

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 mai 2017

leuproréline

LEPTOPROL 5 mg, implant en seringue pré-remplie

B/1 (CIP : 34009 300 200 05)

Laboratoire SANDOZ

Code ATC	L02AE02 (analogues de la GnRH)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« LEPTOPROL est un traitement à visée palliative indiqué chez les patients atteints de cancer avancé de la prostate hormonosensible »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 6 octobre 2015 LEPTOPROL fait l'objet d'un PGR européen (cf. section 08.2).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament hybride ¹	
Classification ATC	2016 L L02 L02A L02AE L02AE02	Antinéoplasiques et immunomodulateurs Thérapeutique endocrine Hormones et apparentés Analogues de la GnRH leuproréline

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité LEPTOPROL 5 mg (leuproréline) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

LEPTOPROL 5 mg, implant en seringue pré-remplie est un médicament dont l'AMM est basée sur un dossier de type hybride¹ et dont le médicament de référence est ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée. Il s'agit d'une nouvelle forme galénique, sous forme d'un implant sous-cutané biodégradable conditionné dans une seringue pré-remplie s'administrant tous les 3 mois, sans nécessité de reconstitution préalable avant injection.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« LEPTOPROL est un traitement à visée palliative indiqué chez les patients atteints de cancer avancé de la prostate hormonosensible. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

L'indication du traitement doit être établie et le suivi du traitement à long terme doit être réalisé par des médecins expérimentés dans le traitement des cancers.

La dose recommandée est une dose unique de 5 mg de LEPTOPROL une fois tous les 3 mois. Si, dans des cas exceptionnels, l'administration est reportée dans la limite de 4 semaines, l'effet thérapeutique ne devrait pas être altéré chez la majorité des patients.

Populations particulières

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou chez les personnes âgées.

¹ Il s'agit d'un type de médicament dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence. Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE

Population pédiatrique

LEPTOPROL est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Un implant est injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure. Avant l'injection, un anesthésique local peut être administré.

Il est recommandé d'initier une thérapie anti-androgénique adjuvante environ 5 jours avant de débiter LEPTOPROL. »

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

S'agissant d'un médicament dont l'AMM est basée sur un dossier de type hybride¹, l'efficacité et la tolérance de LEPTOPROL dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé s'appuient sur les données bibliographiques disponibles pour ENANTONE LP.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni des études spécifiques à LEPTOPROL :

- Une étude de phase III (étude 2001-33-IMP-8), randomisée, en ouvert, ayant comparé l'efficacité et la tolérance de LEPTOPROL *versus* ENANTONE LP 11,25 mg (leuproréline en microsphères injectables) après administration d'une dose unique ;
- Deux études de phase III, non comparatives, ouvertes, l'une ayant évalué l'efficacité de LEPTOPROL après administration d'une dose unique (étude n°2001-34-IMP-9), l'autre après administration de deux doses espacées de 12 semaines (étude n°2003-65-IMP-12) ;
- Deux études observationnelles (étude Hexal NIS et Sandoz NIS), non comparatives, multicentriques, ayant évalué l'efficacité et/ou la tolérance de LEPTOPROL. Compte tenu de la faiblesse méthodologique de l'étude Hexal NIS, seules les données de tolérance seront détaillées dans l'avis ;
- Deux études de phase I ayant évalué le taux de castration chimique (taux de testostérone $\leq 0,5$ ng/mL) chez des volontaires sains (études n°99-66-IMP-5 et n°2001-01-IMP-7), qui ne seront pas retenues dans cet avis ;
- Une étude de phase III, non comparative, ouverte, multicentrique, ayant évalué l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de LEPTOPROL après administration de deux doses espacées chacune de 16 semaines chez des patients atteints d'un cancer de la prostate à un stade avancé (étude n°2003-66-IMP-13). S'agissant d'un schéma d'administration non validé dans le RCP de LEPTOPROL, cette étude ne sera pas détaillée dans l'avis.

