



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 novembre 2006

NEBIDO 1 000 mg / 4 ml, solution injectable
B/1 ampoule (CIP: 367 582-7)

Laboratoire SCHERING S.A

undécanoate de testostérone

Liste I

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 21 janvier 2005

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

undécanoate de testostérone

1.2. Indication

Traitement substitutif des hypogonadismes masculins quand le déficit en testostérone a été confirmé cliniquement et biologiquement.

1.3. Posologie et mode d'administration

Par voie intramusculaire

Adultes et sujets âgés

Injecter une ampoule de NEBIDO (correspondant à 1 000 mg d'undécanoate de testostérone) toutes les 10 à 14 semaines. Des injections à cette fréquence permettent de maintenir des taux de testostérone suffisants et n'entraînent pas d'accumulation.

Les injections doivent être faites très lentement. NEBIDO doit être injecté profondément dans le muscle fessier en respectant les précautions usuelles lors d'une administration intramusculaire. Il convient de veiller tout particulièrement à éviter une injection intravasculaire. Le contenu d'une ampoule doit être injecté par voie intramusculaire immédiatement après ouverture de l'ampoule.

Début du traitement

Le taux de testostérone sérique doit être mesuré avant le début du traitement et au cours de la phase d'instauration. En fonction du taux de testostérone sérique et des symptômes cliniques, l'intervalle après la première injection peut être réduit à un minimum de 6 semaines au lieu de l'intervalle recommandé de 10 à 14 semaines pour le traitement d'entretien. Cette dose de charge permettra d'atteindre plus rapidement les concentrations sériques suffisantes de testostérone.

Suivi et individualisation du traitement

L'intervalle recommandé entre les injections est de 10 à 14 semaines. Un suivi attentif des taux de testostérone sérique est nécessaire au cours du traitement d'entretien. Il est conseillé de mesurer régulièrement le taux sérique de testostérone. Ces mesures doivent être réalisées à la fin de l'intervalle entre deux injections et en tenant compte des signes cliniques. Ces taux sériques doivent se situer dans le tiers inférieur des valeurs normales. Des taux sériques inférieurs à la normale nécessitent de réduire l'intervalle entre 2 injections. En cas de taux élevés, on peut envisager d'augmenter la durée de l'intervalle entre 2 injections.

Enfant et adolescent

NEBIDO n'est pas indiqué chez l'enfant et l'adolescent et n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les garçons de moins de 18 ans.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2006

G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
G03	Hormones sexuelles et modulateurs du système génital
G03B	Androgènes
G03BA	Dérivé du 3-oxoandrostène
G03BA03	testostérone

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Les spécialités à base de testostérone administrée par :

Voie injectable : ANDROTARDYL 250 mg (éнанthane de testostérone),
1 injection intra musculaire toutes les 3 semaines

Voie orale : PANTESTONE 40 mg (undécanoate de testostérone),
2 à 4 comprimés par 24 heures

Voie transdermique : TESTOPATCH 1,2mg/24h, 1,8mg/24h et 2,4mg/24h. (testostérone)
Deux dispositifs transdermiques doivent être appliqués simultanément sur la peau, au bras, au bas du dos ou aux cuisses, et renouvelés toutes les 48 heures.

Rappel : spécialités suivantes non remboursables :

Voie cutanée : ANDROGEL 25 mg/50mg (testostérone)
1 à 2 doses par 24 heures
ANDRACTIM (androstanolone)¹
1 à 2 doses par 24 heures

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé les résultats de 4 études :

- trois études de pharmacocinétique qui ne seront pas détaillées dans l'avis
- une étude non publiée de phase III, randomisée, ouverte, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de NEBIDO (1 injection de 1 000 mg toutes les 6 semaines pour les 3 premières injections, suivies d'une dernière injection 9 semaines plus tard) à celles d'ANDROTARDYL (1 injection de 250 mg toutes les 3 semaines) chez 40 hommes hypogonadiques (20 patients dans chaque groupe de traitement, testostéronémie < 5 nmol/l), âgés de 18 à 65 ans, traités pendant 30 semaines.

Cette étude a également fait l'objet d'un suivi ouvert de 2 ans.

Les principaux critères de jugement de l'étude ont été la variation de l'érythropoïèse (variation des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite) et la variation de la force de préhension des mains (mesurée à l'aide d'un dynamomètre) entre le début et la fin du traitement dans chaque groupe de traitement.

