

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 septembre 2013

DEPO PRODASONE 500 mg, suspension injectable

B/1 flacon (CIP : 326 143-9)

DEPO PRODASONE 250 mg/5 ml, suspension injectable

B/1 flacon (CIP : 316 683-0))

Laboratoire PFIZER

DCI	acétate de médroxyprogestérone
Code ATC (2011)	L02AB02 (agent antinéoplasique, progestatif)
Motifs de l'examen	- Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission dans les indications concernant le cancer du sein et le cancer de l'endomètre, conformément à l'article R 163-21 du CSS - Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	DEPO PRODASONE 500 mg : « Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants : • carcinomes du sein ; • adéno-carcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée. Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. » DEPO PRODASONE 250 mg/5ml : « Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes : • traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants, • traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie, • endométriose. »

SMR	Traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants : SMR faible Traitement des adénocarcinomes métastatiques de l'endomètre chez la femme ménopausée : SMR faible Traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie : SMR insuffisant Traitement de l'endométriose : SMR insuffisant
-----	--

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	13 décembre 2004 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I
Classification ATC	2012 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 thérapeutique endocrine L02A hormones et substances apparentées L02AB progestatifs L02AB02 médroxyprogestérone

02 CONTEXTE

La Commission de la transparence a réévalué une spécialité à base de médroxyprogestérone, FARLUTAL, qui a l'AMM dans le traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes du sein et de l'endomètre, hormono-dépendants, dans le traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée et dans le traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie. Dans son avis du 16 février 2011, la Commission constate que ce médicament n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique du cancer du sein et de l'endomètre et estime que son SMR est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.

A la suite de cette évaluation, la Commission a souhaité réévaluer le service médical rendu de l'ensemble des spécialités à base d'un progestatif indiquées dans le traitement du cancer du sein ou de l'endomètre.

Il s'agit aussi de l'examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31 décembre 2005 (JO du 25 octobre 2007).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

DEPO PRODASONE 500 mg :

« Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants:

- carcinomes du sein;
- adéno-carcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée.

Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. »

DEPO PRODASONE 250 mg/5ml :

« Ce médicament est indiqué dans les situations suivantes :

- traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants,
- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie,
- endométriose. »

04 POSOLOGIE

cf RCP

05 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Cancer du sein métastatique hormonodépendant / traitement palliatif du cancer du sein :

Les médicaments concernés sont les hormonothérapies indiquées dans le traitement du cancer du sein métastatique.

5.1.1 Progestatifs :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (médroxyprogestérone acétate) PFIZER	oui	cancers du sein métastatiques hormonodépendants de la femme ménopausée	16/02/2011	insuffisant	non
MEGACE 160 mg, comprimé	oui	traitement palliatif des carcinomes du sein. Megace ne peut remplacer un traitement chirurgical, radiothérapique ou chimiothérapique dans le cas où celui-ci est indiqué	—	Modéré (En cours de réévaluation)	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

5.1.2 Antiestrogènes :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
NOLVADEX (tamoxifène) ASTRAZENECA et génériques	non	Traitement des formes évoluées avec progression locale et/ou métastatique du carcinome mammaire	07/09/2011	important	oui
FARESTON (toremifène) ORION CORPORARION	non	Traitement hormonal de première intention du cancer métastatique du sein hormono-sensible de la femme ménopausée. L'administration de Fareston n'est pas recommandée chez les patientes dont les tumeurs n'ont pas de récepteurs aux estrogènes	28/04/2010	important	oui
FASLODEX (fulvestrant) ASTRAZENECA	non	Traitement du cancer du sein, localement avancé ou métastasé, chez la femme ménopausée possédant des récepteurs aux estrogènes positifs, en cas de récurrence pendant ou après un traitement adjuvant par un anti-estrogène ou de progression de la maladie sous traitement par anti-estrogène.	08/09/2010	important	oui

5.1.3 Antiaromatases :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
AROMASINE (exemestane) PFIZER et génériques	non	Traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée naturellement ou artificiellement après échec du traitement par anti-œstrogènes. L'efficacité de l'exémestane n'a pas été démontrée chez les patientes dont les cellules tumorales ne possèdent pas de récepteurs aux œstrogènes.	19/10/2006	important	oui
FEMARA (letrozole) NOVARTIS et génériques	non	Traitement de première intention du cancer du sein hormono-dépendant à un stade avancé chez la femme ménopausée. Traitement du cancer du sein à un stade avancé après rechute ou progression de la maladie chez la femme ménopausée (statut endocrinien de ménopause naturelle ou artificielle) ayant été préalablement traitée par des antiestrogènes L'efficacité du létrozole n'a pas été démontrée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des récepteurs hormonaux négatifs	20/10/2010	important	oui
ARIMIDEX (anastrozole) Astrazeneca	non	ARIMIDEX est indiqué dans le: - Traitement du cancer du sein avancé à récepteurs hormonaux positifs chez la femme ménopausée; - Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée; - Traitement adjuvant du cancer du sein invasif à récepteurs hormonaux positifs à un stade précoce chez la femme ménopausée ayant reçu un traitement adjuvant par le tamoxifène pendant 2 à 3 ans.	02/09/2005	important	oui

5.1.4 Autres technologies de santé

Sans objet.

05.2 Cancer de l'endomètre après chirurgie

5.2.1 Progestatifs :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
FARLUTAL 500 mg, comprimé :	oui	traitement adjuvant ou complémentaire de la chirurgie ou de la radiothérapie et des autres traitements dans le cas des adénocarcinomes de l'endomètre hormono-dépendants	16/02/2011	Insuffisant	non
FARLUTAL 500 mg/2,5 ml, suspension injectable (I.M.) à libération prolongée (médroxyprogestérone acétate) PFIZER		- traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie.			

5.2.2 Chimiothérapie

Spécialités génériques à base de cisplatine

5.2.3 Autres technologies de santé

Curiethérapie, radiothérapie

05.3 Cancer de l'endomètre métastatique chez la femme ménopausée

Il n'y a pas d'autre spécialité ayant cette indication.

