



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

12 avril 2006

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

1 flacon en verre de 4 ml - 1 ampoule en verre de 2 ml avec seringue et aiguilles

CIP : 341 256-5.

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

1 flacon en verre de 3 mg - 1 ampoule en verre de 2 ml avec seringue et aiguilles

CIP : 339 437-6.

Laboratoire BEAUFOUR IPSEN PHARMA

Triptoréline

liste I

Date de l'A.M.M. (procédure d'enregistrement nationale) :

- DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours – 21 août 1995

- DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) forme à libération prolongée sur 3 mois : 25 juin 1996

Motif de la demande : modification des conditions d'inscription :

- inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (extension d'indication) : cancer de la prostate. **Traitement du cancer de la prostate localement avancé** (ou métastatique).

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal (rectificatif A.M.M. du 5 juillet 2005).

N.B. Ancienne indication : . « traitement du cancer de la prostate avec métastases ».

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Triptoréline.

1.2. Indications

DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg :

- Cancer de la prostate

Traitement du cancer de la prostate **localement avancé** ou métastatique.

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal.

- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)

La durée du traitement est limitée à 6 mois (cf. Effets indésirables). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.

DECAPEPTYL L.P. 3 mg :

- Cancer de la prostate

Traitement du **cancer de la prostate localement avancé** ou métastatique.

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu auparavant un autre traitement hormonal.

- Puberté précoce (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).

- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)

La durée du traitement est limitée à 6 mois (cf. Effets indésirables). Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.

- Infécondité féminine.

- Traitement complémentaire, en association avec les gonadotrophines (hMG, FSH, hCG), au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation *in vitro* suivie d'un transfert d'embryon (FIVETE).

- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :

- associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),
- dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale. La durée du traitement est limitée à 3 mois.

1.3. Posologie

Cf. le RCP :

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

- Cancer de la prostate : une injection intramusculaire de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg renouvelée tous les 3 mois.

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

- Cancer de la prostate : deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :
une injection sous-cutanée quotidienne de DECAPEPTYL 0,1 mg à libération immédiate pendant sept jours, puis une injection intramusculaire de DECAPEPTYL L.P. 3 mg le 8ème jour et répétée toutes les 4 semaines,
ou d'emblée, une injection intramusculaire de DECAPEPTYL L.P. 3 mg qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

L : ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
L02 : THERAPEUTIQUE ENDOCRINE
L02A : HORMONES ET APPARENTES
L02AE : ANALOGUES DE L'HORMONE ENTRAINANT LA LIBERATION DE GONADOTROPHINE
L02AE04 : Triptoréline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

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

Goséréline :

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

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

Indiquées 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

Indiquées 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

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les anti-androgènes (dont CASODEX 150 mg¹) et les cytotoxiques indiqués dans le cancer de la prostate à un stade avancé.

¹ Le bicalutamide (CASODEX 150 mg, comprimé) est indiqué dans le « traitement du cancer de la prostate non métastaté au stade localement avancé, en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie ».

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier clinique déposé par le laboratoire comporte :

- trois études cliniques ayant comparé la castration chimique obtenue par une formulation de triptoréline LP 3 mg (forme 28 jours) à une castration chirurgicale chez des patients ayant un adénocarcinome de la prostate de stades C (sans métastases) et D (avec métastases) selon la classification de Withmore-Jewett².
- une étude ayant établi l'équivalence pharmacodynamique entre les formes DECAPEPTYL LP 3 mg (forme à libération prolongée sur 28 jours) et LP 11,25 mg (forme à libération prolongée sur 3 mois). Les résultats de cette étude ne seront pas commentés dans cet avis.
- une méta-analyse ayant comparé différentes stratégies thérapeutiques, dont celles par analogues de la GnRH.

On ne dispose pas d'étude ayant comparé la triptoréline à un autre agoniste de la GnRH pour la prise en charge de ces patients.

3.1. Efficacité

- Dans les trois études cliniques ayant comparé la castration chirurgicale par orchidectomie à une castration chimique par triptoréline, la durée de traitement a été de 6, 12 et 24 mois selon les études.

Les critères de jugement ont été multiples (taux de testostérone plasmatique, évolution des douleurs osseuses, des symptômes urinaires, de la survie dans une étude).

Les effectifs des patients à un stade localement avancé (sans métastases) ayant reçu de la triptoréline sont très limités:

- 6 patients sur 40 au stade C dans l'étude Botto et al (sur 74 patients inclus)
- 4 patients sur 55 dans l'étude Parmar et al. (sur 104 patients inclus)
- 23 patients sur 45 dans l'étude De Sy. (sur 67 patients inclus)

Aucune analyse dans le sous-groupe des patients ayant un cancer à un stade C n'a été prévue aux protocoles.

