



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 février 2009

SALVACYL L.P. 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Poudre en flacon + solvant – Code CIP : 34009 380 814 5 9

BEAUFOUR IPSEN PHARMA

triptoréline (pamoate = embonate de)

liste I – prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie

Date de l'AMM : 23 août 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

triptoréline (pamoate = embonate de)

1.2. Originalité

Première spécialité à libération prolongée dans cette indication.

1.3. Indications

« SALVACYL L.P. est indiqué pour la réduction majeure et réversible des taux de testostérone afin de diminuer les pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviations sexuelles sévères.

Le traitement par SALVACYL L.P. doit être instauré et contrôlé par un psychiatre. Le traitement doit être associé à une psychothérapie dans le but de diminuer le comportement sexuel déviant. »

1.4. Posologie (Cf. RCP)

« La dose recommandée de SALVACYL L.P. est de 11,25 mg de triptoréline (1 flacon) administrée toutes les 12 semaines par injection intramusculaire unique. »

« SALVACYL L.P. doit être administré sous contrôle médical (personnel soignant ou médecin). »

« Le bénéfice thérapeutique sera suivi régulièrement, par exemple avant une nouvelle injection. »

1.5. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (Cf. RCP)

« Au début du traitement, la triptoréline peut entraîner une augmentation transitoire du taux de testostérone sérique. Ainsi, lors de la phase initiale du traitement, le patient sera suivi attentivement par le médecin traitant et l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté sera envisagée si nécessaire. »

« A l'arrêt du traitement, il existe un risque d'augmentation de la sensibilité à la testostérone, ce qui peut conduire à une forte augmentation des pulsions sexuelles. Dès lors, l'administration additionnelle d'un anti-androgène adapté avant l'arrêt de SALVACYL L.P. doit être envisagée. »

« L'évaluation de l'efficacité du traitement est essentiellement clinique. » ... « En cas de doute sur l'efficacité du traitement, cette dernière pouvant être liée à la compliance du traitement ou à un problème technique lors de l'injection, les taux sériques de testostérone peuvent être mesurés. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

L	:	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L02	:	Thérapeutique endocrine
L02A	:	Hormones et apparentés
L02AE	:	Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophine
L02AE04	:	Triptoréline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antiandrogène :

cyprotérone (acétate de) 100 mg : ANDROCUR et ses génériques.

Agonistes de la LHRH :

La triptoréline, dosée à 11,25 mg, est commercialisée en France depuis plusieurs années sous le nom de DECAPEPTYL LP 11,25 mg dans diverses indications remboursables (cancer de la prostate, endométriose). Elle est utilisée, hors AMM chez certains patients ayant des pulsions sexuelles.

Un autre agoniste de la LHRH est commercialisée sous le nom d'ENANTONE (leuproréline) dans des indications différentes selon les dosages (cancer de la prostate, endométriose, puberté précoce) et est aussi utilisée hors AMM chez certains patients ayant des pulsions sexuelles.

Les psychotropes (antipsychotiques, thymo-régulateurs ou antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) n'ont pas l'AMM dans l'indication diminution des pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviances sexuelles sévères, en dehors des cas où ces pulsions sexuelles sont associées à une pathologie psychiatrique avérée.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats de 6 études dont 4 chez des patients avec cancer de la prostate.

L'objectif de ces 4 études était d'évaluer l'efficacité de la triptoréline LP 3,75 mg (injection mensuelle) sur les concentrations sériques de testostérone, en la comparant à l'orchidectomie dans 3 études et à la triptoréline LP 11,25 mg (injection trimestrielle), dans une étude. Ces études n'ont pas été réalisées chez des patients atteints de pulsions sexuelles mais la triptoréline dosée à 11,25 mg a été considérée comme non inférieure à la forme dosée à 3,75 mg pour la testostéronémie.

3.1. Efficacité

Dans l'indication pour « diminuer les pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviations sexuelles sévères », le laboratoire a déposé les résultats de 2 études observationnelles chez 30¹ et 6^{2,3} patients avec paraphilie (pédophilie, exhibitionnisme ...) traités par psychothérapie et triptoréline 3,75 mg injectée par voie intramusculaire tous les mois. Dans la 2ème étude, un traitement par acétate de cyprotérone était associé en début de traitement.