05.4 Endométriose

5.4.1 Progestatifs :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
COLPRONE 5 mg comprimé (médrogestone) BIODIM	oui	endométriose	27/01/2009	important	oui
DUPHASTON (dydrogestérone) SOLVAY PHARMA	oui	endométriose	21/01/2009	important	oui
LUTERAN 5mg comprimé et 10 mg comprimé (chlormadinone) SANOFI et génériques	oui	endométriose	27/01/2010	important	oui
VISANNE 2mg, comprimé (diénogest) BAYER SANTE	oui	Traitement de l'endométriose	17/11/2010	important	non

5.4.2 Danatrol :

Danatrol 200 mg, gélule (danazol),

Laboratoire SANOFI,

Autre classe pharmacothérapeutique

Indication : Endométriose: traitement des symptômes associés à l'endométriose et/ou traitement pour réduire l'importance des foyers endométriotiques. Le danazol peut être utilisé soit en association avec la chirurgie, soit comme seul traitement hormonal chez les patients non répondeurs aux autres traitements.

SMR faible – Avis du 7 janvier 2009 - Pris en charge.

5.4.3 Analogues de la GnRH :

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
DÉCAPEPTYL 11,25 mg DÉCAPEPTYL LP 3 mg (triptoréline) IPSEN PHARMA	non	Endométriose à localisation génitale et extra-génitale (du stade I au stade IV) La durée du traitement est limitée à 6 mois. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.	27/04/2011	important	oui
ENANTONE LP 3,75 mg ENANTONE LP 11,25 mg (leuproréline) TAKEDA	non	- Traitement de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale (du stade I au stade IV). L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus.	2/06/2004	important	oui
GONAPEPTYL 3,75 mg Triptoréline FERRING	non	Endométriose symptomatique confirmée par une laparoscopie, pour laquelle une suppression de l'hormonogénèse ovarienne est indiquée dans la mesure où un traitement chirurgical n'est pas indiqué en première intention.	28/04/2010	important	oui
SYNAREL 200 µg, solution pour pulvérisation nasale (nafaréline) PFIZER	non	Endométriose à localisation génitale et extra-génitale (du stade I au stade IV). L'expérience clinique relative au traitement de l'endométriose est limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus. La durée du traitement est limitée à 6 mois. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la nafaréline ou par un autre analogue de la GnRH.	22/09/2010	important	oui

*classe pharmaco-thérapeutique

► Conclusion

Cancer du sein métastatique

Les comparateurs les plus pertinents sont les autres progestatifs.

Les autres médicaments indiqués dans le traitement des cancers du sein métastatique (anti aromatasés, antiestrogènes) sont recommandés avant les progestatifs dans la stratégie de prise en charge du cancer du sein métastatique, hormonodépendant.

Cancer de l'endomètre après chirurgie

Les progestatifs ne sont pas recommandés en traitement adjuvant du cancer de l'endomètre. Il n'y a donc pas de comparateur pertinent dans cette indication.

Cancer de l'endomètre métastatique chez la femme ménopausée

DEPO-PRODASONE 500 mg est la seule spécialité à base de progestatif indiquée dans le traitement des cancers de l'endomètre métastatiques.

Le tamoxifène, les inhibiteurs de l'aromatase, les agents cytotoxiques (dérivés des sels de platine, anthracyclines, taxanes) figurent dans les recommandations mais n'ont pas cette indication dans leur AMM.

Il n'y a donc pas de comparateur pertinent dans cette indication.

Endométriose

Les analogues de la GnRH sont des traitements en première intention.

Les progestatifs sont des traitements de deuxième intention.

La Commission de la transparence a attribué au DANATROL un SMR faible.

Les comparateurs pertinents sont les progestatifs ou les analogues de la GnRH

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Avis du 2 avril 2003

DEPO PRODASONE 500 mg :

- Dans le traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants :

Le cancer du sein engage le pronostic vital ;

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative) ;

Son efficacité est modérée. Il existe des effets indésirables notables. Son rapport efficacité /effets indésirables est moyen ;

Cette spécialité est un traitement de recours ;

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses ;

Compte tenu de son rapport efficacité/effets indésirables moyen et de sa place limitée dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité a un intérêt limité en termes de santé publique ;

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est modéré.

- Dans le traitement des adénocarcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée. Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone.

Le cancer de l'endomètre engage le pronostic vital ;

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative) ;

Son efficacité est établie mais paraît faible. Il existe des effets indésirables notables. Son rapport efficacité /effets indésirables est moyen ;

Cette spécialité est un traitement de recours dans le traitement palliatif du cancer de l'endomètre ;

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses ;

Compte tenu de son rapport efficacité/effets indésirables moyen et de sa place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité a un intérêt limité en termes de santé publique ;

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est modéré.

DEPO PRODASONE 250 mg/5ml :

- Dans le traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants :

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital ;

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative) ;

Son efficacité est modérée. Il existe des effets indésirables notables. Son rapport efficacité /effets indésirables est moyen ;

Cette spécialité est un médicament de recours ;

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses ;

Compte tenu de son rapport efficacité/effets indésirables moyen et de sa place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité a un intérêt limité en termes de santé publique ;

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est modéré.

- Dans le traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie :

Le cancer de l'endomètre engage le pronostic vital ;

La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative ;

Son efficacité est faible. Il existe des effets indésirables notables. Son rapport efficacité /effets indésirables est insuffisant ;

Cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique ;

Il existe des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses ;

Compte tenu de son rapport efficacité/effets indésirables insuffisant et de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique, cette spécialité n'a pas d'intérêt en termes de santé publique ;

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.

- Dans le traitement de l'endométriose :

L'endométriose peut entraîner un handicap ou une dégradation de la qualité de vie ;

Son efficacité est établie. Il existe des effets indésirables notables. Son rapport efficacité /effets indésirables est moyen ;

Cette spécialité est un traitement de deuxième intention, le traitement endoscopique étant utilisé en première intention ;

Il existe des alternatives médicamenteuses ;

En cas d'infertilité associée à l'endométriose, cette spécialité présente un intérêt en termes de santé publique ;

Le niveau de service médical rendu par cette spécialité est modéré.

