



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

29 juin 2016

estramustine phosphate

ESTRACYT 140 mg, gélule

F/40 (CIP : 34009 323 827 4 3)

F/100 (CIP : 34009 322 979 5 5)

Laboratoire KEOCYT

Code ATC	L01XX11 (Autre antinéoplasique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Cancers prostatiques hormonorésistants. Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention du cancer de la prostate. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	24/06/1985 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	L	antineoplasiques et immunomodulateurs
	L01	autres antineoplasiques
	L04X	autres antineoplasiques
	L04XX	autres antineoplasiques
	L04XX11	estramustine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 1^{er} janvier 2011.

Lors de son dernier avis de renouvellement du 16 novembre 2005, la Commission a considéré que le SMR d'ESTRACYT était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Cancers prostatiques hormonorésistants.

Ce médicament ne doit pas être utilisé comme traitement de première intention du cancer de la prostate. »

03.2 Posologie

« Posologie initiale : 2 gélules 2 fois par jour,

Posologie ultérieure : en cas d'efficacité insuffisante, augmenter la dose quotidienne à 5 ou 6 gélules (sans dépasser 15 mg/kg) en deux ou trois prises. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte les données pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

L'étude de Fizazi et al.¹, méta-analyse regroupant des essais randomisés de phases II et III, comparant différents protocoles de chimiothérapie dans les cancers de la prostate progressant après castration ou hormonothérapie anti-androgénique.

La survie globale a été supérieure chez les patients recevant chimiothérapie + estramustine (HR = 0,77 ; IC 95% [0,63-0,93] ; p=0,008). L'augmentation absolue estimée de la survie globale après addition d'estrामustine a été de 9,5%.

Le taux de réponse en termes de PSA a été supérieur dans le groupe avec estramustine par rapport au groupe sans estramustine (RR = 0,53 ; IC 95% [0,38-0,72] ; p<0,0001).

Le délai jusqu'à la progression du PSA a été significativement allongé dans le groupe avec estramustine (HR = 0,74 ; IC 95% [0,58-0,94] ; p=0,01).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} juin 2010 au 18 mai 2011 et données françaises de pharmacovigilance du 1^{er} juillet 2010 au 28 février 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées 21 août 2012, notamment (voir annexe) :

- « 4.3 – Contre-indications », avec l'ajout des affections hépatiques et cardiovasculaires graves ;
- « 4.4 – Mises en garde spéciales et précautions d'emploi », notamment l'ajout de précautions lors de l'utilisation d'estrामustine chez des malades ayant des antécédents thrombo-emboliques, du risque d'hypertension artérielle, d'hypocalcémie en cas de métastases osseuses ostéoblastiques, d'exacerbation d'insuffisance cardiaque ;
- « 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments » ;
- « 4.6 – Grossesse et allaitement » ;
- « 4.8 – Effets indésirables » avec l'ajout des effets indésirables suivants : rétention liquidienne, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, hypertension artérielle, altération de la fonction hépatique.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2015), ESTRACYT n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le cancer de la prostate et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 16 novembre 2005, la place d'ESTRACYT dans la stratégie thérapeutique a été modifiée.

¹ Karim Fizazi, Aurelie Le Maitre, Gary Hudes, William R Berry, W Kevin Kelly, Jean-Christophe Eymard et al. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 994–1000.

L'Association Française d'Urologie a publié de nouvelles recommandations en 2013 dans le cancer de la prostate². Les auteurs estiment que le docétaxel à la dose de 75mg/m² toutes les 3 semaines associé à 10mg/j de prednisone entraîne une amélioration de la survie comparable avec moins de complications thromboemboliques que la combinaison avec le phosphate d'estrémustine, et est devenu le standard de traitement des formes résistantes à la castration (Recommandation de grade A). L'addition d'estrémustine à un inhibiteur de micro-tubules améliore l'intervalle de temps jusqu'à progression et la survie au prix d'une augmentation du risque thromboembolique justifiant une prévention par coumadine.

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 16 novembre 2005 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Le cancer de la prostate résistant à la castration est une maladie grave qui engage le pronostic vital à court ou moyen terme.
- ▶ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modéré.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ESTRACYT reste important dans l'indication 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 l'indication 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.

