la valeur du PSA sérique total, une anomalie de consistance de la prostate détectée au toucher rectal ou plus rarement sur un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques transrectaux guidés par échographie endorectale.

Les recommandations actuelles^{1,2} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH aux stades non métastatiques (en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localisées à haut risque et localement avancées) ainsi qu'aux stades métastatiques.

06 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs d'ELIGARD sont les analogues de la GnRH indiqués dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant, en adjuvant à la radiothérapie.

A noter qu'à ce jour seul ELIGARD dispose d'une AMM dans le cancer de la prostate localisé à haut risque hormono-dépendant, en adjuvant à la radiothérapie, bien que tous les autres analogues de la GnRH soient recommandés^{2,3} dans cette indication.

Il convient de souligner qu'en cas de traitement par un analogue de la GnRH, une hypertestostéronémie transitoire (effet « flare up ») peut être observée. Dans cette situation, un anti-androgène peut être associé sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ENANTONE LP 3,75 - 11,25 - 30 mg (leuproréline) TAKEDA	non	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. <i>Traitement concomitant et 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) **</i>	18/07/2007 (11,25 mg et 3,75 mg) 14/05/2008 (30 mg)	Important	V (par rapport aux autres analogues de la GnRH)	oui

ZOLADEX 3,6-10,8 mg (goséréline) ASTRAZENECA	non	Traitement du 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).	08/09/1999 (3,6mg) 16/06/1999 (10,8mg)	Important	II (en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé)	oui
DECAPEPTYL LP 3, LP 11,25 et LP 22,5 mg (triptoréline) IPSEN PHARMA	non	3 mg et 11,25 mg : Traitement du cancer de la prostate métastatique. Traitement du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie. 22,5 mg : Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant, localement avancé ou métastatique. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate hormonodépendant, localement avancé.	12/04/2006 (LP 3mg et LP 11,25 mg) 22/09/2010 (LP 22,5 mg) Et 17/09/2014 (en adjuvant à la radiothérapie)	Important	V (pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres analogues de la GnRH dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé)	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

** indication non encore évaluée par la Commission

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Aucune donnée de prise en charge au niveau international n'est disponible à ce jour.

08.1 Efficacité

Aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance d'ELIGARD, à la dose et selon le schéma thérapeutique recommandé par l'AMM, en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant.

Les arguments étayant l'indication dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant, comme mentionné dans le RCP des spécialités ELIGARD, sont fondés sur des études publiées relatives à l'association de la radiothérapie et des analogues de la GnRH. A noter que l'intérêt d'un traitement par suppression androgénique par analogue de la GnRH, en association à la radiothérapie, dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé hormonodépendant a été démontré dès 1997^{7,8,9}.

Le laboratoire a déposé 6 études cliniques randomisées bibliographiques qui ont démontré le bénéfice de l'association d'un analogue de la GnRH et de la radiothérapie ; elles ne seront pas détaillées dans cet avis dans la mesure où :

- elles ne portent pas spécifiquement sur la leuproréline, médicament qui fait l'objet de cet avis : EORTC 22961 Bolla et al.¹⁰, 2009), EORTC 22863 (Bolla et al.¹¹, 2002 ; Bolla et al.¹², 2010), RTOG 85-31 (Pilepich et al.¹³, 1995 ; Pilepich et al.¹⁴, 2005) et RTOG 92-02 (Hanks et al.¹⁵, 2003 ; Horwitz et al.¹⁶, 2008).

⁷ Mottet N, Peneau M, Mazeron JJ, *et al.* Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012;62:213-9.

⁸ Bolla M, Gonzalez D, Warde P, *et al.* Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.

⁹ Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, *et al.* Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997;15: 1013-21.

¹⁰ Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Piérart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009 ;360:2516-27.

¹¹ Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360:103-6.

¹² Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010 ;11:1066-73.

¹³ Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M, John MJ, Doggett RL, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, *et al.* Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomised comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995;45:616-23.

¹⁴ Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma - Long-term results of phase III RTOG 85-31. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005;61:1285-90.

¹⁵ Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytorreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21:3972-8.

¹⁶ Horwitz EM, Bae K, Hanks GE, Porter A, Grignon DJ, Brereton HD, Venkatesan V, Lawton CA, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. (*J Clin Oncol.* 2008 ;26:2497-504.

- la durée de traitement par leuproréline n'est pas celle recommandée par l'AMM et les recommandations nationales et internationales (D'Amico et al.¹⁷, 2004 et D'Amico et al.¹⁸, 2008) ;
- le comparateur (leuproréline seule) ne correspond pas à la stratégie thérapeutique actuelle (Mottet et al.⁷,2012).