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques.

07.2 Tolérance/Effets indésirables

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe). Ces modifications ont notamment concerné les chapitres contre indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi, interactions médicamenteuses. Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

07.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2012), DEPO PRODASONE 500 mg a fait l'objet de 862 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

DEPO PRODASONE 250 mg n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

08.1 Cancer du sein métastatique

La recommandation de l'ESMO 2012¹ situe les progestatifs en traitement palliatif de deuxième ligne ou ultérieurement, chez des femmes ménopausées dont la tumeur est HER2- et HR²+, de même que, s'ils n'ont pas été déjà utilisés, les inhibiteurs de l'aromatase, le tamoxifène, le fulvestran et les androgènes.

La recommandation NCCN³ 2012 recommande l'hormonothérapie en traitement des cancers récurrents ou métastatiques ER² et/ou PR²+. Elle situe les progestatifs après les anti aromatases, le tamoxifène ou le torémifène et le fulvestrant chez les femmes ménopausées. Chez les femmes non ménopausées, les progestatifs sont mentionnés après le tamoxifène ou le toremifène, les agonistes du LH-RH et l'ovariectomie chirurgicale ou radiothérapique.

Les recommandations pour la pratique clinique Saint Paul de Vence 2007⁴ ne mentionnent pas les progestatifs dans l'hormonothérapie des cancers du sein hormonodépendants.

Dans l'argumentaire de la recommandation du NICE⁵, les progestatifs sont mentionnés comme des traitements anciens, de troisième ligne d'hormonothérapie des cancers ayant des récepteurs hormonaux après le tamoxifène, les anti-aromatases, l'ovariectomie et le fulvestrant.

08.2 Cancer de l'endomètre après chirurgie

La recommandation de l'ESMO 2011⁶ ne recommande que la chimiothérapie en tant que traitement adjuvant médicamenteux du cancer de l'endomètre. Il y est précisé que les preuves disponibles ne sont pas en faveur de l'utilisation des progestatifs en tant que traitement adjuvant.

La recommandation NCCN 2012³ ne mentionne pas les progestatifs en traitement adjuvant.

Selon la recommandation de l'INCA-SFOG-CNGOF⁷, l'hormonothérapie adjuvante n'est jamais recommandée.

La recommandation S2k (German Society for Gynecology and Obstetrics et German Cancer Society) 2009⁸ basée sur une conférence de consensus précise que le traitement adjuvant hormonal de cancer de l'endomètre par progestatifs n'a pas d'effet thérapeutique.

08.3 Cancer de l'endomètre métastatique

La recommandation de l'ESMO 2011⁶ recommande le traitement hormonal uniquement pour les formes histologiques endométrioïdes des cancers récurrents ou métastatiques. Ce traitement comprend principalement des progestatifs, mais aussi le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase. Les agents cytotoxiques (dérivés des sels de platine, anthracyclines, taxanes) sont mentionnés pour les patientes n'ayant pas auparavant reçu de chimiothérapie.

La recommandation NCCN⁹ 2012 recommande le traitement hormonal pour les formes histologiques endométrioïdes et pour les sarcomes du stroma endométrial récurrents ou

¹ Cardoso F., Harbeck N. et al. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012 ; 23 : vii11–vii19,

² HR: récepteurs hormonaux; ER: récepteurs aux estrogènes; PR: récepteurs à la progestérone

³ NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. V3. 2012

⁴ Recommandations pour la pratique clinique : Saint Paul de Vence 2007 « cancers du sein »

⁵ Advanced breast cancer: diagnosis and treatment. Guideline – NICE - 2009

⁶ Colombo N, Preti E. et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011 ; 22 : vi35–vi39

⁷ SFOG_CNGOF_INCA_Recommandation professionnelle_cancer de l'endomètre_2010

⁸ Emmons G et al. interdisciplinary S2k guidelines on the diagnosis and treatment of endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* . 2009

⁹ NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Uterine neoplasms. V3. 2012

métastatiques. Ce sont principalement les progestatifs qui sont utilisés, mais aussi le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase.

La recommandation de l'INCA-SFOG-CNGOF⁷ précise que l'hormonothérapie peut être indiquée en situation métastatique lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs. Le traitement repose alors principalement sur l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale. En cas de contre-indication, des anti-estrogènes peuvent être utilisés.

Selon la recommandation S2k (German Society for Gynecology and Obstetrics et German Cancer Society) 2009⁸, en cas de récidives ou de métastases, les progestatifs sont recommandés pour les tumeurs PR+ et en cas de métastases asymptomatiques.

08.4 Endométriose

La recommandation de bonne pratique de l'Afssaps¹⁰, 2005 situe les progestatifs, comme la contraception orale, en traitement de seconde intention de l'endométriose profonde avec localisations sous-péritonéales et de l'endométriose modérée, en relais après 6 mois à 1 an de traitement par un analogue de la GnRH.

La recommandation pour la pratique clinique du CNGOF 2006¹¹ recommande les progestatifs, les contraceptifs estroprogestatifs monophasiques en continu, le danazol et les analogues de la GnRH pour traiter des symptômes douloureux de l'endométriose externe (située en dehors de l'utérus). « L'utilisation de ces traitements doit se faire selon les schémas définis par l'Afssaps en 2005 » (cf paragraphe précédent). En cas d'adénomyose symptomatique, le traitement de référence est l'hystérectomie pour les patientes ne désirant plus d'enfant. Les traitements médicaux alternatifs reposent sur le stérilet au lévonorgestrel, les agonistes de la Gn-RH et les progestatifs antigonadotropes.

La recommandation du RCOG - 2006¹² mentionne les contraceptifs estroprogestatifs oraux, le danazol, l'acétate de médroxyprogestérone et les agonistes de la GnRH en traitement des douleurs associées à l'endométriose externe.

Une revue Cochrane a étudié l'efficacité des progestatifs dans le traitement de la douleur associée à l'endométriose¹³. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative concernant l'efficacité entre les progestatifs retardés en injection intramusculaire (acétate de médroxyprogestérone) d'une part et les estroprogestatifs faiblement dosés, le danazol ou la leuproréline d'autre part. Les effets indésirables (réactions au site d'injection, ballonnements, saignements intermenstruels, prise de poids, aménorrhée, nausées) ont été significativement plus fréquents sous traitement progestatif retard en injection intra musculaire (acétate de médroxyprogestérone) que sous les autres traitements.