Etude de Rosler et al¹. :

Critères d'évaluation :

- échelle mesurant l'intensité du désir et des comportements sexuels (Intensity of Sexual Desire and Symptoms Scale) allant de 8 (atteinte maximale) à 1 (atteinte minimale ou nulle). Cette échelle permet d'évaluer 3 critères : le désir, l'activité et les fantasmes sexuels.
- questionnaire concernant les 3 principaux troubles psychiatriques (three main complaints) dont le patient se plaint (échelle en 13 points) ;
- testostéronémie.

La durée de traitement a été de 8 à 42 mois. Sur les 30 patients de l'étude, 24 ont été évalués après 1 an et 15, après 2 ans de traitement.

Le score de l'échelle d'intensité du désir et des comportements sexuels, cotée tous les mois, est passé de $8,0 \pm 0,2$ (n=30) avant traitement à $1,4 \pm 0,15$ après 42 mois de traitement (n=6). Le nombre moyen de fantasmes sexuels déviants est passé de 48 ± 10 par semaine avant traitement à 0 après traitement sans que la durée de traitement soit précisée. Le nombre d'incidents liés à un comportement sexuel anormal est passé de 5 ± 2 par semaine avant traitement à 0 sous traitement. Le nombre de masturbations par semaine est passé de 32 ± 6 à 0 ou à 1 ou 2 fois tous les 15 jours.

Ces effets étaient maximaux après 3 à 10 mois de traitement et ont persisté jusqu'à 1 an chez les 24 patients ayant poursuivi le traitement. Après arrêt du traitement, une rechute a été notée chez 5 des 6 hommes ayant continué à être suivis.

Chez tous les patients traités, le premier trouble psychiatrique rapporté a été la paraphilie dont la sévérité a diminué de 10 ± 3 avant traitement à 3 ± 3 après 1 an de traitement.

La concentration sérique de testostérone est passée de $5,45 \pm 1,96$ ng/mL avant traitement à $0,23 \pm 0,14$ ng/mL après 42 mois sous triptoréline.

Etude de Thibaut et al^{2,3}. :

Critères d'évaluation :

- nature, fréquence, intensité des fantasmes sexuels déviants ;
- nature et fréquence de l'activité sexuelle
- testostéronémie

La durée du traitement a été de 7 mois à 3 ans selon les patients.

Sur les 6 patients de l'étude, 3 ont été évalués après 1 an de traitement. Les déviations et activités sexuelles ont fortement diminué chez 5 des 6 patients. Le 6ème patient a tenté de récidiver sous traitement (pédophilie).

En moyenne, après 1 mois de traitement :

- Le nombre de masturbations est passé de 40 ± 10 à $0,6 \pm 0,2$ par semaine.

¹ Rosler A et al. : Treatment of men with paraphilia a long-acting analogue of gonadotrophin-releasing hormone. NEJM, 1998 ;338 : 416-65

² Thibaut F. et al. : Effect of a long-lasting gonadotropin hormone-releasing hormone agonist in sex cases of severe male paraphilia. Acta Psychiatr Scand, 1993 ; 87 : 445-50

³ Thibaut F. et al. : Gonadotrophin releasing hormone agonist in cases of severe paraphilie : a life time treatment, psychoneurol, 1996, 21 (4) : 411-419

- Le nombre moyen de fantasmes sexuels déviants a diminué de 57 ± 13 à $0,2 \pm 0,1$ par semaine.
 - La concentration sérique de testostérone a diminué de façon importante (de $22,9 \pm 2,8$ avant traitement à $1,2 \pm 0,3$ nmol/l après traitement).
- Cet effet a été maintenu pendant la période. Après arrêt du traitement, une rechute a été observée chez 2 patients.

Une tentative de suicide a été rapportée dans cette étude chez un patient avec antécédents dépressifs.