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période 23/01/2009 au 20/07/2012. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

8.2.3 Données issues du RCP

Le RCP des spécialités ELIGARD mentionne que les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des bouffées de chaleur ($\geq 1/10$), fatigue ($\geq 1/10$), irritation locale transitoire au niveau du point d'injection ($\geq 1/10$), des nausées ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ainsi que malaise ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Le RCP précise que « des bouffées de chaleur légères apparaissent chez 58% des patients environ. »

D'autre part, des modifications du RCP ont été réalisées depuis la dernière évaluation par la Commission et concernent notamment les rubriques suivantes (cf. tableau en annexe) :

- « **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** » : ajout des paragraphes
 - « Un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit (voir rubrique 4.2). »
 - « Hyperglycémie et diabète : une hyperglycémie et une augmentation du risque de développer un diabète ont été rapportées chez des hommes traités par des agonistes de la GnRH. Une hyperglycémie peut être due au développement d'un diabète sucré ou à l'aggravation du contrôle glycémique chez des patients diabétiques. Chez les patients traités par un agoniste de la GnRH, il faut surveiller périodiquement la glycémie et/ou l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et prendre en charge ces patients selon les recommandations actuelles de traitement de l'hyperglycémie ou du diabète.
 - « Maladies cardiovasculaires : risque accru de développer un infarctus du myocarde, décès par arrêt cardiaque et accident vasculaire cérébral ont été rapportés lors de l'utilisation d'agonistes de la GnRH chez certains patients. Le risque semble faible sur la base des rapports publiés et devra être évalué attentivement en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires des patients atteints d'un cancer de la prostate lors du choix du traitement. L'apparition de symptômes et des signes évocateurs de maladies cardiovasculaires doit être surveillée chez les patients traités par un agoniste de la GnRH et traités, conformément aux recommandations en vigueur. »

¹⁷ D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Della Croce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004 ;292:821-7.

¹⁸ D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomised trial. JAMA 2008 ;299:289-95.

- « **5.1 Propriétés pharmacodynamiques** » : ajout des essais ayant permis l'obtention de l'extension d'indication analysée dans le présent avis.

Enfin, suite à un signal relatif aux erreurs de manipulation et de reconstitution des spécialités ELIGARD, le PRAC a recommandé en novembre 2014 que les éléments suivant soient mis en place :

- Optimisation du dispositif d'injection (approuvée le 02/02/2015),
- Modification des conditions de conservation (approuvée le 03/12/2014),
- Modification de l'information sur le produit,
- Mise à jour du Plan de Gestion des Risques comprenant des mesures de minimisation du risque comprenant :
 - envoi d'une lettre aux professionnels de santé (DDL) début décembre 2014 aux infirmières, urologues, médecins généralistes et pharmaciens ,
 - mise en œuvre de matériel d'éducation (poster d'aide à la reconstitution, vidéo de démonstration de la reconstitution) ainsi que des modèles factices d'ELIGARD distribués aux professionnels de santé.

08.3 Résumé & discussion

Depuis le 21 janvier 2015, les indications de l'AMM des spécialités ELIGARD ont été élargies au « traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant en association avec la radiothérapie. »

Aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance d'ELIGARD en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant, avec la durée de traitement validée par l'AMM.

Néanmoins, l'utilisation d'un traitement par suppression androgénique par les analogues de la GnRH, en association à la radiothérapie est déjà préconisée par les recommandations nationales^{2,3} et internationales^{4,5,6} dans la prise en charge du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans les études cliniques.

Le RCP d'ELIGARD a été modifié et inclut désormais de nouvelles mises en garde spéciales et précautions d'emploi sur « le manque d'efficacité clinique du fait d'une reconstitution incorrecte du produit », « l'augmentation du risque de développer un diabète » et le « risque accru de développer un infarctus du myocarde, décès par arrêt cardiaque et accident vasculaire cérébral ». Enfin, suite à un signal relatif aux erreurs de manipulation et de reconstitution des spécialités ELIGARD, le dispositif d'injection a été modifié.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations nationales^{2,3} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH (agonistes ou antagoniste) dans les situations suivantes :

- Au stade non métastatique :
 - Tumeur localisée à risque intermédiaire (classification de D'Amico) : en traitement adjuvant à la radiothérapie externe (durée de traitement ≤6 mois) ;
 - Tumeur localisée à haut risque (stades T2c-T3a, classification de D'Amico) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;
 - Tumeur localement avancée aux stades T3b à T4* (classification TNM) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;
- Au stade métastatique :
 - Atteinte ganglionnaire (N+)** ou à distance (M+)** (classification TNM) : traitement de référence, en association éventuelle à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration) et/ou radiothérapie pelvi-prostatique ;

*T3b – T4 : tumeur localement avancée, c'est-à-dire T3b = extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale, T4 = tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales.