¹⁰ Les traitements médicamenteux de l'endométriose génitale (en dehors de l'adénomyose) – Afssaps – décembre 2005

¹¹ Prise en charge de l'endométriose (2006) – CNGOF – recommandations pour la pratique clinique – www.cngof.asso.fr

¹² -The investigation and management of endometriosis – Royal College of Obstetricians and Gynecologists – Green-top Guideline n°24 – October 2006

¹³ Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 3.

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants

- ▮ Le cancer du sein engage le pronostic vital.
- ▮ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative).
- ▮ Son rapport efficacité /effets indésirables est moyen.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ La recommandation de l'ESMO 2012¹ situe les progestatifs en traitement palliatif de deuxième ligne ou ultérieurement, chez des femmes ménopausées dont la tumeur est HER2- et HR+. La recommandation NCCN³ 2012 recommande l'hormonothérapie en traitement des cancers récurrents ou métastatiques ER² et/ou PR²⁺ ; elle situe les progestatifs après les anti aromatasés, le tamoxifène ou le torémifène et le fulvestrant chez les femmes ménopausées ; chez les femmes non ménopausées, les progestatifs sont situés après le tamoxifène ou le toremifène, les agonistes du LH-RH et l'ovariectomie chirurgicale ou radiothérapique. Dans l'argumentaire de la recommandation du NICE⁵, les progestatifs sont mentionnés comme des traitements anciens, de troisième ligne d'hormonothérapie des cancers ayant des récepteurs hormonaux après le tamoxifène, les anti aromatasés, l'ovariectomie et le fulvestrant.

Cette spécialité est un traitement de recours.

- ▮ Le cancer du sein représente un fardeau de santé publique majeur. Dans la sous-population des patientes atteintes d'un cancer du sein hormonodépendant et susceptibles de bénéficier de DEPO PRODASONE le fardeau est important.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour la spécialité DEPO PRODASONE.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DEPO PRODASONE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO PRODASONE 500 mg et DEPO PRODASONE 250 mg/5ml est faible dans le traitement hormonal des cancers du sein métastatiques hormonodépendants.

9.1.2 Traitement des adénocarcinomes métastatiques de l'endomètre chez la femme ménopausée

- ▮ Le cancer de l'endomètre engage le pronostic vital.
- ▮ La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique (palliative).
- ▮ Son rapport efficacité /effets indésirables est moyen.
- ▮ Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse.
- ▮ La recommandation de l'ESMO 2011⁶ préconise le traitement hormonal uniquement pour les formes histologiques endométrioïdes des cancers récurrents ou métastatiques. Ce traitement comprend principalement des progestatifs. La recommandation NCCN 2012⁹ recommande le traitement hormonal pour les formes histologiques endométrioïdes et pour les sarcomes du stroma endométrial récurrents ou métastatiques. Ce sont principalement les progestatifs qui sont utilisés. La recommandation de l'INCA-SFOG-CNGOF⁷ précise que l'hormonothérapie peut être indiquée

en situation métastatique lorsque la chimiothérapie n'est pas applicable ou en cas de maladie lentement évolutive avec récepteurs hormonaux positifs. Le traitement repose alors principalement sur l'acétate de médroxyprogestérone par voie orale. Selon la recommandation S2k (German Society for Gynecology and Obstetrics et German Cancer Society) 2009⁸, en cas de récidives ou de métastases, les progestatifs sont recommandés pour les tumeurs PR+ et en cas de métastases asymptomatiques.

Cette spécialité est un traitement de recours.

► Le cancer de l'endomètre représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité pour la spécialité DEPO PRODASONE.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DEPO PRODASONE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO PRODASONE 500 mg est faible dans le traitement des adéno-carcinomes métastatiques de l'endomètre chez la femme ménopausée.

9.1.3 Traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie

► Le cancer de l'endomètre engage le pronostic vital.

► La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Son rapport efficacité /effets indésirables est faible.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► La recommandation de l'ESMO 2011⁶ ne préconise que la chimiothérapie en tant que traitement adjuvant médicamenteux du cancer de l'endomètre. Il y est précisé que les preuves disponibles ne sont pas en faveur de l'utilisation des progestatifs en tant que traitement adjuvant.

Selon la recommandation de l'INCA-SFOG-CNGOF⁷, l'hormonothérapie adjuvante n'est jamais recommandée. La recommandation S2k (German Society for Gynecology and Obstetrics et German Cancer Society) 2009⁸ basée sur une conférence de consensus précise que le traitement adjuvant hormonal de cancer de l'endomètre par progestatifs n'a pas d'effet thérapeutique.

En conséquence, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie.

► Le cancer de l'endomètre représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2009-2013, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques).

Toutefois, compte tenu de l'absence de place dans la stratégie thérapeutique de la spécialité DEPO PRODASONE 250 mg/5ml celle-ci ne présente pas d'intérêt de santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO PRODASONE 250 mg/5ml est insuffisant dans l'indication « Traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie ».

9.1.4 Traitement de l'endométriose

► L'endométriose peut entraîner une dégradation de la qualité de vie.

► La spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

► Son rapport efficacité /effets indésirables est faible.

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

► Compte tenu de l'absence d'avantage en termes d'efficacité et de la moins bonne tolérance des injections intramusculaires retards de médroxyprogestérone¹³ comparativement aux autres traitements disponibles, cette spécialité n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de l'endométriose.

► L'endométriose est une maladie fréquente et pouvant altérer la qualité de vie. Toutefois, les formes relevant d'un traitement progestatif (endométriose en cas d'échec des traitements par analogues de la GnRH) représentent un fardeau de santé publique faible compte tenu du nombre restreint de patientes concernées.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie de la spécialité DEPO PRODASONE.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité DEPO PRODASONE dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DEPO PRODASONE 250 mg/5ml est insuffisant dans l'indication « Endométriose ».

