



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 février 2012

Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 4 janvier 2012 a fait l'objet d'une audition le 29 février 2012.

VANTAS 50 mg, implant

Boîte de 1 implant en flacon (verre) avec dispositif d'implantation (CIP 3926005)

Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI

Histréline (acétate)

Code ATC : H01CA03 (Hormones libérant la gonadotrophine)

Liste I

Date de l'AMM (reconnaissance mutuelle) : 15 Juillet 2010

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Histréline (acétate)

1.2. Indication

« Traitement palliatif du cancer avancé de la prostate. »

1.3. Posologie

« La dose recommandée de Vantas est un implant pendant 12 mois. En moyenne, 50 µg d'acétate d'histréline sont libérés chaque jour. L'implant est inséré sous la peau dans la face interne du bras.

La réponse à la thérapie par Vantas doit être surveillée par les paramètres cliniques et par la mesure du niveau sérique d'antigène prostatique spécifique (PSA). Les études cliniques ont montrées que les concentrations sériques de testostérone pouvaient augmenter durant la première semaine du traitement (augmentation brutale de testostérone) Les concentrations de testostérone baissaient ensuite pour atteindre le seuil de castration (≤ 50 ng/dL) avant la quatrième semaine, Une fois atteint, le seuil de castration se maintenait aussi longtemps que la thérapie par Vantas continuait. Si la réponse clinique d'un patient ne parait pas optimale, il est alors conseillé de confirmer que les concentrations sériques de testostérone chez le patient sont bien au seuil de castration. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

H	Préparations hormonales systémiques, sauf hormones sexuelles et insulines
H01	Hormones hypophysaires et hypothalamiques, et analogues
H01C	Hormones hypothalamiques
H01CA	Hormones libérant la gonadotrophine
H01CA03	Histréline

A noter que, les autres analogues de la LH-RH sont actuellement classés en **L02AE** :

L	Anticancéreux et immunomodulateurs
L02	Thérapie endocrinienne
L02A	Hormones et apparentés
L02AE	Analogues de la LH-RH

C'est cette classe qui doit être considérée pour la détermination des médicaments comparables à VANTAS, l'unique indication thérapeutique étant le cancer de la prostate.

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Analogues de la GnRH indiqués dans le traitement du cancer de la prostate à un stade avancé :

Il existe deux analogues de la LH-RH présentés sous forme d'implants sous-cutanés biodégradables :

- Goséréline: ZOLADEX 3,6 mg et 10,8 mg, implant en seringue pré remplie pour voie sous-cutanée
- Buséréline : BIGONIST 6,3 mg, implant en seringue pré remplie pour voie sous-cutanée.

Il existe aussi des analogues de la LH-RH présentés sous formes injectables à libération prolongée :

- Triptoréline:
 - GONAPEPTYL 3,75 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée en seringues pré-remplies
 - DECAPEPTYL LP 3 mg, 11,25 mg et 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM)
- Leuproréline:
 - ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg, poudre et solvant pour solution injectable
 - ENANTONE LP 3,75 mg, 11,25 mg et 30 mg, poudre et solvant pour suspension injectable.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antagoniste de la LH-RH :
FIRMAGON (dégarélix)

Antiandrogènes :

- CASODEX (bicalutamide)
- ANANDRONE (nilutamide)
- EULEXINE (flutamide)
- ANDROCUR (cyprotérone)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte 3 études :

- une étude de phase II de recherche de dose (BAR-002-09591A-USA) qui ne sera pas analysée dans ce document.
- deux études de phase III (étude 301 dite étude pivot et étude 302) analysées ci-après.

3.1. Efficacité

Etude 301

Etude non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de VANTAS 50 mg, 1 implant tous les 12 mois chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique et requérant une thérapie de suppression androgénique.

Le protocole initial de l'étude prévoyait une comparaison versus la leuproréline 22,5 mg, une injection LP tous les 3 mois. Une modification du protocole de cette étude a été réalisée suite à un changement du titulaire de l'AMM. Le recrutement du groupe leuproréline a été arrêté après que 35 patients ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patient de 45 ans au moins, ayant un cancer de la prostate au stade III ou IV (classification AJCC), ou en échec thérapeutique avec augmentation du PSA,
- testostéronémie ≥ 150 ng/dl,
- espérance de vie supérieure à 1 an.