**N = atteinte ganglionnaire, M = métastases à distance

L'extension d'indication des spécialités ELIGARD concerne le stade non métastatique dans le « traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant, en association à la radiothérapie. »

Il est rappelé que ELIGARD 7,5 mg est administré une fois par mois, ELIGARD 22,5 mg une fois tous les trois mois et ELIGARD 45 mg tous les six mois.

Par ailleurs, il convient de noter qu'en cas de traitement par analogue de la GnRH comme ELIGARD, une hypertestostéronémie transitoire (effet « flare up ») peut être observée. Dans cette situation, un anti-androgène peut être associé sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie.

Les analogues de la GnRH, dont les spécialités ELIGARD, sont des traitements de 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant aux stades non métastatiques avec tumeur localisée à haut risque et localement avancée, en association à la radiothérapie externe.

A ce jour, la durée préconisée de la suppression androgénique est de 2 à 3 ans.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate est une maladie qui engage le pronostic vital.
- ▶ Les spécialités ELIGARD sont un traitement spécifique du cancer de la prostate au stade localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant à visée curative en association avec la radiothérapie.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités ELIGARD est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses aux spécialités ELIGARD.
- ▶ Les spécialités ELIGARD, en association avec la radiothérapie, sont un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate au stade localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant.

▶ Intérêt de santé publique :

Le cancer de la prostate est le plus fréquent de tous les cancers.

Le fardeau représenté par le cancer de la prostate est important. Le fardeau de la pathologie correspondant à la population relevant de l'indication thérapeutique de ELIGARD est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des cancers est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies.

Toutefois, les spécialités ELIGARD n'apportent pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique par rapport aux autres analogues de la GnRH.

En l'absence d'étude clinique ayant spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance d'ELIGARD en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant, l'impact en termes de morbi-mortalité de la part des spécialités ELIGARD ne peut être évalué. Par ailleurs, les spécialités ELIGARD n'ont démontré aucune amélioration de la qualité de vie des patients traités. En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités ELIGARD

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg est important, en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant. »

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg, en association avec la radiothérapie, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant. Pour rappel, cette prise en charge comprend les autres analogues de la GnRH mentionnés dans la partie 6 de cet avis.

010.3 Population cible

La population cible d'ELIGARD est définie par les patients ayant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque (T2b-T3a) et localement avancé (T3b et T4).

Les dernières données publiées de l'INCa¹⁹ indiquent qu'en France, l'incidence réelle du cancer de la prostate en 2009, a été de 53 500 nouveaux cas. Une estimation à 56 850 nouveaux cas pour l'année 2012 est proposée, et repose sur une hypothèse explicite de stabilité de l'incidence entre 2009 et 2012. Cette estimation, évoquée avec la plus grande réserve des auteurs, ne sera pas retenue, car elle ne peut être considérée comme un chiffre de référence.

Aussi, la population cible est calculée sur la base d'une incidence de 53 500 nouveaux cas par an. De plus, selon les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 84% pour les stades localisés (n=44 940) ;
- 3% pour les stades localement avancés (n=1 605) ;
- 10% pour les stades métastatiques (n=5 350)

Enfin, parmi les patients au stade localisé, 15%²⁰ sont diagnostiqués au stade localisé à haut risque (stades T2c-T3a) soit 6 741 patients.

Au total, la population cible d'ELIGARD est donc de :

- 1 605 patients pour les stades localement avancés du cancer de la prostate
- et de 6 741 pour les stades localisés à haut risque du cancer de la prostate.

Conclusion

Sur ces bases, la population cible d'ELIGARD dans cette extension d'indication est estimée à 8 346 patients par an.

¹⁹ INCa .Les cancers en France, Les Données, janvier 2014

<http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/824-les-cancers-en-france-edition-2014>

²⁰ Rozet F, Hennequin C, Fromont G, Mongiat-Artus P, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Eiss D, Peyromaure M, Richaud P, Salomon L, Soulié M. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Progrès en urologie (2011) 21, 901-908.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription des spécialités ELIGARD 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 « en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormono-dépendant » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► **Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexes – Tableau face/face de modifications de l'AMM des spécialités ELIGARD 7,5, 22,5 et 45 mg