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement dans les indications « Traitement des cancers du sein métastatiques hormonodépendants » et « Traitement des adénocarcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée ». Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone »

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

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon les indications, la posologie et la durée de traitement.

Tableau Comparatif des RCP

DEPO PRODASONE 500 MG, suspension injectable	
RCP en vigueur lors du dernier renouvellement (2003)	RCP du 27 septembre 2012
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Acétate de médroxyprogestérone...centésimale : 15,000 mg unitaire : 500,00 mg Excipients: parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, chlorure de sodium, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, hydroxyde de sodium à 10 pour cent ou acide chlorhydrique à 10 pour cent, eau pour préparations injectables.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Acétate de médroxyprogestérone.....500 mg Pour 3,3 ml de suspension injectable. Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants : • carcinomes du sein; • adéno-carcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée. Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. 4.2. Posologie et mode d'administration -NE PAS INJECTER PAR VOIE INTRA VEINEUSE -agiter le flacon avant emploi -Administrarer par voie intra-musculaire profonde -la posologie varie selon la nature et le stade de la tumeur : •en cas de cancer du sein métastasé : 500 mg par jour en traitement d'attaque 4 semaines, puis 500 mg 2 fois par semaine en traitement d'entretien. •en cas de cancer de l'endomètre : 500 à 1000 mg par semaine	DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Traitement hormonal de certains cancers hormonodépendants : • carcinomes du sein; • adéno-carcinomes de l'endomètre chez la femme ménopausée. Cette hormonothérapie est plus spécialement utilisée lorsqu'apparaissent des métastases au niveau des parties molles et au niveau osseux. Elle est plus spécialement efficace lorsque la tumeur ou ses métastases contiennent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. 4.2. Posologie et mode d'administration <u>Mode d'administration</u> • Ce médicament doit être administré par voie intra-musculaire profonde. • Ne pas injecter par voie intraveineuse. • Bien agiter le flacon avant l'emploi. • Une asepsie rigoureuse doit être observée. <u>Posologie</u> • la posologie varie selon la nature et le stade de la tumeur: - o En cas de cancer du sein métastasé : 500 mg par jour en traitement d'attaque pendant 4 semaines, puis 500 mg 2 fois par semaine en traitement d'entretien. - o En cas de cancer de l'endomètre : 500 à 1000 mg par semaine. <u>Insuffisance hépatique :</u> Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone qui est quasi-exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, serait faiblement métabolisé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). <u>Insuffisance rénale :</u> Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique de

4.3 Contre indications -grossesse -hypertension artérielle sévère -accidents graves thrombo-emboliques -troubles hépatiques sévères -hypersensibilité connue à l'acétate de médroxyprogestérone 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde : -il est conseillé d'arrêter le traitement en cas de survenue de : •troubles oculaires (pertes de la vision, diplopie, lésions vasculaire de la rétine) •d'accidents thrombo-emboliques veineux •céphalées importantes Prudence en cas d'antécédents d'infarctus myocardique ou cérébral, d'hypertension et de diabète Précautions d'emploi : Il est bien entendu qu'un traitement par Dépo- Prodasone 500 ne sera entrepris qu'après avoir effectué un examen gynécologique complet.	l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone étant quasi-exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. 4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, • Accidents ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire), • Accidents ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), • Anomalies sévères des tests hépatiques, atteintes hépatiques sévères, • Hémorragies génitales non diagnostiquées, • Association avec le Millepertuis (voir rubrique 4.5). 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> • En cas d'hémorragies génitales, ne pas prescrire avant d'avoir vérifié l'origine des saignements. • Il est conseillé d'interrompre le traitement et de ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas : de perte de vision soudaine partielle ou complète, d'apparition soudaine d'exophtalmie, de diplopie, ou de migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienne, DEPO PRODASONE ne doit pas être réadministré. • L'acétate de médroxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thrombo-embolies veineuse ou artérielle. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux ou artériel. • Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil durant le traitement. • Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (voir rubrique 4.8). • Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de médroxyprogestérone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (voir rubrique 4.8). • De plus, l'acétate de médroxyprogestérone peut provoquer des symptômes de type
--	---

	cushingoïde. Une suppression de la fonction surrénalienne peut apparaître chez certaines patientes, et les taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol peuvent diminuer (voir rubrique 4.8). • De même les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors d'examens des tissus endocervical ou endométrial. • Une anovulation prolongée, accompagnée d'une aménorrhée peut faire suite à l'administration d'acétate de médroxyprogestérone (voir rubrique 4.8). • Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle pouvant entraîner des réactions allergiques (éventuellement retardées). • Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ». • Les patientes diabétiques doivent être suivies attentivement en raison d'une diminution de la tolérance au glucose parfois observée. <u>Diminution de la densité minérale osseuse</u> Il n'existe pas d'études sur les effets de l'acétate de médroxyprogestérone administré à doses élevées par voie parentérale. Cependant, des études cliniques réalisées sur des femmes en âge de procréer ou des adolescentes, utilisant de l'acétate de médroxyprogestérone en injection retard à des doses de 150 mg tous les 3 mois à des fins contraceptives, ont montré une réduction des taux sériques d'oestrogènes, associée à une diminution significative de la densité minérale osseuse (DMO). La perte osseuse est plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée et peut ne pas être complètement réversible. Après l'arrêt du traitement, une récupération partielle de la DMO par rapport aux valeurs de base a été observée durant les deux premières années, le taux de récupération de la DMO étant d'autant plus lent, que la durée de traitement avait été longue. Par conséquent, les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : maladie métabolique osseuse, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, anorexie mentale, antécédent maternel d'ostéoporose fracturaire ou utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes) doivent être suivies attentivement. <u>Précautions particulières d'emploi</u> • Le traitement par DEPO PRODASONE ne sera entrepris qu'après avoir effectué un examen gynécologique complet. • Durant un traitement prolongé par un progestatif, un examen médical régulier est conseillé. De même, il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes ayant présenté ou présentant une pathologie cardio-vasculaire, un tabagisme, un dysfonctionnement rénal, une épilepsie, des migraines, un diabète, une hypertension artérielle. • Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement.
--	--