La Commission s'interroge sur l'extrapolation des résultats des études cliniques réalisées chez des patients avec pulsions sexuelles avec le dosage à 3,75 mg de triptoréline (injection mensuelle) à la forme dosée à 11,25 mg (injection trimestrielle) ayant eu l'AMM.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

D'après le RCP, en dehors de douleurs au site d'injection, les effets indésirables très fréquemment ($\geq 1/10$) ou fréquemment ($\geq 1/100$) observés ont été liés à l'efficacité attendue (dysérection, diminution de la libido) et aux effets pharmacologiques de la molécule (bouffées de chaleur, asthénie ...).

L'utilisation de la triptoréline sur une longue durée est le plus souvent associée à une augmentation de la perte osseuse avec risque d'ostéoporose.

3.3. Conclusion

Dans l'indication « diminution des pulsions sexuelles chez l'homme adulte ayant des déviations sexuelles sévères », le laboratoire a déposé les résultats de 2 études de méthodologie discutable : petits effectifs, études observationnelles ouvertes non comparatives, critères d'évaluation intermédiaires, utilisation d'un dosage différent de celui ayant eu l'AMM : 3,75 mg au lieu de 11,25 mg avec une administration du traitement mensuelle et non trimestrielle.

Néanmoins, ces études sont en faveur d'une efficacité de la triptoréline sur les pulsions sexuelles.

Une augmentation de la perte osseuse est à surveiller à long terme.

Dans cette indication, le profil de tolérance de la triptoréline ne semble pas différer de celui déjà connu, mais la Commission ne dispose pas de donnée permettant d'évaluer la tolérance à très long terme.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les pulsions sexuelles dans les paraphilies peuvent avoir des conséquences délictueuses et sociales et sont susceptibles d'engager le pronostic vital de la personne victime d'agression.

SALVACYL L.P. entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de SALVACYL L.P. est difficile à déterminer compte-tenu des données disponibles.

SALVACYL L.P. est un médicament de première intention, en association à une psychothérapie.

Il existe une alternative médicamenteuse, d'administration quotidienne par voie orale.

Intérêt de santé publique :

La gravité des actes paraphiliques tient essentiellement aux conséquences potentielles (psychiques, physiques, socioprofessionnelles) sur les victimes, conséquences vraisemblablement sous-estimées, et sur la société (charge sociale en rapport avec un climat d'insécurité perçue par les citoyens nuisant à leur bien-être). Elle peut également tenir à la souffrance psychique des patients atteints. Aussi, peut-on considérer que le fardeau de santé publique est important.

La prise en charge thérapeutique des pulsions sexuelles pouvant mener à des actes sexuels délictueux constitue un besoin de santé publique non couvert, s'inscrivant dans la priorité du « Plan national de lutte pour limiter l'impact sur la santé de la violence, des comportements à risques et des conduites addictives », priorité toute particulière compte tenu de la gravité sociale.

De même que pour la spécialité ANDROCUR, les données disponibles portant sur des critères indirects et de faible niveau de preuve (données pharmacologiques, études observationnelles non comparatives sur de très faibles effectifs), sont insuffisantes pour estimer l'impact attendu de SALVACYL L.P., notamment sur la réduction des passages à l'acte.

Pour pouvoir attendre raisonnablement une telle réduction des passages à l'acte et améliorer ainsi la protection de la Société, il est indispensable d'obtenir de la part des patients traités une bonne observance thérapeutique pendant des périodes prolongées.

A ce titre, la forme administrable par voie parentérale à libération prolongée de SALVACYL devrait, sous réserve d'un suivi médical particulièrement attentif, être en mesure d'améliorer l'observance.

En conséquence, et au regard de l'expérience clinique accumulée avec la triptoréline L.P., un impact sur le risque de récurrence ainsi qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifiés sont attendus.

En raison des difficultés de transposition des données disponibles déjà évoquées (incertitudes à la fois à l'égard des critères sur lesquels SALVACYL L.P. a été testé et sur l'observance du traitement dans la vie réelle par le type de patients considérés), il est utile de prévoir un registre et un suivi des patients traités par SALVACYL L.P.

En conséquence, compte tenu de la réponse possible apportée par SALVACYL L.P. au besoin de santé publique, il est attendu un intérêt de santé publique faible à confirmer par une étude de suivi des patients traités.