Le critère de jugement principal d'efficacité était : l'obtention d'une testostéronémie ≤ 50 ng/dl à partir de la 4^{ème} semaine et son maintien jusqu' à la 52^{ème} semaine.

Les critères secondaires étaient : taux de PSA, de LH, progression de la maladie, réponse au traitement sur la base du taux de PSA (2 valeurs consécutives à 2 semaines d'intervalle inférieures à 4 ng/ml ou ayant diminué d'au moins 50% depuis l'inclusion), statut OMS, douleurs, qualité de vie.

Résultats :

Parmi les 138 patients traités par VANTAS, 111 (80%) ont eu une testostéronémie ≤ 50 ng/dl à partir de la 4^{ème} semaine avec un maintien en dessous de ce seuil jusqu' à la 52^{ème} semaine (critère principal).

La baisse de PSA inférieur à 1 ng/ml a été observée chez 66,6% (92 des 138 patients inclus).

A la semaine 60, 87 patients ont eu une réponse complète, 12 étaient en progression. On ne dispose pas de donnée dans le dossier déposé par le laboratoire pour l'effectif restant (n=39) sur ces critères.

Etude 302

Etude non comparative ayant évalué l'efficacité et la tolérance de VANTAS 50 mg, 1 implant tous les 12 mois chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et requérant une thérapie de suppression androgénique.

Le protocole initial de l'étude prévoyait une comparaison versus la goséréline 10,8 mg, 1 implant tous les 3 mois. Une modification du protocole de cette étude a été réalisée suite à un changement du titulaire de l'AMM. Le recrutement de cette étude a été arrêté après que 59 patients ont été inclus.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients de 45 ans au moins, ayant un cancer de la prostate métastatique (M1) ou en échec thérapeutique avec augmentation du PSA,
- PSA \geq 5 ng/ml,
- testostéronémie \geq 150 ng/dl,
- espérance de vie supérieure à 1 an.

Le critère de jugement principal d'efficacité était : l'obtention d'une testostéronémie \leq 50 ng/dl à partir de la 4^{ème} semaine et son maintien jusqu' à la 52^{ème}.

Les critères secondaires étaient : taux de PSA, de LH, progression de la maladie, réponse au traitement sur la base du PSA (2 valeurs consécutives à 2 semaines d'intervalle inférieures à 4 ng/ml ou ayant diminué d'au moins 50% depuis l'inclusion), statut OMS, douleurs, qualité de vie.

Résultats :

Parmi les 59 patients inclus, 33 ont été traités par VANTAS dont 25 patients ont terminé l'étude.

Une testostéronémie \leq 50 ng/dl à partir de la 4^{ème} semaine avec son maintien jusqu' à la 52^{ème} semaine (critère principal) a été observée chez 31 des 33 patients traités par VANTAS. On ne dispose pas de résultats chiffrés sur les critères secondaires dans le dossier déposé par le laboratoire.

3.2. Effets indésirables

Un total de 134 patients ont été exposés pendant au moins 1 an au traitement dans les deux études de phase III. Pratiquement tous les patients ont rapporté des événements indésirables, graves chez 24% d'entre eux. Aucun arrêt de traitement n'a cependant été nécessaire.

Les événements indésirables imputables au traitement, dont aucun n'était grave, et rapportés chez au moins 2% des patients ont été des événements liés à la suppression hormonale, notamment des bouffées de chaleur (65,5%), une fatigue (10%), des réactions au site d'implantation (5,8%).

En ce qui concerne plus particulièrement les problèmes locaux au site d'insertion de l'implant, quelques expulsions (n=10) avaient été observées au début des études cliniques. Le changement, à deux reprises, du dispositif d'insertion a permis de résoudre le problème. Depuis la première mise sur le marché (2004), le nombre cumulé d'expulsions est de 343 pour 88954 implants, soit 0,4%.

3.3. Conclusion

Les données d'efficacité et de tolérance de VANTAS sont issues de deux études non comparatives à faible effectif : un total de 144 patients inclus dont 134 patients ont été exposés pendant au moins 1 an au traitement.

