



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 janvier 2007

TESTOPATCH 1,2 mg/24 heures, dispositif transdermique
Boîte de 30 sachets ; CIP 370 670-0

TESTOPATCH 1,8 mg/24 heures, dispositif transdermique
Boîte de 30 sachets ; CIP 370 679-8

TESTOPATCH 2,4 mg/24 heures, dispositif transdermique
Boîte de 30 sachets ; CIP 370 675-2

Laboratoires PIERRE FABRE MEDICAMENT

testostérone
Code ATC : G03BA03

Liste I

Date de l'AMM (nationale) : 9/01/2006

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

testostérone

1.2. Originalité

Il s'agit du premier dispositif transdermique délivrant de la testostérone.

1.3. Indication

Traitement substitutif d'un hypogonadisme masculin par déficit en testostérone affirmé par les signes cliniques et biologiques.

1.4. Posologie et mode d'administration

TESTOPATCH est réservé à l'adulte.

TESTOPATCH, dispositif transdermique est disponible sous trois dosages : 1,2mg/24h, 1,8mg/24h et 2,4mg/24h.

Deux dispositifs transdermiques doivent être appliqués simultanément sur la peau, aux bras, au bas du dos ou des cuisses, et renouvelés toutes les 48 heures.

Début de traitement

La dose initiale généralement recommandée est de 2 dispositifs transdermiques.

TESTOPATCH 2,4mg/24h renouvelés toutes les 48 heures. Elle peut être adaptée en fonction des symptômes cliniques et des concentrations plasmatiques de testostérone.

Adaptation posologique

La concentration plasmatique de testostérone doit être mesurée au début du traitement et durant le suivi du patient entre 12 et 36 heures après la pose du dispositif transdermique. La dose administrée sera adaptée en fonction des réponses clinique et biologique.

En cas de concentration plasmatique de testostérone supérieure aux valeurs normales ou de symptômes d'hyper androgénie, la posologie doit être diminuée à 2 dispositifs TESTOPATCH 1,8 mg/24 h ou à 2 dispositifs TESTOPATCH 1,2 mg/24 h.

Enfants et adolescents : TESTOPATCH n'est pas indiqué chez l'enfant et n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les garçons de moins de 18 ans.

Sujets âgés : L'expérience de l'utilisation de TESTOPATCH chez les patients de plus de 65 ans est limitée.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006

G	: SYSTÈME GÉNITO-URINAIRE
03	: HORMONES SEXUELLES MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE
B	: ANDROGENES
A	: DERIVES DU 3-OXOANDROSTENE
03	: TESTOSTERONE

Les spécialités à base de testostérone administrée par :

Rappel : spécialités suivantes non remboursables

3

Résultats sur les échelles de qualité de vie

Les scores des échelles AMS³ et MSF-4⁴ ont été améliorés dans les deux groupes de traitement, ceux de l'échelle SF12⁵ n'ont pas été modifiés.

Cette étude, bien que comportant un groupe ANDROTARDYL, n'avait pas pour objectif de comparer les deux traitements. Il s'agit d'une étude descriptive dont la randomisation a conduit à des groupes déséquilibrés en termes d'effectif. Les résultats des traitements ne peuvent être comparés.

Etude TD301

L'objectif principal de cette étude comparative ouverte en cross over versus PANTESTONE, a été de comparer les concentrations sériques moyennes de testostérone totale obtenues après l'administration de TESTOPATCH 2,4mg/24H ou de PANTESTONE pendant deux périodes de 3 semaines séparées par 2 semaines sans traitement. Cette étude a été réalisée chez 53 hommes âgés de 18 à 65 ans ayant un hypogonadisme primaire ou secondaire connu, déjà traité ou non par androgénothérapie, avec une concentration initiale de testostérone totale $\leq 2,5$ ng/ml (après l'arrêt du traitement précédent ⁶) et un indice de masse corporelle (IMC) ≤ 32 kg/m².