Les critères secondaires de jugement étaient l'état de bien être du patient évalué selon une échelle visuelle, l'activité sexuelle, la densité osseuse, la concentration sérique en testostérone, dihydrotestostérone, oestradiol, LH, FSH...

Selon les experts, l'évaluation de symptômes cliniques (tels que les troubles sexuels bien que l'ensemble des symptômes de l'hypogonadisme soit peu spécifique) ou du bien être général à l'aide d'une échelle de qualité de vie aurait été plus appropriée.

L'évaluation de la variation des concentrations sériques de testostérone totale dans une étude d'équivalence ou de supériorité versus ANDROTARDYL aurait été plus pertinente.

Chez les patients suivant un traitement androgénique à long terme, les paramètres biologiques suivants (hémoglobine, hématocrite, fonction hépatique) doivent être contrôlés régulièrement en plus du suivi de la testostéronémie. Le choix de ces paramètres biologiques comme critères principaux de jugement d'efficacité n'est pas pertinent.

¹ Remboursable dans son indication gynécomastie

Résultats (dans la population en ITT) :

	NEBIDO (n=20)		ANDROTARDYL (n=20)	
	A l'inclusion	A 30 semaines	A l'inclusion	A 30 semaines
Hémoglobine moyenne (g/dl)	14,35	15,70	14,73	15,9
Hématocrite (%)	43,4	46,8	44,4	47,8
Force de préhension moyenne main gauche (Kp)	37,5	41,4	44,6	48,9
Force de préhension main droite (Kp)	40,1	44,1	47,5	51,2

Aucun test de comparaison des 2 groupes de traitement n'est disponible.

Commentaires :

Aucune hypothèse (ni de supériorité ni d'équivalence) n'a été formulée et aucun calcul d'effectif n'a été réalisé pour cette étude. De plus, le nombre de patients inclus est faible et la durée de traitement relativement courte pour un traitement normalement instauré à vie.

L'analyse de cette étude a été de type exploratoire et descriptive, aucun test statistique n'ayant été réalisé.

Compte tenu de la qualité méthodologique insuffisante de cette étude et des critères de jugement analysés, ses résultats ne peuvent être pris en compte par la Commission de la transparence pour évaluer la quantité d'effet.

La Commission regrette l'absence de données comparatives d'efficacité et de tolérance pertinentes versus ANDROTARDYL ou une autre voie d'administration de la testostérone.

3.2. Tolérance (RCP)

Au cours des études cliniques réalisées avec NEBIDO

L'effet indésirable le plus fréquemment observé a été la douleur au site d'injection.

Les effets indésirables observés lors des essais cliniques (*fréquence* [$>1/100$, $< 1/10$]) et liés au traitement ont été les suivants : diarrhée, arthralgies, douleurs des jambes, vertiges, sudation excessive, maux de tête, troubles respiratoires, acné, douleurs mammaires, gynécomastie, prurit, affections cutanées, douleur testiculaire, troubles prostatiques, hématome sous-cutané au site d'injection.

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

- affections hématologiques : rares cas de polycytémie (érythrocytose)
- affections du métabolisme : prise de poids, modifications au niveau des électrolytes (rétention de sodium, de chlore, de potassium, de calcium, de phosphates inorganiques) et rétention d'eau lors de traitement à forte dose et/ou prolongé
- affections du système nerveux : nervosité, agressivité, dépression
- affections de la peau et du tissu sous cutané : acné, séborrhée et alopecie
- affections des organes de reproduction : altérations de la libido; augmentation de la fréquence des érections. Des doses élevées de testostérone induisent fréquemment une interruption ou une diminution réversibles de la spermatogenèse, se traduisant par une diminution de la taille des testicules. Par ailleurs, un traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme masculin peut dans de rares cas entraîner des érections persistantes et douloureuses (priapisme), des anomalies de la prostate, un cancer de la prostate², une obstruction urinaire.
- réactions d'hypersensibilité

² Les données relatives au risque de cancer de la prostate associée à un traitement par la testostérone ne permettent pas de conclure à une relation de causalité.

- crampes musculaires
- apnée du sommeil
- très rares cas d'ictères et de perturbations des tests de la fonction hépatique.

3.3. Conclusion

L'étude de phase III comparative, randomisée, ouverte déposée par la firme ne permet pas d'évaluer la quantité d'effet de NEBIDO par rapport à celle d'ANDROTARDYL compte tenu de sa méthodologie insuffisante (aucune formulation d'hypothèse statistique, absence de pertinence des critères principaux de jugement, absence de test statistique).