05.1 Efficacité

5.1.1 Efficacité *versus* ENANTONE LP 11,25 mg (2001-33-IMP-8)

► Méthodologie

Type d'étude	Etude de phase III, descriptive, randomisée, en ouvert, multicentrique, contrôlée <i>versus</i> ENANTONE LP 11,25 mg, en dose unique.
Date et lieux de l'étude	Cette étude a été réalisée dans 7 centres en Bulgarie entre octobre 2001 et janvier 2003.
Objectifs de l'étude	Comparer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'efficacité et la tolérance d'une administration unique de leuproréline sous la forme d'implant injectable en sous cutané (LEPTOPROL) par rapport à la forme en microsphères injectables (ENANTONE LP) chez des patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés entre 18 et 85 ans, - Patients atteints d'un cancer de la prostate avancé (T3-4N0M0, T1-4N1M0, T1-4N0-1M1) confirmé par histologie, d'un adénocarcinome de la prostate nouvellement diagnostiqué ou patients présentant une récurrence d'un adénocarcinome de la prostate suivant une prostatectomie et/ou un traitement par radiothérapie et/ou curiethérapie, - Espérance de vie > 12 mois, - Taux de testostérone au lever $\geq 2,3$ ng/mL, - Score entre 0 et 2 sur l'échelle ECOG².
Principaux critères de non-inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Avoir reçu un traitement hormonal pour le cancer de la prostate, - Avoir reçu une chimiothérapie antérieure, une immunothérapie, une thérapie génique ou une thérapie immunomodulatrice, - Avoir subi une orchidectomie ou des thérapies affectant l'axe hypothalamo-hypophysaire, - Présence de risque d'obstruction urétrale et/ou de compression médullaire, - Avoir une défaillance hépatique, rénale ou des troubles de la coagulation préexistants, - Présence d'autres formes de cancer (à l'exception des cancers de la peau de type squameux ou basocellulaire), - Présence de troubles primaires du système nerveux central et/ou des métastases cérébrales, - Antécédents connus de cancer de la prostate hormono-résistant.
Critères de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients avec un taux de testostérone sérique inférieure ou égale au seuil de castration chimique (testostéronémie $\leq 0,5$ ng/mL) à la 8^{ème} semaine pour deux dosages successifs ; - Proportion de patients ayant maintenu une castration chimique à 12 semaines.
Parmi les critères secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Délai d'obtention et durée de la castration chimique, - Taux de testostérone à la semaine 4, 8, 12 et 16, - Variation du taux de PSA et de la phosphatase acide prostatique (PAP), - Evaluation par les patients sur l'échelle ECOG, - Evaluation de l'efficacité par l'investigateur et le patient selon une échelle à 4 points (très bien, bien, indifférent, mauvaise, très mauvaise).
Groupes de traitement	Les patients étaient randomisés soit dans le groupe traité par LEPTOPROL soit dans le groupe traité par ENANTONE LP selon un ratio 1 : 1. Tous les patients ont reçu une dose unique de leuproréline par voie sous-cutanée, prévue pour obtenir une réduction de testostérone pendant une durée minimum de 3 mois. L'étude était considérée comme terminée lorsque les patients avaient un taux de testostérone > 1 ng/mL à 2 reprises.
Populations d'analyse	<p>Population d'efficacité : patients ayant reçu le traitement, à l'exception de ceux non naïfs de traitement pour le cancer de la prostate. Cette population comprend les patients recevant de la radiothérapie pour des métastases osseuses.</p> <p>Population per protocol (PP) : patients analysés ayant respecté le protocole et ayant toutes les données disponibles.</p> <p>Population de tolérance : patients ayant reçu le traitement.</p>

² Echelle ECOG allant de 0 à 4 :

0 = activité normale sans restriction ;

1 = restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger ;

2 = ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps ;

3 = capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise ;

4 = complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

Nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires à inclure a été estimé à 50 (25 par groupe) pour évaluer l'efficacité de LEPTOPROL et ENANTONE LP en termes de suppression de la testostérone. Au moins 56 patients étaient nécessaires pour prendre en compte un taux d'abandon de 10%.
Analyse statistique	Analyses descriptives. Aucun test statistique n'a été réalisé pour comparer les deux groupes de traitement sur le critère de jugement principal.

► Résultats

Populations analysées

Parmi les 61 patients randomisés dans l'étude, 59 ont été inclus dans la population d'efficacité : 31 patients dans le groupe LEPTOPROL et 28 dans le groupe ENANTONE LP. La population PP a porté sur 55 patients (29 dans le groupe LEPTOPROL et 26 dans le groupe ENANTONE LP). Deux patients traités par LEPTOPROL ont été exclus de la population d'efficacité, l'un en raison de l'échec d'administration de l'implant, l'autre en raison de la co-administration d'un médicament non autorisé (flutamide).