Le critère de jugement principal a été la concentration sérique moyenne de testostérone totale durant les dernières 48 heures de chaque traitement de 3 semaines⁷. TESTOPATCH 2,4mg/24H devait être considéré comme équivalent à PANTESTONE si l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les traitements se situait entièrement dans l'intervalle pré-défini [-0.5 ng/mL; +0.5 ng/mL]

Cette étude croisée de durée et d'effectif limités présente des limites méthodologiques (notamment, un effet période peu documenté, un effet de suite non significatif mais limite, une difficulté dans la définition des populations d'analyse en intention de traiter, une durée de la période sans traitement discutable) ce qui rend difficile l'interprétation des résultats observés.

3.2. Tolérance

-Au cours des études cliniques réalisées avec TESTOPATCH (tous dosages confondus)

44 % des patients ont eu au moins un effet indésirable susceptible d'être lié au traitement, les plus fréquents ont été des réactions au site d'application, souvent en début de traitement, survenant chez approximativement 23 % des patients.

Sur un total de 239 patients traités au maximum pendant un an avec 2 dispositifs TESTOPATCH 2,4 mg/24 h toutes les 48 heures, les effets indésirables suivants ont été fréquemment [$>1/100$, $< 1/10$] observés et considérés comme possiblement liés au traitement : troubles du métabolisme et de la nutrition (hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, hyperlipidémie, prise de poids), dépression, céphalées, prurit, arthralgie, douleur dorsale myalgie, érythème, irritation, prurit au site d'application, asthénie.

Effets indésirables cutanés : des réactions transitoires d'irritation aux sites d'application (érythème et prurit) ont été décrites par la majorité des patients à un moment donné du traitement. Sur l'ensemble des études menées, 9,1% des patients ont interrompu leur traitement du fait des réactions au site d'application.

³ AMS, Aging Male Symptom, « échelle d'évaluation des symptômes de l'homme vieillissant », auto questionnaire à 17 items évaluant les symptômes psychologiques, somatiques et sexuels

⁴ MSF-4, auto questionnaire à 4 items évaluant les troubles sexuels

⁵ SF-12, auto questionnaire à 12 items évaluant l'état général

⁶ 3 semaines en cas de traitement IM, 8 jours en cas de traitement gel ou oral

⁷ mesurée à partir de 4 prélèvements sanguins

A J21, juste avant le déjeuner, i.e 3-5 heures après la pose matinale de patches ou la prise de capsule

A J22, à jeun (avant la prise de capsules) puis juste avant le déjeuner

A J23, à jeun (i.e 48h après la pose des derniers patches le matin de J21, et 12h après la prise des dernières capsules le soir de J22)

Sur une étude menée pendant 2 ans, les effets les plus sévères de type éruption avec vésicules, oedème et/ou papules sont apparus en début de traitement (dans les 6 premières semaines). De très rares cas d'eczéma de contact ont également été observés.

-Tolérance décrite dans la littérature avec des préparations contenant de la testostérone :

- affections hématologiques : rares cas de polycytémie (érythrocytose),
- affections du métabolisme : prise de poids, modifications au niveau des électrolytes (rétention de sodium, de chlore, de potassium, de calcium, de phosphates inorganiques) et rétention d'eau lors de traitement à forte dose et/ou prolongé,
- affections du système nerveux : nervosité, agressivité, dépression,
- affections de la peau et du tissu sous cutané : acné, séborrhée et alopecie,
- affections des organes de reproduction : altérations de la libido; augmentation de la fréquence des érections. Des doses élevées de testostérone induisent fréquemment une interruption ou une diminution réversibles de la spermatogenèse, se traduisant par une diminution de la taille des testicules. Par ailleurs, un traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme masculin peut dans de rares cas entraîner des érections persistantes et douloureuses (priapisme), des anomalies de la prostate, un cancer de la prostate⁸ une obstruction urinaire.
- réactions d'hypersensibilité,
- crampes musculaires,
- apnée du sommeil,
- très rares cas d'ictères et de perturbations des tests de la fonction hépatique.