La Commission regrette l'absence de données comparatives pertinentes.

Le profil de tolérance de NEBIDO est acceptable et identique à celui observé habituellement avec les spécialités à base de testostérone.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypogonadisme masculin (hypo- ou hypergonadotrophique) est défini par un déficit en testostérone pouvant se traduire par des signes cliniques (régression des caractères sexuels secondaires, modification de la composition corporelle, asthénie, diminution de la libido, dysfonction érectile, troubles de l'humeur, ostéopénie pouvant évoluer vers une ostéoporose fracturaire, ...) ³ altérant la qualité de vie et pouvant être à l'origine d'un handicap.

NEBIDO est un traitement hormonal substitutif à visée symptomatique.

Son rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

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

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

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

De plus, il n'est pas possible de prédire de façon fiable le bénéfice populationnel à attendre de cette spécialité, compte tenu notamment des inconnues sur l'effet de cette forme retard de testostérone sur la santé des patients traités, des risques de mésusage qui ne peuvent être exclus comme avec toute androgénothérapie substitutive, des conditions de mise sous traitement qui restent discutées (les valeurs normales de testostéronémie en fonction de l'âge ne font pas l'objet d'un consensus).

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

Le service médical rendu est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'étude versée au dossier est de méthodologie insuffisante et ne permet pas de caractériser la quantité d'effet de NEBIDO comparé à ANDROTARDYL. Par conséquent, NEBIDO n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à ANDROTARDYL mais constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la prise en charge de l'hypogonadisme caractérisé de l'adulte.

³ EAU (European Association of Urology) Guidelines Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males ISA,ISSAM, and EAU Recommendations Nieschlag 2005 ISSAM

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Prise en charge de l'hypogonadisme^{4,5}

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

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

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

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

L'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme (ou andropause) relève de l'indication de l'AMM. Cependant, à l'inverse des patients hypogonadiques jeunes chez lesquels le bénéfice de l'androgénothérapie est parfaitement connu, les gains attendus ne sont pas aussi évidents chez l'homme âgé dont la carence androgénique n'est pas aussi franche. On ne dispose pas d'étude sur les complications à long terme d'une androgénothérapie substitutive chez les patients âgés présentant un déficit androgénique.⁶

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

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

Place de NEBIDO dans la stratégie thérapeutique

NEBIDO constitue un apport thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de l'hypogonadisme masculin de l'adulte en réduisant la fréquence d'injection par rapport à

⁴ Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2006

⁵ Cuzin et coll. Diagnostic, traitement et surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme : recommandations officielles de l'International Society for the study of the aging male (ISSAM) et commentaires. Progrès en urologie (2004), 14, 1-14

⁶ Cuzin et coll. Diagnostic, traitement et surveillance de l'hypogonadisme de survenue tardive chez l'homme: recommandations officielles de l'International Society for the study of the aging male (ISSAM) et commentaires. Progrès en urologie (2004), 14, 1-14

ANDROTARDYL. La Commission ne recommande pas l'utilisation de NEBIDO dans l'andropause mais uniquement dans les hypogonadismes caractérisés (hypogonadisme primaire par atteinte testiculaire ou secondaire par insuffisance hypothalamo-hypophysaire).

Risque d'utilisation hors indication et mésusage

NEBIDO n'est pas indiqué dans le traitement de la stérilité masculine, ni de l'impuissance. Les spécialités à base de testostérone risquent d'être utilisées à des fins esthétiques ou d'amélioration de la performance physique en dehors de toute indication médicale, ce qui constitue un mésusage.

4.4. Population cible

Il n'y a pas de données épidémiologiques françaises permettant d'estimer la population cible (avis d'expert).

Selon une étude étrangère (Conway 2000), l'hypogonadisme masculin défini par un déficit en androgène concernerait environ 1 homme sur 200, soit, extrapolé à la France (homme de plus de 18 ans et de moins de 65 ans), environ 90 000 individus. Cependant, cette population devrait être plus restreinte et se limiter aux sujets masculins adultes atteints d'hypogonadisme cliniquement et biologiquement défini (testostéronémie inférieure à 2 ng/ml - avis d'expert). Les patients relevant d'un traitement par NEBIDO seraient ceux ayant un hypogonadisme caractérisé (hypogonadisme primaire par atteinte testiculaire ou secondaire par insuffisance hypothalamo-hypophysaire) et non un déficit androgénique lié à l'âge.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

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

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

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%.