Caractéristiques des patients

L'âge moyen était de $71 \pm 6,16$ ans et l'IMC moyen de $25,7 \pm 3,43$ kg/m². La majorité des patients (52%) présentait un cancer de la prostate de grade T3-N0-M0 selon la classification TNM. Le taux médian de PSA était de 40,1 ng/mL (0,4 à 1505,3) dans le groupe LEPTOPROL et de 20,6 ng/mL (0,1 à 593,6) et dans le groupe ENANTONE LP. A l'instauration du traitement, l'état général était conservé chez la majorité des patients, avec un score nul sur l'échelle ECOG chez 73% des patients. Quatre patients du groupe ENANTONE LP présentaient des douleurs osseuses d'intensité modérées à sévères et aucun dans le groupe LEPTOPROL.

Tableau 1. Etude 2001-33-IMP-8 - Caractéristiques des patients

	LEPTOPROL N=31	ENANTONE LP N=28
Grade de la tumeur, n (%)		
- Stade T3-N0-M0	18 (58,1%)	13 (46,4%)
- Stade T4-N0-M0	1 (3,2%)	2 (7,1%)
- Stade T ₁₋₄ -N+ et/ou T ₁₋₄ -M+	5 (16,1%)	7 (25,0%)
- Stade T ₁₋₄ -NX et/ou T ₁₋₄ -MX	7 (22,6%)	6 (21,4%)
Taux moyen de testostérone en ng/mL \pm écart type	4,6 \pm 1,9	4,4 \pm 1,3
Taux médian de PSA , en ng/mL (min-max)	40,1 (0,4 - 1505,3)	20,6 (0,1 - 593,6)
Taux médian de PAP , en ng/mL (min-max)	3,50 (0,4 - 74,2)	2,85 (0,4 - 100,0)
Echelle ECOG, n (%)		
0	24 (77,4%)	19 (67,9%)
1	5 (16,1%)	6 (21,4%)
2	2 (6,5%)	3 (10,7%)

Critères de jugement principal (population d'efficacité)

La proportion de patients ayant atteint le seuil de castration chimique à la 8^{ème} semaine a été de 94% (n=29 ; [81,1 ; 100]) dans le groupe LEPTOPROL et de 79% (n=22 ; [62,0 ; 100]) dans le groupe ENANTONE LP. Ces taux ont été respectivement de 90% (n=28 ; [76,9 ; 100]) et 75% (n=21 ; [58,1 ; 100]) à la semaine 12. Ces résultats ont été similaires dans la population PP.

Critères de jugements secondaires d'efficacité

Délai et durée de la castration chimique

Le délai médian pour l'obtention d'une castration chimique a été de 3,1 semaines (2 à 5) dans le groupe LEPTOPROL et de 3,2 semaines (2 à 12) dans le groupe ENANTONE LP. La durée médiane de la castration chimique a été de 18 semaines (7 à 25) dans le groupe LEPTOPROL et de 19 semaines (4,3 à 26) dans le groupe ENANTONE LP.

Variation des critères biologiques

Au cours des 12 semaines de traitement, le taux médian de testostérone a été de 0,30 ng/mL dans le groupe LEPTOPROL, allant de 0,1 à 0,8 ng/mL selon les semaines. Ce taux a varié de 0,40 ng/mL à la 4^{ème} semaine (0,1 à 2,4) à 0,20 ng/mL à la 12^{ème} semaine (0,1 à 0,5) dans le groupe ENANTONE LP.

A la 12^{ème} semaine, le taux médian de phosphatases acides prostatiques (PAP) a été de 1,4 ng/mL (0,2 à 22,1) dans le groupe LEPTOPROL et de 1,1 ng/mL (0,07 à 100,0) dans le groupe ENANTONE LP. Les taux de PSA ont respectivement été de 1,7 ng/mL (0,04 à 48,0) et de 2,35 ng/mL (0,04 à 72,2).

Evaluation de l'efficacité selon les investigateurs et les patients

L'efficacité du traitement par LEPTOPROL a été jugée bonne ou très bonne par 96,5% des investigateurs et celle d'ENANTONE LP par 92% des investigateurs. Elle a été jugée bonne ou très bonne par 96,5% des patients du groupe LEPTOPROL et par 88% des patients du groupe ENANTONE LP.

