

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 septembre 2016

acétate de goséréline

ZOLADEX, implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée

Boite de un implant à 3,6 mg (CIP : 34009 329 326 7 2)

Boite de un implant à 10,8 mg (CIP : 34009 339 638 1 1)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	L02AE03 (analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotropines)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <u>ZOLADEX 3,6 mg, implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement du cancer de la prostate métastasé. <p>Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu antérieurement de traitement hormonal.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 - T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA). - Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire. <p><u>Remarque</u> : Ce médicament n'est en aucune façon le traitement adjuvant du cancer du sein non métastasé.</p> <p><u>ZOLADEX 10,8 mg, implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement du cancer de la prostate métastasé. - Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 - T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : - ZOLADEX 3,6 mg : 26/01/1987 - ZOLADEX 10,8 mg : 09/10/1995 Rectificatifs du 15/09/2014 et du 23/05/2016.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02A Hormones et apparentés L02AE Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotropines L02AE03 Goséréline

02 CONTEXTE

Examen des spécialités ZOLADEX réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2005 (JO du 28/12/2007) puis pour une nouvelle durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 01/01/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 31 mai 2006, la Commission a considéré que le SMR de ZOLADEX 3,6 mg et 10,8 mg restait important dans les indications de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« ZOLADEX 3,6 mg, implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée

- Traitement du cancer de la prostate métastasé.

Un effet favorable du médicament est d'autant plus net et plus fréquent que le patient n'a pas reçu antérieurement de traitement hormonal.

- Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 - T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).

- Traitement du cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme préménopausée quand une suppression de la fonction ovarienne est nécessaire.

Remarque : Ce médicament n'est en aucune façon le traitement adjuvant du cancer du sein non métastasé.

ZOLADEX 10,8 mg, implant en seringue préremplie pour voie sous-cutanée

- Traitement du cancer de la prostate métastasé.

- Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3 - T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).»

03.2 Posologie

- ZOLADEX 3,6 mg :

« Cancer du sein et de la prostate :

Un implant d'acétate de goséréline, dosé à 3,6 mg, sera injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure, tous les 28 jours.

Dans l'indication : « traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé », la durée de l'hormonothérapie est fixée à 3 ans ».

- ZOLADEX 10,8 mg :

« Réservé à l'homme adulte.

Un implant d'acétate de goséréline dosé à 10,8 mg sera injecté par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale antérieure tous les 3 mois.

Dans l'indication: « traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé », la durée de l'hormonothérapie est fixée à 3 ans. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Cancer de la prostate localement avancé en adjuvant à la radiothérapie

Le laboratoire a fourni la publication de l'actualisation (avec un suivi médian de 9,1 ans) d'une étude EORTC 22863 qui a été prise en compte dans les recommandations actuelles et notamment celles de l'AFU 2013¹. Cette étude, publiée par **Bolla et al. en 2010**², indique que l'ajout la goséréline (administrée par voie S.C. à la posologie de 3,6 mg toutes les 4 semaines, puis poursuivi pendant 3 ans) à la radiothérapie est supérieur à la radiothérapie seule, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate principalement au stade localement avancé (stade T3 - T4 de la classification TNM).

En effet, l'association d'une hormonothérapie à une radiothérapie est le traitement de référence des tumeurs localement avancées ou à haut risque en l'absence de polypathologies associées.

Le laboratoire a également fourni la publication de **Zapatero et al. en 2015**³ de l'étude DART01/05 GICOR, avec un suivi médian de 5,2 ans, qui indique qu'un traitement adjuvant à la radiothérapie par goséréline administrée pendant 2 ans est préférable à un traitement néoadjuvant et concomitant de 4 mois par goséréline, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate de stade T1c-T3b N0M0 à risque intermédiaire ou élevé. Ces résultats sont cohérents avec les recommandations actuelles de l'AFU 2013 qui précisent que, pour les tumeurs à haut risque (selon la classification de D'Amico), « l'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase ».

Enfin, le laboratoire a fourni une méta-analyse⁴ qui visait à étudier l'efficacité et la tolérance de l'hormonothérapie associée à la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule chez des patients présentant un cancer de la prostate localement avancé mais dont la portée est limitée

¹ 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

² Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 (11) : 1066-73

³ Zapatero A, Guerrero A, Maldonado X et al. High-dose radiotherapy with short-term or long-term androgen deprivation in localised prostate cancer (DART01/05 GICOR) : a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 (3) : 320-7

⁴ Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM, Macedo LT. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:54

dans la mesure où, notamment, le test d'hétérogénéité est significatif pour les analyses incluant l'évaluation de l'effet de la goséréline.

4.1.2 Cancer de la prostate avancé

Le laboratoire a fourni des publications de l'étude FinnProstate Study VII qui a été prise en compte dans les recommandations actuelles et notamment celles de l'AFU 2013¹. Cette étude publiée par **Salonen et al. en 2012⁵, 2013⁶ et 2014⁷** indique une absence de différence entre un traitement intermittent par rapport à un traitement continu, après une phase d'induction par blocage androgénique complet par goséréline pendant 24 semaines ayant entraîné une réponse jugée par le taux de PSA, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique, avec un suivi médian de 5,4 ans.