L'étude dite pivot dont l'effectif a représenté environ une centaine de patients a montré que VANTAS a induit une castration médicale soit une testostéronémie \leq 50 ng/dl à partir de la 4^{ème} semaine se maintenant en dessous de ce seuil jusqu'à la 52^{ème} semaine (critère principal) chez 80% des patients traités. Un taux de PSA inférieur à 1 ng/ml a été observée chez 66,6% des patients.

A la semaine 60, 87 patients ont eu une réponse complète, 12 étaient en progression. On ne dispose pas de donnée dans le dossier déposé par le laboratoire pour l'effectif restant (n=39, soit 28% de l'effectif de l'étude) sur ces critères.

La quantification de l'apport thérapeutique de VANTAS dans le cancer de prostate est difficile en raison de l'absence de comparaison avec les analogues de LH-RH, traitements actifs et disponibles depuis de nombreuses décennies.

Les données de tolérance sont limitées. Sur un total de 134 patients exposés pendant au moins 1 an à VANTAS, les événements suivants liés à la suppression hormonale ont été rapportés : bouffées de chaleur (65,5%), fatigue (10%), réactions au site d'implantation (5,8%). Par ailleurs, des expulsions de l'implant (n=10) avaient été observées au début des études cliniques.

VANTAS implant doit être posé par un médecin et non une infirmière, sous anesthésie locale. Une incision est nécessaire suivie d'une éventuelle fermeture avec un point de suture. La morbidité du geste est donc beaucoup plus importante qu'avec les autres molécules de cette classe thérapeutique. Pour le retrait, l'implant doit pouvoir être repéré par palpation cutanée. A défaut, une échographie, TDM, IRM seront nécessaires pour le repérage. Le retrait de l'implant nécessite une nouvelle incision cutanée, puis ouvrir la pseudo-capsule tissulaire entourant cet implant.

Le faible niveau de preuve de l'apport thérapeutique de VANTAS (absence de comparaison et données manquantes pour chacune des deux études) ainsi que la nécessaire manipulation complexe et chronophage pour sa pose et son retrait posent la question de l'intérêt de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le cancer de la prostate est une affection qui engage le pronostic vital ;
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement palliatif ;
Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen ;
Il s'agit d'un traitement médicamenteux de première intention ;
Il existe des alternatives médicamenteuses ;

Intérêt de santé publique :

Le cancer de la prostate est le plus fréquent de tous les cancers. En termes de mortalité, il est la 3ème cause de décès par cancer chez l'homme.

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 VANTAS (cancer de la prostate avancé hormono-dépendant) est modéré.

L'amélioration de la prise en charge des cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004). Toutefois, la spécialité Vantas n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique par rapport à la stratégie actuellement utilisée.

Au vu des données cliniques disponibles, et notamment de l'absence de données comparatives, et en raison de la mauvaise maniabilité du produit liée à son mode d'administration, il n'est pas attendu d'impact positif en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie de la part de la spécialité Vantas.

L'impact sur l'organisation des soins ne peut pas être positif en raison de la nécessité de recourir à un médecin pour l'implantation et l'explantation.

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

En raison d'un faible niveau de preuve (absence de comparaison aux médicaments disponibles et données manquantes pour chacune des deux études), la Commission considère qu'en l'état actuel du dossier, le service médical rendu par VANTAS est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

VANTAS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹

« Cancer localement avancé (T3/T4, N0-x, M0)

Le traitement de référence des cancers localement avancés T3/T4, N0-x, M0 consiste en une radiothérapie de conformation de la loge prostatique étendue aux aires ganglionnaires pelviennes avec ou sans modulation d'intensité avec une hormonothérapie d'une durée de 3 ans.

Pour un groupe restreint de patients (T3, hommes jeunes, signes fonctionnels urinaires, à faible risque d'extension métastatique), une prostatectomie totale étendue sans préservation des bandelettes érectiles est une option. Elle doit répondre à des critères de qualité stricts et être précédée d'un curage ganglionnaire. Il n'y a pas de bénéfice à effectuer un traitement hormonal avant une prostatectomie totale. Le patient est informé de la possibilité d'un

¹ Guide ALD « cancer de la prostate » : www.has-sante.fr. Septembre 2008

traitement complémentaire adjuvant (radiothérapie et/ou hormonothérapie) en fonction des résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Cancer de la prostate avec atteinte ganglionnaire pelvienne (tous T, cN1/pN1, M0)

L'hormonothérapie précoce de longue durée est le traitement de référence. La prostatectomie totale se discute si l'envahissement ganglionnaire est inférieur ou égal à 2 ganglions et microscopique.