Résultats de l'ECOG

Dans le groupe LEPTOPROL, 23 patients ont rapporté un score nul sur l'échelle ECOG à la semaine 12, 4 patients un score de 1 et 1 patients un score de 2.

Dans le groupe ENANTONE LP, 17 patients ont rapporté un score nul et 5 patients un score de 1 et aucun patient n'a rapporté un score de 2.

5.1.2 Etudes non comparatives 2001-34-IMP-9 et 2003-65-IMP-12

► Méthodologie

Il s'agit de deux études de phase III, non comparatives, en ouvert, multicentriques avec l'administration, pour l'une d'une injection unique de leuproréline en implant sous-cutané et pour l'autre de deux injections espacées de 3 mois chez des patients atteints de cancer de la prostate à un stade avancé.

Les critères d'inclusion et les populations d'analyse étaient identiques à ceux de l'étude 2001-33-IMP-8.

Le critère de jugement principal était la proportion de patients présentant une castration chimique (taux de testostérone \leq 0,5 ng/mL) après au moins 2 dosages consécutifs au cours des 8 semaines suivant l'injection et l'ayant maintenu jusqu'à la semaine 12 (étude 2001-34-IMP-9) ou la semaine 24 (étude 2003-65-IMP-12). Parmi les critères secondaires de jugement, le taux de PSA et de PAP étaient évalués.

En l'absence de bras comparateur, les résultats ont uniquement fait l'objet d'analyses descriptives (moyenne, médiane et intervalle de confiance à 95%).

► Résultats

Etude 2001-34-IMP-9

La population d'efficacité a porté sur les 32 patients ayant reçu une dose de leuproréline pour une durée de 3 mois. L'âge moyen était de 72 ± 6.4 ans. A l'instauration du traitement, le taux médian de PSA était de 15,05 ng/mL (1,2 à 904,6) et le taux médian de PAP de 2,30 ng/mL (0,20 à 30,4). La majorité des patients (50%) était à un stade T3-N0M0, 6% à un stade ganglionnaire et/ou métastatique (N+ ou M+) et 44% à un stade T₃₋₄-NX et/ou MX.

La proportion de patients ayant atteint une castration chimique a été de 97% (n=31) à la 8^{ème} semaine et de 91% (n=29) à la 12^{ème} semaine.

Après 3 mois de traitement, le taux médian de PAP a été de 1,0 ng/mL (0,2 à 3,4) et le taux médian de PSA de 0,9 ng/mL (0,04 à 60,4).

Etude 2003-65-IMP-12

Un total de 18 patients a été inclus dans la population d'efficacité. Parmi eux, 16 ont reçu les deux doses de leuproréline, espacées d'un intervalle de 12 semaines. L'âge médian était de 71 ans (54 à 79). La majorité des patients (67%) était à un stade T3-N0M0, 6% était à un stade T4-N0M0 et 28% à un stade ganglionnaire et/ou métastatique (N+ ou M+). À l'instauration du traitement, le taux médian de PSA était de 95,20 ng/mL (0,1 à 5567,6) et le taux médian de PAP de 10,70 ng/mL (0,91 à >100,0).

La proportion de patients ayant atteint une castration chimique a été de 94% (n=17) à la 8^{ème} semaine et de 78% (n=14) à la 24^{ème} semaine.

Après 6 mois de traitement, le taux médian de PAP a été de 1,5 ng/mL (0,7 à 9,1) et le taux de PSA médian était de 2,0 ng/mL (0,2 à 88,9).

05.2 Tolérance

5.2.1 Données issues des études cliniques

► Etude 2001-33-IMP-8 versus ENANTONE LP 11,25 mg

Soixante patients ont été inclus dans la population de tolérance. Un total de 44 événements indésirables (EI) chez 24 patients (40%) a été rapporté durant l'étude : 22 sous LEPTOPROL et 22 sous ENANTONE LP. La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée ; 6% des patients traités par LEPTOPROL et 14% des patients traités par ENANTONE LP ont eu un EI d'intensité sévère.