Au regard des données issues de 5 études de phase III dont cette étude FinnProstate Study VII, les recommandations AFU 2013 précisent la place du traitement continu (HTc) ou intermittent (HTi) et stipulent que :

« 1) une HTi ne peut s'envisager qu'après évaluation de la réponse du PSA (< 4 ng/ml) à une phase d'induction par blocage androgénique complet de 6 mois (Recommandation de grade B),
2) l'HTi est probablement non inférieure à l'HTc sur la survie globale, au moins concernant les patients en récurrence biologique après radiothérapie, mais n'est pas recommandée pour les patients métastatiques (Recommandation de grade A),
3) l'HTi est plus favorable que l'HTc pour la survenue de bouffées de chaleur, des troubles de la libido, probablement sur le bien-être, ainsi que sur la qualité de vie globale des patients, mais il n'y a aucun argument en faveur d'une diminution des complications à moyen terme (osseuses et métaboliques) de la castration par l'HTi (Recommandation de grade A) ».

4.1.3 Cancer du sein métastatique

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance, les rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) couvrant la période du 13/05/2010 au 12/05/2014.

► Depuis le dernier avis de la Commission, le RCP a été modifié afin d'ajouter notamment dans les rubriques :

▪ 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- le risque d'allongement de l'intervalle QT avec un traitement par suppression. Pour faire suite à la recommandation du PRAC en septembre 2014, il a été ajouté que « Pour les patients ayant des antécédents ou des facteurs de risques d'allongement de l'intervalle QT, et pour les patients recevant des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice risque en prenant en compte le risque de torsade de pointes avant d'initier Zoladex. » ;
- le risque de survenue de de dépression, comme pour les autres analogues de la LH-RH, à la suite de l'analyse, par le PRAC, d'une étude épidémiologique réalisée par le laboratoire titulaire de l'AMM de leuproréline ;
- le risque de survenue de d'infarctus du myocarde et d'insuffisances cardiaques car « Une augmentation des cas d'insuffisance cardiaque et d'infarctus du myocarde a été observée lors

⁵ Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M et col. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. J Urol 2012 ; 187 (6) : 2074-81

⁶ Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M et col. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomised FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. Eur Urol 2013 ; 63 (1) : 111-20

⁷ Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M et col. Comparison of intermittent and continuous androgen deprivation and quality of life between patients with locally advanced and patients with metastatic prostate cancer: a post hoc analysis of the randomized FinnProstate Study VII. Scand J Urol 2014 ; 48 (6) : 513-22

d'une étude épidémiologique chez les patients traités par agonistes de la LHRH dans le traitement du cancer de la prostate. Le risque apparaît augmenté lors de l'association d'agonistes de la LHRH et d'anti-androgènes ».

▪ **4.8 Effets indésirables**

« alopécie chez la femme (fréquent) », « alopécie chez l'homme (fréquence indéterminée) », « augmentation du poids (fréquent) », « acné chez la femme (très fréquent) », « troubles de l'humeur chez l'homme (fréquent) », altération de l'humeur et dépression (fréquent pour la prise à long terme et peu fréquent pour la prise à court terme), « Allongement de l'intervalle QT (fréquence indéterminée) » et « les bouffées de chaleur et sueurs peuvent continuer après l'arrêt du traitement par Zoladex ».

Par ailleurs, une demande de modification de l'information a été déposée auprès de l'ANSM pour que soit mentionné dans le RCP le risque de « lésions au site d'injection incluant des douleurs, des hématomes, des hémorragies, et des lésions vasculaires » à la demande de la Food and Drug Administration.

04.3 Données de prescription

Le faible nombre de prescriptions des spécialités ZOLADEX, selon les données IMS 2016, ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer de la prostate et sur le cancer du sein et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{8,9,10,11,12}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 31 mai 2006, la place de ZOLADEX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

► **Dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant**, les recommandations actuelles préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH aux stades non métastatiques [en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localisées à risque intermédiaire (6 mois) et dans les tumeurs à haut risque et localement avancées (2-3 ans)] ainsi qu'aux stades métastatiques.

Dans les indications de l'AMM, ZOLADEX demeure une option :

- au stade localement avancé :

parmi les autres analogues de la LH-RH (leuproréline, triptoréline) qui disposent d'une AMM en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie ;

- au stade métastatique :

parmi les autres analogues de la LH-RH et l'antagoniste de la LH-RH (dégarelix).

► **Dans la stratégie actuelle de traitement du cancer du sein métastatique, en présence de récepteurs hormonaux positifs, chez les patientes non ménopausées**, ZOLADEX demeure une option pour la suppression de la fonction ovarienne définitive ou temporaire au même titre que l'autre analogue de la LHRH : leuproréline ou ENANTONE LP 3,75 mg qui dispose d'une AMM dans cette indication.

⁸ 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

⁹ Parker C 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. 2016

¹¹ Cardoso F. LESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) Ann Oncol 2014 ; 25:1871-88

¹² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer. Version 2. 2016

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 31 mai 2006 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Cancer de la prostate localement avancé et métastatique

- ▮ Le cancer de la prostate, en particulier les formes métastatiques, engage le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ou palliative selon l'indication.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Les spécialités ZOLADEX 3,6 mg et 10,8 mg sont des médicaments de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (dont les autres analogues de la LH-RH).

5.1.2 Cancer du sein métastatique hormono-dépendant de la femme préménopausée

- ▮ Le cancer du sein métastatique engage le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ La spécialité ZOLADEX 3,6 mg est un médicament de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ZOLADEX 3,6 mg et ZOLADEX 10,8 mg reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

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

▮ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.