	RCP en date du 07/09/2012	RCP en date du 14/01/2015
4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES	ELIGARD [...] est indiqué pour le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.	ELIGARD [...] est indiqué pour le traitement du 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.
4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	<u>POSOLOGIE POUR L'HOMME ADULTE</u> [...]	<u>POSOLOGIE POUR L'HOMME ADULTE</u> ELIGARD peut être utilisé en traitement néoadjuvant ou adjuvant en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé. [...] <u>Population pédiatrique</u> La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 4.3). [...]
4.4 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI		<u>Un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit (voir rubrique 4.2).</u> [...] Hyperglycémie et diabète : Une hyperglycémie et une augmentation du risque de développer un diabète ont été rapportées chez des hommes traités par des agonistes de la GnRH. Une hyperglycémie peut être due au développement d'un diabète sucré ou à l'aggravation du contrôle glycémique chez des patients diabétiques. Chez les patients traités par un agoniste de la GnRH, il faut surveiller périodiquement la glycémie et/ou l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et prendre en charge ces patients selon les recommandations actuelles de traitement de l'hyperglycémie ou du diabète. Maladies cardiovasculaires : risque accru de développer un infarctus du myocarde, décès par arrêt cardiaque et accident vasculaire cérébral ont été rapportés lors de l'utilisation d'agonistes de la GnRH chez certains patients. Le risque semble faible sur la base des rapports publiés et devra être évalué attentivement en fonction des facteurs de risque cardiovasculaires des patients atteints d'un cancer de la prostate lors du choix du traitement. L'apparition de symptômes et des signes évocateurs de maladies cardiovasculaires doit être surveillée chez les patients traités par un agoniste de la GnRH et traités, conformément aux recommandations en vigueur.

5.1 PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophine
[...]

Classe pharmacothérapeutique : Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophine
[...]

Un essai clinique de phase III randomisé a été mené chez 970 patients présentant un cancer de la prostate localement avancé (principalement de stades T2c à T4, et de stades T1c à T2b avec adénopathie(s) régionale(s) chez certains patients), dont 483 ont suivi un traitement par suppression androgénique de courte durée (6 mois) en association avec une radiothérapie et 487 un traitement par suppression androgénique prolongé (3 ans) en association avec une radiothérapie. Une analyse de non-infériorité a été effectuée pour comparer le traitement hormonal concomitant et adjuvant par un agoniste de la GnRH (triptoréline ou goséréline) de courte durée et de longue durée. Le taux de mortalité globale à 5 ans était respectivement de 19,0 % et 15,2 % dans les groupes de traitement de courte durée et de longue durée. Le Hazard Ratio observé de 1,42 avec une limite supérieure de 1,79 de l'IC à 95,71 % unilatéral ou de 1,09 de l'IC à 95,71 % bilatéral ; 1,85 (p = 0,65 pour la non-infériorité) montre que l'association de la radiothérapie et d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois induit une survie inférieure par rapport à la radiothérapie associée à un traitement par suppression androgénique de 3 ans. La survie globale à 5 ans est respectivement de 84,8 % et 81,0 % avec le traitement de longue durée et le traitement de courte durée. La qualité de vie globale évaluée à l'aide du questionnaire QLQ-C30 n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p = 0,37). Les résultats sont dus principalement à la population de patients présentant des tumeurs localement avancées.

Les arguments étayant l'indication dans le cancer de la prostate localisé à haut risque sont basés sur des études publiées de l'association de la radiothérapie et d'analogues de la GnRH, dont l'acétate de leuproréline. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 et D'Amico et al., JAMA, 2004), elles démontrent toutes un bénéfice de l'association d'un analogue de la GnRH et de la radiothérapie. Il n'était pas possible de distinguer clairement dans les études publiées les populations étudiées respectives pour les indications dans le cancer de la prostate localement avancé et dans le cancer de la prostate localisé à haut risque.

Les données cliniques ont montré qu'une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'un traitement par suppression androgénique de 6 mois.

Chez les patients présentant un cancer de stade T3 à T4 qui reçoivent une radiothérapie, la durée du traitement par suppression androgénique préconisée