Trois décès suite à un EI grave ont été rapportés : un dans le groupe LEPTOPROL (anévrisme) et deux dans le groupe ENANTONE LP (pneumonie et métastases osseuses). Ils ont été considérés comme non liés au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés sous LEPTOPROL ont été résumés dans le tableau 2 ci-dessous. Des réactions au site d'injection ont été rapportées uniquement dans le groupe ENANTONE LP. Ces réactions de faible intensité ont été jugées liées au traitement.

Quatre patients (deux dans chaque groupe de traitement) ont reçu un traitement anti-androgène suite à un effet « flare up ».

Tableau 2. Evénements indésirables avec une incidence ≥ 2 patients (population de tolérance)

Evénements indésirables	LEPTOPROL	ENANTONE LP
	N=32 n (%)	N=28 n (%)
Bouffées de chaleur	2 (6,0)	1 (4,0)
Métastases osseuses	1 (3,0)	2 (7,0)
Dysurie	1 (3,0)	2 (7,0)
Perturbation du sommeil	2 (6,0)	0 (0,0)
Fièvre	2 (6,0)	0 (0,0)
Nycturie	0 (0,0)	2 (7,0)
Réaction au site d'injection	0 (0,0)	2 (7,0)

► Etude 2001-34-IMP-9 et 2003-65-IMP-12

La population de tolérance a porté sur 50 patients : 32 de l'étude 2001-34-IMP-9 et 18 de l'étude 2003-65-IMP-12. Un total de 71 EI a été rapporté chez 23 patients (46%) : 18 patients (36%) de l'étude 2001-34-IMP-9 et 5 patients (10%) de l'étude 2003-65-IMP-12.

La majorité des EI rapportés sous traitement ont été d'intensité légère à modérée.

Dans l'étude 2001-34-IMP-9, les EI les plus fréquemment rapportés sous LEPTOPROL ont été : bouffées de chaleur (n=14), toux (n=4), infections des voies respiratoires supérieures (n=4) et hypertension (n=3). Un patient a signalé une réaction au site d'injection.

Dans l'étude 2003-65-IMP-12, aucun EI n'a été retrouvé chez plus de un patient et aucune réaction au site d'injection n'a été rapportée.

Trois décès ont été rapportés durant ces deux études (thrombose, insuffisance cardiaque et insuffisance respiratoire). Ces événements indésirables n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

► Etudes observationnelles

Etude HEXAL NIS³

Il s'agit d'une étude observationnelle, non comparative, multicentrique, réalisée en Allemagne qui a évalué l'efficacité et la tolérance de la leuproréline chez 818 patients atteints du cancer de la prostate à un stade avancé et prétraités par un agoniste de la GnRH documenté. Les patients étaient traités par 3 doses de leuproréline sous forme d'implant SC soit tous les mois soit tous les 3 mois. Seuls les résultats concernant le schéma d'administration tous les 3 mois (schéma conforme au RCP de LEPTOPROL) seront décrits dans cet avis.

Dans cette étude, l'âge moyen était de $75,2 \pm 6,7$ ans et la durée moyenne de traitement était de $20,6 \pm 8,6$ semaines. Parmi les 818 patients avec des données disponibles sur leur stade de la maladie, 41% présentait un cancer localement avancé (11,7% de stade T3 et 29,3% étaient à un stade T4) et 11,6% étaient à un stade I/II sans précision de l'atteinte ganglionnaire ou de métastase (N+ ou M+). Près de 67% des patients étaient prétraités par agoniste de la GnRH, avec une majorité (57%) sous leuproréline (toutes spécialités incluses).

Parmi les 533 patients ayant reçu de la leuproréline sous forme d'implant SC avec une administration tous les 3 mois, 24 patients (4,5%) ont rapporté 31 effets indésirables. Près de 90% de ces EI ont été considérés comme liés au traitement. La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée ; 29% ont été d'intensité sévère.

Des douleurs au site d'injection ont été rapportées chez 19 patients (4%) et ont été considérés comme liés au traitement. Aucune autre EI n'a été retrouvée chez plus d'un patient.

Trois EI graves ont été rapportés au cours de l'étude et ont conduit au décès du patient (insuffisance cardiaque, progression de la maladie, et progression du néoplasme). Ils ont été considérés comme non liés au traitement.