La radiothérapie externe de la loge prostatique et du pelvis peut être proposée. Le principe de l'abstention-surveillance est de différer le traitement hormonal jusqu'à l'apparition de symptômes urinaires et osseux ou d'une élévation rapide du PSA total. Elle est possible avec un traitement hormonal (voire une association hormono-radiothérapie) différé pour un patient asymptomatique dont l'espérance de vie (qui tient compte de l'âge et des comorbidités individuelles) est estimée inférieure 10 ans.

Cancer de la prostate métastatique

L'hormonothérapie est le traitement de référence selon les modalités suivantes :

- instauration précoce
- association analogue de la LHRH et antiandrogènes le premier mois,
- puis monothérapie recommandée par analogue de la LHRH ou castration chirurgicale.

Il n'existe pas de bénéfice prouvé d'un blocage androgénique complet à long terme. Le traitement hormonal intermittent et l'association hormono-chimiothérapie sont actuellement en cours d'évaluation.

Les formes hormono-résistantes peuvent relever d'une manipulation hormonale (modification du traitement hormonal) ou d'un traitement par chimiothérapie lors de l'apparition de douleurs osseuses métastatiques ou d'altération de l'état général, ou en cas de critères de progression rapide.

Les bisphosphonates administrés par voie intraveineuse font partie des protocoles de prévention des complications osseuses (fractures pathologiques, compression médullaire, irradiation ou chirurgie osseuse, hypercalcémie induite par des tumeurs) de certaines tumeurs malignes à un stade avancé (dont le cancer de la prostate) avec atteinte osseuse.

L'abstention-surveillance est possible pour un patient asymptomatique dont l'espérance de vie (qui tient compte de l'âge et des comorbidités individuelles) est estimée inférieure à 10 ans. Un traitement hormonal différé est entrepris en cas de progression clinique ou biologique importante. »

En l'absence de données comparatives aux autres analogues de la LH-RH, la place de VANTAS dans la stratégie thérapeutique reste à préciser. Toutefois, sa manipulation plus compliquée (procédure quasi-chirurgicale) et chronophage pour le médecin, pose la question de son intérêt dans l'arsenal thérapeutique et justifie que le patient soit informé de ces contraintes.

4.4. Population cible

La population cible de VANTAS est représentée par les patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade localement avancé (T3 et T4) ou métastatique (d'emblée au diagnostic ou après évolution à partir d'un stade localisé) et requérant une thérapie de suppression androgénique.

En France, l'incidence du cancer de la prostate est estimée à 71 577 nouveaux cas par an². Selon une étude fournie pour l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate³, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 84% pour les stades localisés ;
- 3% pour les stades localement avancés soit 2 147

² INCA. La situation du cancer en France. Novembre 2010 –

http://www.ecancer.fr/component/docman/doc_download/6035-la-situation-du-cancer-en-france-en-2010

³ M. Bernard Debré, Député. Rapport sur le dépistage et le traitement du cancer de la prostate. Conclusion et Etude réalisée pour l'OPEPS en 2008 (cohorte FRANCIM-InVS 2001). 2009 : 154-172.

- 10% pour les stades métastatiques soit 7 157

Le pourcentage de progression à cinq ans est de 5% en cas de stade localisé à la prostate, et il est compris entre 22 et 32% en cas d'atteinte capsulaire (stade clinique T2 de la classification TNM)⁴. D'après la répartition des stades cliniques T1 (27%) et T2 (58%) de l'étude OPEPS, on peut approcher le pourcentage de progression du stade localisé au stade métastatique à environ 20%.

On estime le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique à 12 030 patients.

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

Au total, la population cible de VANTAS serait de l'ordre de 21 500 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%

⁴ Avancès C. Cancer de la prostate: la maladie localisée. Médecine Nucléaire. 2008 ; 32 : 46–50.