6.3 DUREE DE CONSERVATION	<p>2 ans.</p> <p>Après première ouverture du plateau ou du grand sachet externe en aluminium, la poudre et le solvant pour solution injectable doivent être immédiatement utilisés pour reconstituer le médicament et l'administrer au patient.</p> <p>Une fois reconstitué : administrer le produit immédiatement, la viscosité de la solution augmentant avec le temps.</p>	<p>dans les recommandations médicales est de 2 à 3 ans.</p> <p>2 ans.</p> <p>Une fois que le produit a été sorti du réfrigérateur, il peut être conservé dans l'emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25 °C) pendant 4 semaines maximum.</p> <p>Après première ouverture du plateau, la poudre et le solvant pour solution injectable doivent être immédiatement utilisés pour reconstituer le médicament et l'administrer au patient.</p> <p>Une fois reconstitué : administrer le produit immédiatement, la viscosité de la solution augmentant avec le temps.</p>
6.4 PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION	<p>A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).</p> <p>A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.</p>	<p>A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).</p> <p>A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.</p> <p>Ce produit doit être à température ambiante avant l'injection. Le sortir du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation. Une fois sorti du réfrigérateur, le produit peut être conservé dans son emballage d'origine à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pendant 4 semaines maximum.</p>
6.5 NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR	<p>Deux seringues pré-remplies en polypropylène/copolymère d'oléfine cyclique, l'une contenant la poudre (seringue B) et l'autre contenant le solvant (seringue A). Les seringues comportent toutes deux un système permettant le mélange. La seringue A possède un piston dont l'extrémité est en caoutchouc thermoplastique et est fermée avec un capuchon Luer-Lok en polyéthylène ou polypropylène. L'extrémité de la seringue et les extrémités des deux pistons de la seringue B sont composés de caoutchouc chlorobutyle.</p> <p>Les présentations suivantes sont disponibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un kit consistant en un grand sachet d'emballage aluminium contenant deux sachets d'aluminium, une aiguille stérile 18 gauge et un sachet de dessicant. Un sachet contient une seringue A pré-remplie en polypropylène et un piston à tige longue pour la seringue B. L'autre sachet contient une seringue B pré-remplie en copolymère d'oléfine cyclique. • Un kit consistant en deux plateaux thermoformés dans une boîte en carton. Un plateau contient une seringue A pré-remplie en polypropylène, un piston à tige longue pour la seringue B et un sachet de dessicant. L'autre plateau contient une seringue B pré-remplie en copolymère d'oléfine cyclique, une aiguille stérile 18 gauge et un sachet de dessicant. • Une boîte grand modèle contenant 2 kits de 2 seringues pré-remplies en polypropylène/copolymère d'oléfine cyclique (1 	<p>Deux seringues pré-remplies en polypropylène/copolymère d'oléfine cyclique, l'une contenant la poudre (seringue B) et l'autre contenant le solvant (seringue A). Les seringues comportent toutes deux un système permettant le mélange. La seringue A possède un piston dont l'extrémité est en caoutchouc thermoplastique et est fermée avec un capuchon Luer-Lok en polyéthylène ou polypropylène. L'extrémité de la seringue et les extrémités des deux pistons de la seringue B sont composés de caoutchouc chlorobutyle.</p> <p>Les présentations suivantes sont disponibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un kit consistant en deux plateaux thermoformés dans une boîte en carton. Un plateau contient une seringue A pré-remplie en polypropylène, un piston à tige longue pour la seringue B et un sachet de dessicant. L'autre plateau contient une seringue B pré-remplie en copolymère d'oléfine cyclique, une aiguille stérile 18 gauge et un sachet de dessicant. • Une boîte grand modèle contenant 2 kits de 2 seringues pré-remplies en polypropylène/copolymère d'oléfine cyclique (1 seringue A ; 1 seringue B). <p>Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.</p>

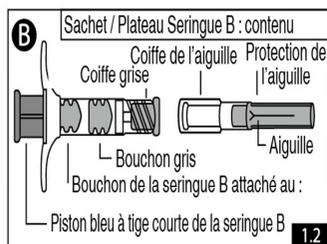
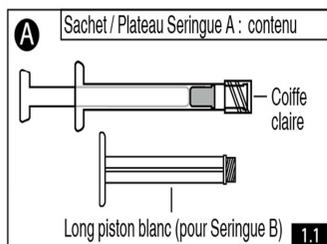
seringue A ; 1 seringue B).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION

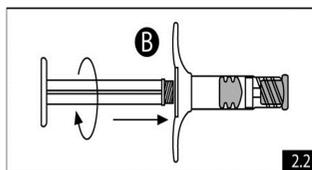
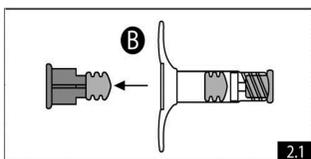
Laisser le produit se réchauffer à température ambiante.
Merci de préparer en premier le patient pour l'injection, puis la préparation du produit, en suivant les instructions ci-dessous.

Etape 1 : Ouvrir le sachet d'emballage ou le plateau (déchirer le papier aluminium par le coin reconnaissable par une petite bulle) et vider le contenu sur un plan de travail propre [deux sachets ou plateaux contenant la seringue A (Figure 1.1) et la seringue B (Figure 1.2)]. Jeter les dessiccants.