² L. Salomona, C. Bastide, P. Beuzeboc, L. Cormier, G. Fromont, C. Hennequin et al. Recommandations en oncologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. Progrès en Urologie 2013;Suppl. 2:69-102.

ANNEXE

RCP en vigueur au moment du dépôt du dernier dossier de réinscription	RCP en vigueur actuellement (suivi des modifications)
<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombo-phlébites actives ou maladies thrombo-emboliques, sauf dans les cas où la masse tumorale est à l'origine de ces thromboses et si le médecin pense que les avantages de la thérapeutique dépassent ses inconvénients. - Hypersensibilité connue à l'un des constituants d'Estracyt[®], à l'estradiol ou aux moutardes azotées. <p>- Association avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin contre la fièvre jaune, <p>la phénytoïne à visée prophylactique (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p> <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES 4.3 Contre-indications</p> <p>Ce médicament est contre-indiqué en cas de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombo-phlébites actives ou maladies thrombo-emboliques, sauf dans les cas où la masse tumorale est à l'origine de ces thromboses et si le médecin pense que les avantages de la thérapeutique dépassent ses inconvénients. - Affection cardiovasculaire grave: ischémie, thromboembolie ou complications liées à une rétention liquidienne. - Hypersensibilité connue à l'un des constituants d'Estracyt[®], à l'estradiol ou aux moutardes azotées. - Affection hépatique grave <p>- Association avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le vaccin contre la fièvre jaune (voir rubrique 4.5), <p>la phénytoïne à visée prophylactique (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).</p> <p>Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.</p>
<p>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de surveillance de l'hémogramme et des tests hépatiques dans le cadre d'un bilan régulier. - Chez les malades ayant des antécédents thrombo-emboliques, l'association à un traitement anti-coagulant est souhaitable. <p>- Il est connu que les moutardes azotées sont mutagènes, par conséquent les malades de sexe masculin doivent utiliser des moyens contraceptifs efficaces durant tout le traitement par ESTRACYT[®].</p> <p>- La tolérance au glucose peut être diminuée au cours du traitement par</p>	<p>4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de surveillance de l'hémogramme et des tests hépatiques dans le cadre d'un bilan régulier. - Chez les malades ayant des antécédents thrombo-emboliques, l'association à un traitement anti-coagulant est souhaitable. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation d'estramustine chez des malades ayant des antécédents thrombo-emboliques, en particulier en cas d'administration concomitante avec un traitement à base d'estrogènes, ainsi que chez les patients souffrant de troubles coronariens ou vasculo-cérébraux. - Il est connu que l'estradiol et les moutardes azotées sont mutagènes, par conséquent les malades de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent utiliser des moyens contraceptifs efficaces durant tout le traitement par ESTRACYT et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement. . - La tolérance au glucose peut être diminuée au cours du traitement par

<p>ESTRACYT[®], le traitement des diabétiques devra être adapté en conséquence.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation concomitante d'estrogènes devra être évitée en raison d'une potentialisation des effets secondaires. 	<p>ESTRACYT, le traitement des diabétiques devra être adapté en conséquence.</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'utilisation concomitante d'estrogènes devra être évitée en raison d'une potentialisation des effets secondaires. - Le traitement par estramustine peut conduire à une hypertension artérielle, la tension artérielle doit donc être régulièrement surveillée. - L'exacerbation d'un œdème périphérique préexistant ou débutant, ou d'une insuffisance cardiaque congestive a été observée chez des patients recevant un traitement par estramustine. - Les patients atteints d'un cancer de la prostate et de métastases osseuses ostéoblastiques présentent un risque d'hypocalcémie, leur calcémie doit donc être particulièrement surveillée. - Ce médicament est généralement déconseillé en association avec les vaccins vivants atténués, la phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne) et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (voir rubrique 4.5).
<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p> <p><u>Associations contre-indiquées :</u> <u>Interactions communes aux cytotoxiques</u> Phénytoïne (introduite en prophylaxie de l'effet convulsivant de certains anticancéreux). <i>Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.</i> Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. <u>Associations déconseillées :</u> Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune) Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente.</p>	<p>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p> <p>En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.</p> <p>Interactions communes aux cytotoxiques <u>Associations contre-indiquées :</u>(voir rubrique 4.3) + Vaccin contre la fièvre jaune antiamarile : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. <u>Associations déconseillées :</u> + Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune antiamarile) Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite). + Phénytoïne (et, par extrapolation fosphénytoïne) <i>Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.</i> Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son</p>