Globalement, les résultats n'ont pas montré de différence entre les deux bras sur les différents paramètres évalués, notamment en termes de rapidité d'obtention de la castration. Le niveau de preuve associé à ces résultats est faible.

- Une méta-analyse a regroupé les résultats en termes d'efficacité de 24 études cliniques ayant inclus près de 6 600 patients ayant un cancer de la prostate à différents stades (dont le stade C de la classification de Withmore-Jewett), et traités soit par orchidectomie, soit par analogue de la GnRH, soit par antiandrogène ou diéthylstilbestrol (DES).

1 908 patients ayant reçu un analogue de la GnRH ont été évalués dans les 10 études cliniques retenues. Aucune différence en termes de survie globale n'a été rapportée entre les agonistes de la GnRH. L'impact sur la survie n'a pas été différent chez les patients traités par un agoniste de la GnRH ou par orchidectomie. Aucune de ces études n'a concerné la triptoréline.

² Les stades C et D de la classification de Withmore-Jewett recouvrent les stades dits avancés du cancer de la prostate.

3.2. Effets indésirables

Dans les études cliniques, l'utilisation de la triptoréline a été associée à une diminution de la libido et à la survenue d'impuissance (effet classe).

3.3. Conclusion

La triptoréline a obtenu une extension d'indication dans le cancer de la prostate aux stades localement avancés sur la base de données cliniques limitées : très peu de patients recevant de la triptoréline pour traiter un cancer à un stade localement avancé ont été évalués (33 patients au total répartis sur 3 études). Les critères de jugement de l'efficacité ont été multiples et aucune analyse en sous-groupe n'était prévue au protocole.

Dans ces études, la triptoréline a permis d'obtenir une testostéronémie proche de celle observée suite à une castration chirurgicale. Mais, on ne dispose d'aucune étude ayant évalué la triptoréline en comparaison à un autre agoniste de la GnRH. Par ailleurs, ces études ne permettent pas d'apprécier précisément l'apport thérapeutique de la triptoréline en monothérapie dans la prise en charge thérapeutique de ces patients.

L'efficacité de la triptoréline en adjuvant à la radiothérapie n'est pas documentée.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Dans le traitement du cancer de la prostate à un stade localement avancé :

4.1. Service médical rendu

Le cancer de la prostate engage le pronostic vital.

Les spécialités *DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM), forme à libération prolongée sur 3 mois* et *DECAPEPTYL L.P. 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (I.M.) forme à libération prolongée sur 28 jours* entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.

Ces spécialités peuvent être utilisées en première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses (autres analogues de la GnRH notamment) ou non médicamenteuses (radiothérapie, hormonoradiothérapie, chirurgie).

Impact de Santé Public Attendu :

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

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

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de la triptoréline dans le traitement du cancer de la prostate aux stades localement avancés mais non métastasés est important.

Le service médical rendu par DECAPEPTYL dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

DECAPEPTYL LP n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR de niveau V) par rapport aux autres spécialités à base d'un analogue de la GnRH indiquées 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), l'hormonothérapie isolée occupe une place variable dans la prise en charge des patients ayant un cancer de la prostate à un stade localement avancé, par rapport à d'autres options thérapeutiques :

- (a) un traitement combiné par radiothérapie et hormonothérapie
- (b) une surveillance avec traitement différé
- (c) une prostatectomie suivie d'une hormonothérapie dans des cas sélectionnés

Ces recommandations ne différencient pas les différents analogues de la GnRH entre eux, que ce soit pour l'efficacité ou la tolérance.

La Commission rappelle que le seul analogue de la GnRH à avoir démontré un bénéfice clinique lorsqu'il est prescrit en 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) est l'acétate de goséréline (ZOLADEX).

4.4. Population cible

La population cible de DECAPEPTYL LP est définie par les patients ayant un cancer de la prostate non métastaté au stade localement avancé (T3, T4, No ou N1, Mo).

En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à environ 40 000 cas en 2000³.

- Le stade métastatique représente 20% des cas incidents de cancer de la prostate⁴.
- Les seules données disponibles de la littérature permettant d'estimer la part de patients diagnostiqués au stade localement avancé sont 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 d'emblée un stade T3 à T4 ou N+⁵.

En revanche,

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

³ Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

⁴ Villers A, Soulié M, Culine S. Epidémiologie et dépistage du cancer de la prostate Oncologie 2004

⁵ Bauvin E. et al. Medical and non medical determinants of prostate cancer management : a population-based study. Eur J Cancer. 2003 Nov.

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

Sur la base de ces données, le nombre de nouveaux patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade localement avancé non métastaté serait de l'ordre de 7 200 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le traitement du cancer de la prostate à un stade localement avancé et à la posologie de l'A.M.M.

4.5.1. Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100%.