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Associations contre-indiquées</u> Millepertuis Diminution des concentrations plasmatiques de l'acétate de médroxyprogestérone, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet. <u>Associations déconseillées</u> Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine); rifabutine; rifampicine; nevirapine et efavirenz. Diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. + Nelfinavir/Ritonavir Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique. <u>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</u> Bosentan Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique. Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des progestatifs administrés en début de grossesse alors que celle-ci n'est pas connue. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risque décrits avec d'anciens progestatifs très androgénomimétiques,	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse. La plupart des études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas d'association entre exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse (lorsqu'elle est utilisée aux doses préconisées dans les indications gynécologiques) et effet malformatif (incluant un effet sur la différenciation sexuelle du fœtus). En conséquence, la découverte d'une grossesse sous médroxyprogestérone ne justifie pas l'interruption de la grossesse.

n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents nettement moins voire pas du tout androgénomimétiques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité). 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines 4.8. Effets indésirables -Ont parfois été signalés en début de traitement des céphalées, des nausées et des vomissements. -Bien que l'acétate de médroxyprogestérone soit dépourvu d'effet oestrogénique, quelques rares incidents d'ordre thrombo-embolique ont été observés. -Une prise de poids avec faciès cushingoïde dans 5 pour cent des cas. -Il existe un risque d'abcès de la fesse -Si la femme est en période d'activité génitale, le traitement par la DEPO-PRODASONE 500mg entraine fréquemment une aménorrhée ou des métrorragies ; ces dernières cessent rapidement si le traitement est prolongé. -On a signalé un risque d'ictère cholestatique avec prurit, une diminution de la tolérance glucidique avec hyperinsulinisme et une freination de la sécrétion hypophysaire d'ACTH. 4.9 Surdosage	Allaitement La médroxyprogestérone passe dans le lait. Il n'y a pas de donnée clinique pour l'acétate de médroxyprogestérone prescrit à posologies oncologiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé par prudence dans ce contexte. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 4.8. Effets indésirables Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous : Voir le tableau complet dans le RCP. Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas d'ostéoporose incluant des fractures ostéoporotiques ont été rapportés. 4.9. Surdosage En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, spécialement adapté à la thérapeutique au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein. Cette action antinéoplasique pourrait être reliée à l'effet de DEPO PRODASONE 500 mg sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, les récepteurs d'estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire. Comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est responsable d'un décalage thermique. Aux doses utilisées en cancérologie, une activité corticoïde peut être observée.	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Groupe pharmacothérapeutique : Progestatifs Code ATC : L02AB02 L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, spécialement adapté à la thérapeutique au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein. Cette action antinéoplasique pourrait être reliée à l'effet de DEPO PRODASONE sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, les récepteurs d'estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire.

	Comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est responsable d'un décalage thermique. Aux doses utilisées en cancérologie, une activité corticoïde peut être observée. 5.2. Propriétés pharmacocinétiques Non renseigné 5.3. Données de sécurité préclinique Non renseigné
DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Incompatibilités 6.2. Durée de conservation 3 ans. 6.3. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. 6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon en verre de type I de 5 ml fermé par un bouchon en caoutchouc (chlorure de butyle) serti d'une capsule métallique. 6.5. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, chlorure de sodium, polyéthylène glycol 3350, polysorbate 80, hydroxyde de sodium à 10 pour cent ou acide chlorhydrique à 10 pour cent, eau pour préparations injectables. 6.2. Incompatibilités En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. 6.3. Durée de conservation 5 ans. Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25°C . 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon (verre incolore de type I) de 5 ml avec bouchon (chlorobutyle) rempli à 3,3 ml. Boîte de 1. 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.

7 PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMISTRATIVE 316683.0 : 1 flacon (verre) de 5 ml 8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I 9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier 78 280 GUYANCOURT	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE PFIZER HOLDING FRANCE 23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE 75014 PARIS 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 326 143-9 ou 34009 326 143 9 4 : un flacon (verre) 554 4213 ou 34009 554 421 3 4 : 25 flacons (verre) 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION AMM initiale du 10 décembre 1982 (renouvelée le 10 décembre 2007), 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 27 septembre 2012. 11. DOSIMETRIE Sans objet. 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I
---	---

DEPO PRODASONE 250 mg/5ml, suspension injectable																			
RCP en vigueur lors du dernier renouvellement (2003)	RCP du 27 septembre 2012																		
1 DENOMINATION DEPO-PRODASONE 250 mg/5ml , suspension injectable	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT DEPO-PRODASONE 250 mg/5 ml, suspension injectable																		
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE <table> <tr> <td>Acétate de médroxyprogestérone</td><td>250mg</td></tr> <tr> <td>Paraoxybenzoate de méthyle (E218)</td><td>6,76mg</td></tr> <tr> <td>Paraoxybenzoate de propyle (E216)</td><td>0.72mg</td></tr> <tr> <td>Macrogol 4000</td><td>150.00mg</td></tr> <tr> <td>Chlorure de sodium</td><td>45.00mg</td></tr> <tr> <td>Polysorbate 80</td><td>10.0mg</td></tr> <tr> <td>Eau pour préparation injectables Q.S.P</td><td>5ml</td></tr> <tr> <td>Pour une ampoule de 5 ml</td><td></td></tr> </table>	Acétate de médroxyprogestérone	250mg	Paraoxybenzoate de méthyle (E218)	6,76mg	Paraoxybenzoate de propyle (E216)	0.72mg	Macrogol 4000	150.00mg	Chlorure de sodium	45.00mg	Polysorbate 80	10.0mg	Eau pour préparation injectables Q.S.P	5ml	Pour une ampoule de 5 ml		2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE <table> <tr> <td>Acétate de médroxyprogestérone</td><td>250,00 mg</td></tr> </table> Pour 5 ml de suspension injectable Excipients à effet notoire : parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Acétate de médroxyprogestérone	250,00 mg
Acétate de médroxyprogestérone	250mg																		
Paraoxybenzoate de méthyle (E218)	6,76mg																		
Paraoxybenzoate de propyle (E216)	0.72mg																		
Macrogol 4000	150.00mg																		
Chlorure de sodium	45.00mg																		
Polysorbate 80	10.0mg																		
Eau pour préparation injectables Q.S.P	5ml																		
Pour une ampoule de 5 ml																			
Acétate de médroxyprogestérone	250,00 mg																		
4.2. Posologie et mode d'administration Voie intramusculaire. -traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants : 500 à 1000mg par semaine. -traitement des cancers de l'endomètre après chirurgie : 500 à 1000mg par	4.2. Posologie et mode d'administration Mode d'administration Ce médicament doit être injecté par voie intra-musculaire profonde. Ne pas injecter par voie intraveineuse. Bien agiter le flacon avant l'emploi. Une asepsie rigoureuse doit être observée.																		