Etude SANDOZ NIS⁴

Cette étude observationnelle, non comparative, multicentrique, réalisée en Allemagne a évalué la tolérance de leuproréline après administration de trois doses sous forme d'implant SC, espacées de 3 mois, chez 1 148 patients atteints d'un cancer de la prostate au stade avancé.

Parmi les patients, 51% étaient prétraités par agoniste de GnRH et 49% étaient naïfs de traitement. L'âge moyen des patients était de $74,6 \pm 7,2$ ans et 21% d'entre eux présentaient des métastases.

Parmi les 1148 patients, 813 (71%) ont signalé 5812 EI attendus. Les EI attendus les plus fréquemment rapportés ont été : bouffées de chaleur (48%), transpiration accrue (33%), impuissance (33%) et de libido (32%), augmentation de poids (25%), diminution de la libido (20%) et la fatigue (17%).

Un total de 15 patients (1%) ont signalé au moins un EI inattendu, seulement 2 de ces patients ont eu des EI liés au traitement. Les EI inattendus les plus fréquemment rapportés ont été : constipation (0,2%) et l'hématurie (0,2%).

Quatre décès ont été rapportés pendant l'étude suite à un accident vasculaire cérébral, un arrêt cardiaque et un carcinome du palais, aucune raison n'a été donnée pour le 4^{ème} patient. Ils n'ont pas été considérés comme liés au traitement.

³ Gravel P, Samland D, Löffler M et al. Two innovative pharmaceutical forms of leuporelin : results from 818 patients with advanced prostate cancer. Adv Ther. 2013; doi 10.1007/s12325-013-0010-y.

⁴ Thyroff-Friesinger U, Geiges G, Vendel Engert Z et al. A new pharmaceutical form of leuporelin acetate for the treatment of advanced prostate cancer: clinical experience from a non-interventional study. J Geriatr Oncol. 2012;3(Suppl 1):S87

5.2.2 Données issues des PSUR

LEPTOPROL est commercialisé depuis août 2007 dans 19 pays européens sur la base d'une procédure décentralisée. Le dernier PSUR disponible, couvrant la période du 1^{er} août 2012 au 15 octobre 2016, a estimé l'exposition à LEPTOPROL à 373 825 patients-années, avec une population cumulée depuis octobre 2006 de 638 811 patients-années. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

5.2.3 Données issues du RCP

D'après le RCP de LEPTOPROL les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) sont : « les bouffées de chaleur, l'augmentation de la transpiration, les douleurs osseuses, la réduction ou perte de la libido et de la puissance sexuelle, la réduction de la taille des testicules, la prise de poids, les réactions cutanées locales, telles que rougeur, douleur, œdème et démangeaisons au point d'injection qui disparaissent normalement même lorsque le traitement est poursuivi ».

5.2.4 Plan de gestion des risques

Les risques importants, identifiés ou potentiels, suivis dans le cadre du PGR européen associé à l'AMM de LEPTOPROL sont :

Risques importants identifiés	Exacerbation de la tumeur chez l'homme atteint du cancer de la prostate Changements du statut métabolique (i.e. intolérance au glucose ou détérioration d'un diabète existant) Dépression Réduction de la densité osseuse Anaphylaxie
Risques potentiels importants	Apoplexie hypophysaire Prolongation de l'intervalle QT
Informations manquantes	Tolérance chez les enfants de sexe masculin

05.3 Stratégie thérapeutique^{5,6,7,8,9,10}

La place de LEPTOPROL est la même que celle de ENANTONE LP 11,25 mg dans la stratégie thérapeutique de prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé.

⁵ HAS/INCA. Cancer de la prostate. Guide - Affection de longue durée. Janvier 2012.

⁶ CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie). Salomon L et al. Recommandations en Onco-Urologie 2013 : Cancer de la prostate. Progrès en urologie 2013.

⁷ Rozet F et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2016,27 ; S95-S144, suppl. 1.

⁸ Mottet N, Bellmunt J, Briers E et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology. 2015

⁹ Parker C, Gillissen S, Heidenreich A et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26,5 : 69-77

¹⁰ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2. 2017.

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

06.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer de la prostate est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (dont les autres analogues de la GnRH).
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins), LEPTOPROL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du cancer de la prostate hormono-dépendant au stade avancé.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEPTOPROL est important dans l'indication de l'AMM.

06.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un médicament hybride qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ENANTONE LP 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée.

07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

▮ **Conditionnement :**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.