En l'état actuel des connaissances, le service médical rendu par SALVACYL L.P. dans cette indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

SALVACYL L.P. en injection intramusculaire apporte une amélioration mineure du service médical rendu (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge des pulsions sexuelles, en association à une psychothérapie, chez l'homme adulte ayant des déviances sexuelles sévères.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après la conférence de consensus sur « Psychopathologie et traitements actuels des auteurs d'agression sexuelle » publiée en 2001 par la Fédération Française de Psychiatrie, la prise en charge de ces patients repose sur deux types d'approches :

- Les psychothérapies, notamment les thérapies cognitivo-comportementales, les psychothérapies de groupe, ou les psychothérapies familiales et systémiques.
- Les médicaments :
 - Les anti-androgènes, dont l'acétate de cyprotérone et les agonistes de la LHRH ;
 - Les psychotropes (neuroleptique, thymo-régulateur ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine) qui n'ont pas d'indication en dehors des cas où ces troubles sont associés à une pathologie psychiatrique avérée.
- Les traitements chirurgicaux ne sont pas utilisés en France (destruction de certaines aires de l'hypothalamus, ou orchidectomie) du fait de leurs conséquences irréversibles.

Le traitement par agoniste de la LHRH pourrait créer une situation favorable à une prise en charge psychothérapeutique.

Le traitement par agoniste de la LHRH n'est pas dénué d'événements indésirables à long terme (déméralisation osseuse surtout) et la prescription est réservée aux patients chez lesquels un risque de passage à l'acte est élevé (multirécidivistes et/ou pédophile), lorsque les autres traitements sont inefficaces ou encore lorsque le niveau intellectuel du patient peut compromettre les résultats de la psychothérapie.

Une attention particulière devra être portée à la survenue éventuelle de symptômes dépressifs tout au long du traitement.

Du fait du risque d'ostéoporose, le traitement sera initié peu de temps avant la sortie pour les patients incarcérés.

Dans la population des paraphiles ayant commis une infraction sexuelle et chez qui un traitement médicamenteux est envisagé, un risque d'inobservance ne peut être écarté. Il semblerait, même si cela n'est pas démontré, qu'une spécialité injectable et administrable de façon espacée puisse favoriser une meilleure observance chez ces patients. Toutefois, un risque de reprise des symptômes est possible au cours du troisième mois lorsque le traitement est administré de façon trimestrielle.

La durée optimale de traitement est difficile à apprécier.

Au cours d'un traitement par triptoréline L.P., la concentration sérique de testostérone pourrait être utilisée comme marqueur d'efficacité en cas de doute sur l'observance

4.4. Population cible

Il n'existe pas de données épidémiologiques permettant de quantifier les patients non condamnés, atteints de paraphilie en France et demandant une prise en charge de leurs troubles.

Les auteurs d'infraction sexuelle : en 2005, 8.670 personnes avaient été condamnées et détenues pour des infractions de caractère sexuel⁴. Il n'existe pas de statistiques permettant d'apprécier le pourcentage de ces condamnés faisant l'objet d'une injonction de soins. Des condamnés pour infraction sexuelle peuvent aussi être concernés par une prise en charge médicamenteuse après libération.

En l'absence de données épidémiologiques, les experts considèrent qu'une population cible comprise entre 500 et 2.000 patients est plausible.

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.

Compte-tenu du contexte, la Commission de la Transparence demande la mise en place, à l'initiative de la Direction Générale de la Santé, d'une étude auprès des patients traités par SALVACYL LP pour « diminuer les pulsions sexuelles » en association à une psychothérapie.

Cette étude aura pour objectifs de décrire en situation réelle de traitement :

- le profil des patients traités (âge, type de paraphilie, comorbidités)
- les modalités du traitement (posologie, durée, observance, motifs d'arrêt)
- les passages à l'acte et/ou rechutes
- le contexte de l'instauration du traitement (injonction de soins ou à la demande du patient).

4.5.1. Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

⁴ Les centres de ressources pour la prise en charge des auteurs de violences sexuelles - ENSP – Module interprofessionnel de santé publique – groupe 4 - 2007