semaine, -endométriose : 150 à 250 mg par mois	<u>Posologie</u> traitement des cancers du sein métastatiques hormono-dépendants : 500 à 1000 mg par semaine, traitement des cancers de l'endomètre après <u>chirurgie</u> : 500 à 1000 mg par semaine, <u>endométriose</u> : 150 à 250 mg par mois. <u>Insuffisance hépatique :</u> Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone qui est quasi-exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, serait faiblement métabolisé chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 - contre-indications). <u>Insuffisance rénale :</u> Aucune étude clinique n'a évalué l'impact d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique de l'acétate de médroxyprogestérone. Cependant, l'acétate de médroxyprogestérone étant quasi-exclusivement éliminé par métabolisme hépatique, aucun ajustement posologique ne devrait être nécessaire chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale.
4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : - Accidents ou antécédents d'accidents thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire), - Accidents ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), -Altérations graves de la fonction hépatique, -Hémorragies génitales non diagnostiquées, -Hypersensibilité à l'un des composants. Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement et en association avec (cf Chapitre interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) les inducteurs enzymatiques : -les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone) -les barbituriques -la griséofulvine, -la rifampicine, -la rifabutine	4.3. Contre-indications Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes : • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients, • Accidents ou antécédents d'accidents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire), • Accidents ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), • Anomalies sévères des tests hépatiques, atteintes hépatiques sévères, • Hémorragies génitales non diagnostiquées, • Association avec le Millepertuis (voir rubrique 4.5).
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - En cas d'hémorragies génitales, ne pas prescrire avant d'avoir vérifié l'origine des saignements.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde spéciales</u> • En cas d'hémorragies génitales, ne pas prescrire avant d'avoir vérifié l'origine des saignements.

-Durant un traitement prolongé par un progestatif, un examen médical régulier est conseillé. De même, il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes, ayant présenté ou présentant une pathologie cardio-vasculaires, un tabagisme, un dysfonctionnement rénal, une épilepsie, des migraines, un diabète, une hypertension artérielle. Il est conseillé d'interrompre le traitement en cas de : -troubles oculaires, tels que perte de la vision, diplopie, lésions vasculaires de la rétine, d'accidents thromboemboliques veineux. -de céphalées importantes.	• Il est conseillé d'interrompre le traitement et de ne pas réadministrer le produit tant que des examens complémentaires n'ont pas été effectués en cas : de perte de vision soudaine partielle ou complète, d'apparition soudaine d'exophtalmie, de diplopie, ou de migraines. Si l'examen révèle un œdème papillaire ou des lésions vasculaires rétinienues, DEPO-PRODASONE ne doit pas être réadministré. • L'acétate de médorxyprogestérone est contre-indiqué chez toute patiente présentant des antécédents de thrombo-embolies veineuse ou artérielle. Le traitement doit être interrompu en cas de survenue d'un accident thrombo-embolique veineux ou artériel. • Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil durant le traitement. • Il convient de prendre en compte le fait que ce produit peut dans certains cas provoquer une rétention hydrique (voir rubrique 4.8). • Certains marqueurs biologiques de l'activité endocrinienne peuvent être diminués lors de l'administration d'acétate de médorxyprogestérone : stéroïdes plasmatiques et urinaires, gonadotrophines plasmatiques et urinaires, protéines de liaison aux hormones sexuelles (voir rubrique 4.8). • De plus, l'acétate de médorxyprogestérone peut provoquer des symptômes de type cushingoïde. Une suppression de la fonction surrénalienne peut apparaître chez certaines patientes, et les taux sanguins en ACTH et en hydrocortisol peuvent diminuer (voir rubrique 4.8). • De même les cliniciens doivent être informés de la prise de ce produit lors d'examens des tissus endocervical ou endométrial. • Une anovulation prolongée, accompagnée d'une aménorrhée peut faire suite à l'administration d'acétate de médorxyprogestérone (voir rubrique 4.8). • Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). • Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ». • Les patientes diabétiques doivent être suivies attentivement en raison d'une diminution de la tolérance au glucose parfois observée. <u>Diminution de la densité minérale osseuse</u> Il n'existe pas d'études sur les effets de l'acétate de médorxyprogestérone administré à doses élevées par voie parentérale. Cependant, des études cliniques réalisées sur des femmes en âge de procréer ou des adolescentes, utilisant de l'acétate de médorxyprogestérone en injection retard à des doses de 150 mg tous les 3 mois à des fins contraceptives, ont montré une réduction des taux sériques d'œstrogènes, associée à une diminution significative de la densité minérale osseuse (DMO). La perte osseuse est plus importante lorsque la durée d'utilisation est prolongée et peut ne pas être complètement réversible. Après l'arrêt du traitement, une récupération partielle de la DMO par
---	--