3.3 Conclusion

TESTOPATCH a fait l'objet d'une étude d'efficacité et de tolérance à un an, avec une phase d'extension non comparative à 2 ans chez l'homme adulte hypogonadique qui a permis l'octroi de son AMM. Une étude comparative en cross over versus PANTESTONE est disponible. Les limites méthodologiques de cette étude rendent difficiles l'interprétation de ses résultats.

A ce jour, la commission de la transparence ne dispose pas de données permettant de comparer l'efficacité et la tolérance de TESTOPATCH versus ANDROTARDYL ou de données robustes versus PANTESTONE.

La commission de la transparence ne dispose d'aucune donnée comparative versus une autre forme cutanée de testostérone, ni de données d'observance de la testostérone selon la voie d'administration.

⁸ Les données relatives au risque de cancer de la prostate associée à un traitement par la testostérone ne permettent pas de conclure à une relation de causalité.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypogonadisme masculin (hypo- ou hypergonadotrophique) est défini par un déficit en testostérone pouvant se traduire par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile, troubles de l'humeur, ostéopénie pouvant évoluer vers une ostéoporose fracturaire, ...) ⁹ altérant la qualité de vie et pouvant être à l'origine d'un handicap.

TESTOPATCH est un traitement hormonal substitutif à visée symptomatique.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

TESTOPATCH est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

L'hypogonadisme masculin relevant d'un traitement substitutif constitue un fardeau faible en termes de santé publique (patients atteints d'hypogonadisme de cause génétique ou acquise par atteinte organique des testicules ou du système hypothalamo-hypophysaire).

L'amélioration du traitement de l'hypogonadisme constitue un besoin thérapeutique mais ne s'inscrit pas directement dans une priorité de santé publique.

Au vu des données disponibles et compte tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu pour la spécialité TESTOPATCH d'impact en termes de morbidité, ni de qualité de vie.

De plus, il n'est pas possible de prédire de façon fiable le bénéfice populationnel à attendre de cette spécialité, compte tenu notamment des inconnues sur l'observance à long terme, des risques de mésusage qui ne peuvent être exclus comme avec toute androgénothérapie substitutive, des conditions de mise sous traitement qui restent discutées (les valeurs normales de testostéronémie en fonction de l'âge ne font pas l'objet d'un consensus) et du profil des patients traités en pratique réelle qui risque de différer de celui des patients des essais (notamment, 85% des patients des études avaient moins de 55 ans).

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité TESTOPATCH.

Le Service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les études versées ne permettent pas de quantifier l'apport de TESTOPATCH dans la prise en charge de l'hypogonadisme masculin par déficit en testostérone affirmé par des signes cliniques et biologiques. Par conséquent, les spécialités TESTOPATCH n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) mais constituent un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de l'hypogonadisme caractérisé de l'adulte en permettant l'administration de testostérone par voie transdermique.

⁹ European Association of Urology Guidelines Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA, ISSAM, and EAU Recommendations Nieschlag 2005 ISSAM°

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Prise en charge de l'hypogonadisme^{10,11}

L'objectif d'un traitement hormonal par testostérone (androgénothérapie substitutive, traitement de référence des hypogonadismes masculins de l'adulte) est d'améliorer, notamment, les troubles sexuels, le sentiment de bien être, la densité minérale osseuse,... en ramenant les concentrations sériques de testostérone dans des valeurs considérées comme normales. En raison de la variabilité des résultats entre les différents laboratoires, tous les dosages doivent être effectués par le même laboratoire pour un sujet donné. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur les valeurs normales de testostéronémie en fonction de l'âge. Cependant, il devrait être pris en compte que les valeurs physiologiques de testostéronémie diminuent avec l'âge.

Le traitement ne doit être débuté que si un hypogonadisme a été confirmé cliniquement et biologiquement et si les autres étiologies pouvant être à l'origine de la symptomatologie ont été exclues. L'insuffisance en testostérone doit être démontrée par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile...) et confirmée par 2 dosages séparés de testostéronémie. Le traitement ne doit pas être instauré en cas de cancer de la prostate suspecté ou avéré.