Merci de noter que les images des seringues et de l'aiguille ne reflètent pas la taille réelle.



Etape 2 : Retirer le piston bleu à tige courte (**ne pas dévisser**) et le bouchon de la seringue B et jeter ce dernier (Figure 2.1). Visser doucement le long piston blanc au bouchon gris restant dans la seringue B. (Figure 2.2)



Etape 3 : Tenir la seringue A en position **verticale** pour s'assurer

Laisser le produit se réchauffer à température ambiante en le sortant du réfrigérateur environ 30 minutes avant utilisation.

Merci de préparer en premier le patient pour l'injection, puis la préparation du produit, en suivant les instructions ci-dessous. Un manque d'efficacité clinique peut survenir du fait d'une reconstitution incorrecte du produit.

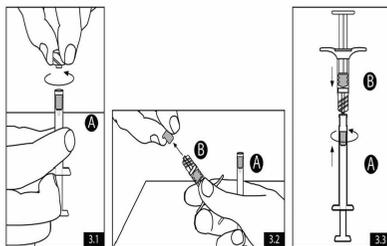
Etape 1 : Ouvrir les deux plateaux (déchirer le papier aluminium par le coin reconnaissable par une petite bulle) et vider le contenu sur un plan de travail propre [deux plateaux, contenant la seringue A (Figure 1.1) et la seringue B (Figure 1.2)]. Jeter les sachets de dessiccants.



Etape 2 :
Tirer d'un coup sec, sans dévisser, le piston bleu à tige courte de la seringue B (Figure 2). Le bouchon gris attaché au piston bleu doit venir en même temps. Puis jeter ces derniers.

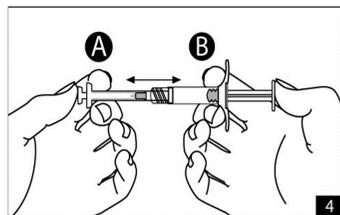
Ne pas essayer de mélanger le produit avec les deux bouchons gris en place dans la seringue B.

que le liquide ne fuit pas et dévisser la coiffe claire de la seringue A (Figure 3.1). Retirer la coiffe grise de la seringue B (Figure 3.2). Relier les deux seringues l'une à l'autre en poussant et en tournant jusqu'à la sécurité (Figure 3.3). **Ne pas trop serrer**. L'aiguille ne sera pas correctement sécurisée si du liquide fuit.

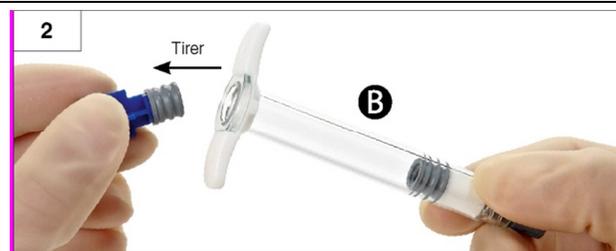


Etape 4 : Injecter le liquide contenu dans la seringue A dans la seringue B contenant l'acétate de leuproréline. Mélanger parfaitement le produit en poussant et tirant alternativement, **doucement**, les pistons des deux seringues (environ une soixantaine de fois au total) en position horizontale pour obtenir une solution homogène (Figure 4). Ne pas incliner le système des seringues. Parfaitement mélangée, la solution apparaîtra visqueuse avec une gamme couleur allant de l'incolorable, à blanc, à jaune pâle (ce qui inclut toutes les nuances du blanc au jaune pâle).

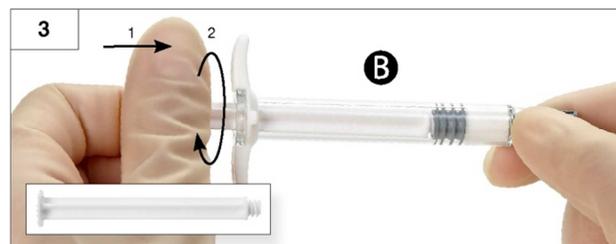
Merci de noter que le produit doit être mélangé comme décrit ; le secouer NE MELANGERA PAS le produit correctement.



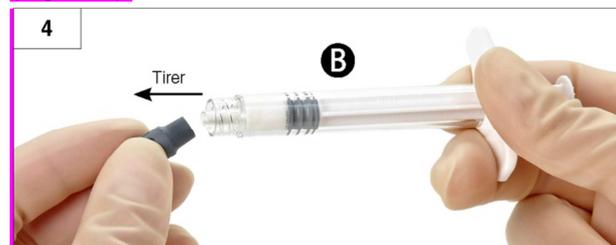
Etape 5 : Tenir les seringues en position verticale, la seringue B étant en bas. Les seringues doivent rester bien assemblées. Prélever tout le produit mélangé de la seringue B (la seringue large et courte) en abaissant le piston de la seringue A et en retirant légèrement le piston de la seringue B. Séparer la seringue A en continuant à pousser sur le piston de la seringue A (Figure 5).