	rapport aux valeurs de base a été observée durant les deux premières années, le taux de récupération de la DMO étant d'autant plus lent, que la durée de traitement avait été longue. Par conséquent, les patientes présentant des facteurs de risque d'ostéoporose (par exemple : maladie métabolique osseuse, consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, anorexie mentale, antécédent maternel d'ostéoporose fracturaire ou utilisation chronique de médicaments pouvant réduire la masse osseuse tels que les anticonvulsivants ou les corticostéroïdes) doivent être suivies attentivement. <u>Précautions particulières d'emploi</u> • Le traitement par DEPO-PRODASONE ne sera entrepris qu'après avoir effectué un examen gynécologique complet. • Durant un traitement prolongé par un progestatif, un examen médical régulier est conseillé. De même, il est conseillé de surveiller plus particulièrement les patientes, ayant présenté ou présentant une pathologie cardio-vasculaire, un tabagisme, un dysfonctionnement rénal, une épilepsie, des migraines, un diabète, une hypertension artérielle. • Des ménométrorragies peuvent être observées chez certaines patientes (voir rubrique 4.8). Celles-ci peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménométrorragies importantes, des explorations et un traitement adapté devront être entrepris. Les patientes présentant des antécédents de dépression doivent être surveillées étroitement.
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations déconseillées : Inducteurs enzymatiques : Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine); rifabutine; rifampicine; griséofulvine, barbituriques. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi Antidiabétique (insuline, metformine, sulfamides, hypoglycémiants). Effet diabétogène des progestatifs macrodosés. Prévenir la patiente et renforcer l'autosurveillance glycémique et urinaire. Adapter éventuellement la posologie de l'antidiabétique pendant le traitement par le progestatif et après son arrêt.	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Associations contre-indiquées + Millepertuis Diminution des concentrations plasmatiques de l'acétate de médroxyprogestérone, en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet. Associations déconseillées + Inducteurs enzymatiques Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine); rifabutine; rifampicine; névirapine et efavirenz. Diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique par l'inducteur. + Nelfinavir/Ritonavir Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique. Associations faisant l'objet de précautions d'emploi + Bosentan Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de

	son métabolisme hépatique. + Griséofulvine Risque de diminution de l'efficacité de l'acétate de médroxyprogestérone par augmentation de son métabolisme hépatique.
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif (urogénital ou autre) des progestatifs administrés au début de la grossesse alors que celle-ci n'est pas connue. Les risques portant sur la différenciation sexuelle du fœtus (en particulier féminin), risques décrits avec d'ancien progestatifs très androgénomimétiques, n'ont pas lieu d'être extrapolés aux progestatifs récents, nettement moins androgéniques (comme celui qui est utilisé dans cette spécialité). <u>Allaitement</u> La prise de ce médicament est déconseillée pendant l'allaitement, en raison du passage de l'acétate de médroxyprogestérone dans le lait maternel.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Il n'y a pas d'indication à utiliser l'acétate de médroxyprogestérone au cours de la grossesse. La plupart des études épidémiologiques récentes ne retrouvent pas d'association entre exposition à l'acétate de médroxyprogestérone pendant la grossesse (lorsqu'elle est utilisée aux doses préconisées dans les indications gynécologiques) et effet malformatif (incluant un effet sur la différenciation sexuelle du fœtus). En conséquence, la découverte d'une grossesse sous médroxyprogestérone ne justifie pas l'interruption de la grossesse. <u>Allaitement</u> La médroxyprogestérone passe dans le lait. Il n'y a pas de donnée clinique pour l'acétate de médroxyprogestérone prescrit à posologies oncologiques. En conséquence, l'allaitement est déconseillé par prudence dans ce contexte.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Les effets de l'acétate de médroxyprogestérone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.
4.8. Effets indésirables Trouble du cycle : aménorrhée, ménométrorragies. Ces ménométrorragies peuvent être dues soit à une atrophie endométriale dans les semaines suivant l'injection, soit parfois à une hyperplasie endométriale à distance de l'injection. En cas de ménométrorragies importantes, des explorations et un traitement adapté devront être entrepris. - Nausées, ou autres troubles gastro-intestinaux, ictère cholestatique. - Eruptions, prurit, acné, séborrhée, augmentation de pilosité, chloasma. - Œdème, réduction de la tolérance au glucose, prise de poids, modification de la libido, majoration des symptômes fonctionnels en rapport avec une insuffisance veineuse des membres inférieurs, modifications mammaires.	4.8. Effets indésirables Les effets indésirables rapportés sont présentés dans le tableau ci-dessous : Cf le tableau dans le RCP complet joint en annexe Au cours de la surveillance post-commercialisation, de rares cas d'ostéoporose incluant des fractures ostéoporotiques ont été rapportés.
4.9. Surdosage	4.9. Surdosage En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Progestatifs G : Système Génito-urinaire et hormones sexuelles	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Groupe pharmacothérapeutique : Progestatifs

L : Anticancéreux et immunosuppresseurs Le médroxyprogestérone (acétate) est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 170 H progestérone.	Codes ATC : L02AB02 / G03AC06 <i>L'acétate de médroxyprogestérone est un progestatif retard de synthèse dérivé de la 17-hydroxyprogestérone, spécialement adapté à la thérapeutique au long cours de certains cancers de l'endomètre et du sein.</i> Cette action antinéoplasique pourrait être reliée à l'effet de DEPO-PRODASONE sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique, les récepteurs d'estrogènes et le métabolisme des stéroïdes au niveau tissulaire. Comme la progestérone, l'acétate de médroxyprogestérone est responsable d'un décalage thermique. Aux doses utilisées en cancérologie, une activité corticotrope peut être observée.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Incompatibilités 6.2. Durée de conservation 3 ans. 6.3. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. 6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon en verre de type I de 5 ml fermé par un bouchon en caoutchouc (chlorure de butyle) serti d'une capsule métallique. 6.5. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), macrogol 4000, chlorure de sodium, polysorbate 80, eau pour préparations injectables. 6.2. Incompatibilités En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. 6.3. Durée de conservation 3 ans. Après ouverture : le produit doit être utilisé immédiatement. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon (verre incolore de type I) de 5 ml avec un bouchon rempli à 5 ml. Boîte de 1. 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.
7 PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMISTRATIVE 316683.0 : 1 flacon (verre) de 5 ml	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE PFIZER HOLDING FRANCE 23-25 AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE 75014 PARIS
8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I 9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE PHARMACIA SAS 1 rue Antoine Lavoisier 78 280 GUYANCOURT	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE 316 683.0 ou 34009 316 683 05 1 : 1 flacon (verre) de 5 ml 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION AMM initiale du 05 décembre 1997 (renouvelée le 5 décembre 2007) 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 27 septembre 2012 11. DOSIMETRIE 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE Liste I