Certains signes cliniques de type irritabilité, nervosité, prise de poids, érections prolongées ou fréquentes peuvent témoigner d'une androgénisation trop intense et nécessiter une adaptation posologique.

L'androgénothérapie substitutive est normalement un traitement à vie et doit faire l'objet d'une surveillance au moins annuelle de la prostate et des seins, selon les méthodes recommandées (toucher rectal et mesure du PSA) et tous les 3 mois pendant la première année puis tous les ans chez les hommes de plus de 40 ans et chez les patients à risque (facteurs cliniques ou familiaux).

L'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme (ou andropause) relève de l'indication. Cependant, à l'inverse des patients hypogonadiques jeunes chez lesquels le bénéfice de l'androgénothérapie est parfaitement connu, les gains attendus ne sont pas aussi évidents chez l'homme âgé dont la carence androgénique n'est pas aussi franche. On ne dispose pas d'étude sur les complications à long terme d'une androgénothérapie substitutive chez les patients âgés présentant un déficit androgénique.

De plus le RCP mentionne que l'expérience de l'utilisation de TESTOPATCH chez les patients de plus de 65 ans est limitée. Ainsi, l'utilisation de TESTOPATCH ne semble pas adaptée au traitement du déficit androgénique lié à l'âge.

Plusieurs modes d'administration de la testostérone ou de ses dérivés sont disponibles, par voie intra-musculaire, oral, cutanée. Toutes les préparations ne peuvent prétendre reproduire le cycle nyctéméral physiologique de production de testostérone. L'intérêt de reproduire ce cycle n'a cependant pas été établi. Le choix du mode d'administration doit être une décision conjointe du patient et du praticien. Actuellement, il n'existe pas de données d'observance, quelle que soit la voie d'administration de testostérone.

Place dans la stratégie thérapeutique: TESTOPATCH constitue une nouvelle modalité d'administration de testostérone dans la prise en charge de l'hypogonadisme masculin de l'adulte en assurant des taux stables de testostérone totale dans les limites considérées comme normales. La Commission ne recommande pas l'utilisation de TESTOPATCH dans l'andropause mais uniquement dans les hypogonadismes caractérisés (hypogonadisme primaire par atteinte testiculaire ou secondaire par insuffisance hypothalamo-hypophysaire)

¹⁰ Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2006

¹¹ Cuzin et coll. Diagnostic, traitement et surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme : recommandations officielles de l'International Society for the study of the aging male (ISSAM) et commentaires. Progrès en urologie (2004), 14, 1-14

Risque d'utilisation hors indication et mésusage

TESTOPATCH n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine, ni de l'impuissance.

Les spécialités à base de testostérone risquent d'être utilisées à des fins esthétiques ou d'amélioration de la performance physique en dehors de toute indication médicale, ce qui constitue un mésusage.

4.4. Population cible

- Il n'y a pas de données épidémiologiques françaises permettant d'estimer la population cible (avis d'expert)
- Selon une étude étrangère (Conway 2000), l'hypogonadisme masculin défini par un déficit en androgène concernerait environ 1 homme sur 200, soit, extrapolé à la France (homme de plus de 18 ans et de moins de 65 ans), près de 93 400 individus. Cependant, cette population devrait être plus restreinte et se limiter aux sujets masculins adultes atteints d'hypogonadisme cliniquement et biologiquement défini (testostéronémie inférieure à 2 ng/ml -avis d'expert). Les patients relevant d'un traitement par TESTOPATCH seraient ceux ayant un hypogonadisme caractérisé (hypogonadisme primaire par atteinte testiculaire ou secondaire par insuffisance hypothalamo-hypophysaire) et non un déficit androgénique lié à l'âge.

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 les indications et posologies de l'AMM.

La commission de la transparence est favorable à une restriction des conditions de prescription initiale. La commission de la transparence se prononcera à l'issue de la redéfinition en cours par l'AFSSAPS des conditions de prescription des androgènes.

La Commission ne recommande pas la prise en charge de TESTOPATCH dans le déficit androgénique lié à l'âge.

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

4.5.2. Taux de remboursement : 65%