Etape 3 : Visser doucement le long piston blanc dans le bouchon gris restant dans la seringue B. (Figure 3).

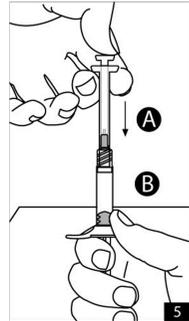


Etape 4 : Retirer la coiffe grise de la seringue B et mettre de côté la seringue (Figure 4).

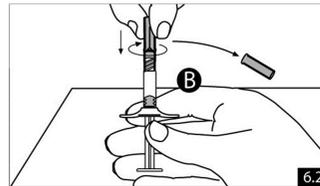
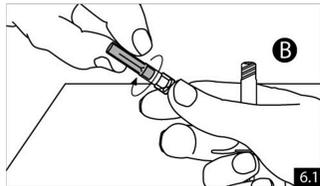


Etape 5 : Tenir la seringue A en position verticale, coiffe transparente en haut pour prévenir les fuites de liquide et dévisser la coiffe transparente de la seringue A (Figure 5).

S'assurer que le produit ne fuit pas car l'aiguille ne sera pas correctement sécurisée. **Merci de noter : Il restera de petites bulles d'air dans la préparation. Ceci n'est pas gênant.**



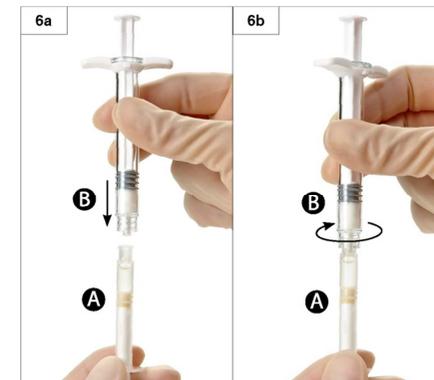
Etape 6 : Tenir la seringue B droite. Enlever la coiffe de l'aiguille stérile en la faisant tourner (Figure 6.1). Fixer l'aiguille à l'extrémité de la seringue B (Figure 6.2) en poussant doucement et en tournant l'aiguille jusqu'à ce qu'elle soit solidement mise en place. **Ne pas trop serrer.** Retirer la protection de l'aiguille avant administration.



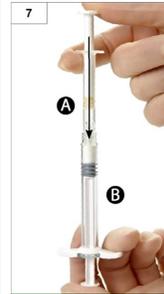
Etape 7 : Une fois reconstitué : administrer le produit immédiatement, la viscosité de la solution augmentant avec le temps. **A usage unique. Toute solution non utilisée doit être éliminée.**



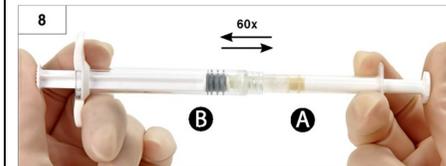
Etape 6 : Toujours en position verticale, relier les deux seringues l'une à l'autre : fixer la seringue B au dessus de la seringue A en poussant et tournant la seringue B dans la seringue A jusqu'à la sécurité (Figures 6a et 6b). **Ne pas trop serrer.**



Etape 7 : Retourner les deux seringues connectées entre elles, en continuant à les tenir en position verticale, de façon à avoir la seringue B en bas ; injecter le liquide contenu dans la seringue A dans la seringue B contenant la poudre (acétate de leuproréline) (Figure 7).



Etape 8 : En position horizontale, pousser et tirer alternativement, doucement les pistons des 2 seringues (une **soixantaine de fois au total**, ce qui prend environ 60 secondes) afin de mélanger parfaitement le produit et d'obtenir une suspension homogène, visqueuse (Figure 8). Ne pas incliner le système des seringues (sous peine de dévisser en partie les seringues et d'entraîner des fuites).

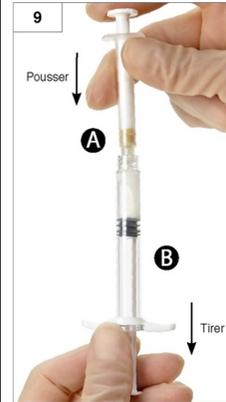


Parfaitement mélangé, le produit apparaîtra visqueux avec une gamme de couleur allant de l'incolor, à blanc, à jaune pâle (ce qui inclut toutes les nuances du blanc au jaune pâle).

Merci de noter que le produit doit être mélangé comme décrit ; **LE SECOUER NE MELANGERA PAS LE PRODUIT CORRECTEMENT.**

Important : Après avoir procédé au mélange, passer à l'étape suivante immédiatement, le produit devenant de plus en plus visqueux avec le temps. Ne pas mettre au réfrigérateur le produit mélangé.

Etape 9 : Tenir les seringues en position verticale, la seringue B étant en bas. Les seringues doivent rester bien assemblées. Transférer tout le produit mélangé dans la seringue B (la seringue large) en poussant le piston de la seringue A et en tirant doucement le piston de la seringue B en même temps (Figure 9).

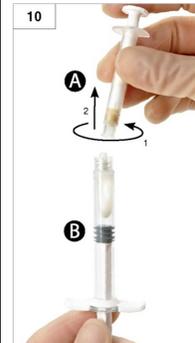


Etape 10 : Séparer la seringue A de la seringue B en continuant à appuyer fermement sur le piston de la seringue A (Figure 10).

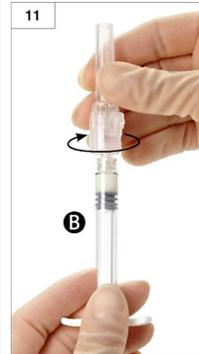
S'assurer que le produit ne fuit pas car sinon l'aiguille ne sera pas correctement sécurisée.

Merci de noter : Il pourra rester des petites bulles d'air ou une grosse bulle d'air dans la préparation. Ceci n'est pas gênant.

Au cours de cette étape, merci de ne pas essayer de purger les bulles d'air de la seringue B car le produit pourrait être perdu !

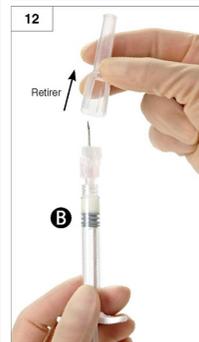


Etape 11 : Tenir la seringue B droite. Ouvrir le conditionnement de l'aiguille sécurisée en retirant le papier au dos de celui-ci et sortir l'aiguille sécurisée. Assembler l'aiguille sécurisée à la seringue B en tenant la seringue droite et en faisant tourner la seringue dans le sens des aiguilles d'une montre afin de fixer parfaitement l'aiguille (Figure 11). **Ne pas trop serrer.**



Etape 12 : Retirer le capuchon protecteur de l'aiguille avant administration du produit (Figure 12).

Important : N'enclenchez pas le dispositif de sécurité de l'aiguille avant l'administration.



Etape 13 : Avant administration, purger les **grandes** bulles d'air de la seringue B. Administrer le produit par voie sous cutanée. Assurez-vous que la totalité du produit contenu dans la seringue B a bien été injecté.

Etape 14 : Après injection, verrouiller le dispositif de sécurité en suivant les instructions listées ci-dessous :

1. Fermeture sur une surface plane

Appuyer sur le dispositif de sécurité, levier en bas, sur une surface plane (Figure 14.1a et b) pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.

14.1a



14.1b



Un « Clic » confirme, de façon sonore et tactile, que le dispositif est verrouillé. En position verrouillée, la pointe de l'aiguille est complètement recouverte (Figure 14.1b).

2. Fermeture avec votre pouce

Placer votre pouce sur le levier et faire glisser le dispositif de sécurité vers la pointe de l'aiguille (Figure 14.2a et b) pour recouvrir l'aiguille et verrouiller le dispositif de sécurité.

14.2a



14.2b



Un « Clic » confirme, de façon sonore et tactile, que le dispositif est verrouillé. En position verrouillée, la pointe de l'aiguille est complètement recouverte (Figure 14.2b).

Etape 15 : Une fois que le dispositif de sécurité est verrouillé, jeter l'aiguille et la

		seringue immédiatement dans une poubelle appropriée.
--	--	--

Variation de type IB relative à l'ajout d'une aiguille sécurisée et de la mise à jour de la section 6.6 (accord en date du 10/01/2013)

Variation de type II relative à l'ajout d'une mise en garde sur l'augmentation du risque de diabète et de certains événements cardio-vasculaires (accord en date du 12/09/2013)

Variation de type IA relative à la modification de l'adresse du titulaire (accord en date du 18/08/2014)

Variation de type IB relative à l'ajout d'une mise en garde sur un manque d'efficacité possible et à la modification des conditions de conservation (accord en date du 03/12/2014)

Variation de type II relative à l'extension d'indication en association avec la radiothérapie (accord en date du 14/01/2015)