<p>Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).</p> <p><u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u></p> <p>Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).</p> <p>Associations nécessitant des précautions d'emploi :</p> <p><u>Phénytoïne</u> (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie). <i>Décrit pour doxorubicine, daunorubicine, carboplatine, cisplatine, carmustine, vincristine, vinblastine, bléomycine, méthotrexate.</i></p> <p>Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.</p> <p>Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.</p> <p>Associations à prendre en compte :</p> <p><u>Ciclosporine</u> (<i>décrit pour doxorubicine, étoposide</i>) <i>Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.</i></p> <p><u>Tacrolimus</u> (<i>par extrapolation à partir de la ciclosporine.</i>) <i>Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.</i></p> <p>Interactions spécifiques à l'estramustine</p> <p>Associations nécessitant des précautions d'emploi :</p> <p><u>Sels de calcium</u> <i>Diminution de l'absorption digestive de l'estramustine.</i> Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine.</p>	<p>métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.</p> <p>Associations à prendre en compte :</p> <p>+ <u>Ciclosporine – Immunosuppresseurs</u> (<i>décrit pour doxorubicine, étoposide</i>) <i>Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifération lymphoprolifératif.</i></p> <p>+ <u>Tacrolimus</u> (<i>par extrapolation à partir de la ciclosporine.</i>) <i>Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.</i></p> <p>* <u>Interactions spécifiques à l'estramustine</u></p> <p>Associations déconseillées :</p> <p>+ <u>Inhibiteurs de l'enzyme de conversion</u> Risque de majoration des effets indésirables à type d'œdème angio-neurotique (angio-œdème).</p> <p>Associations nécessitant des précautions d'emploi :</p> <p>+ <u>Sels de calcium</u> <i>Diminution de l'absorption digestive de l'estramustine.</i> Prendre les sels de calcium à distance de l'estramustine (plus de deux heures, si possible)</p> <p>+ <u>Acide clodronique</u> Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'estramustine par le clodronate. Une surveillance clinique doit être réalisée au cours de l'association.</p>
<p>4.6 <u>Grossesse et allaitement</u></p> <p>Sans objet</p>	<p>4.6 <u>Grossesse et allaitement</u></p> <p>ESTRACYT n'est pas indiqué chez la femme.</p> <p>Il est connu que l'estradiol et les moutardes azotées sont mutagènes, par conséquent les malades de sexe masculin et leurs partenaires féminines doivent utiliser des moyens contraceptifs efficaces durant tout le traitement par ESTRACYT et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement (voir Rubrique 4.4)</p>
<p>4.7 <u>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></p> <p>Sans objet</p>	<p>4.7 <u>Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</u></p> <p>Sans objet</p> <p>Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.</p>
<p>4.8 <u>Effets indésirables</u></p> <p>- Troubles digestifs : nausées, vomissements surtout en début de traitement. L'adjonction d'un anti-acide ou d'un anti-émétique permettent d'en réduire la fréquence. Diarrhées,</p> <p>- Impuissance, gynécomastie,</p>	<p>4.8 <u>Effets indésirables</u></p> <p>- Troubles digestifs Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements surtout en début de traitement. L'adjonction d'un anti-acide ou d'un anti-émétique permettent d'en réduire la fréquence. Diarrhées,</p> <p>- Affections endocriniennes : Impuissance, gynécomastie,</p>

<ul style="list-style-type: none"> - Accidents thrombo-emboliques. - Réactions d'hypersensibilité, incluant des éruptions cutanées, des œdèmes faciaux, des œdèmes angioneurotiques et des œdèmes de Quincke. - Angio-œdème (œdème de Quincke) survenant le plus souvent en association à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. - Leucopénies. - Œdèmes par rétention hydrosodée. 	<ul style="list-style-type: none"> - Affections cardio-vasculaires : Accidents thrombo-emboliques. Rétention liquidienne, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique, infarctus du myocarde, hypertension artérielle. - Affections hépatobiliaires : Altération Dégradation de la fonction hépatique. - Affections du système immunitaire : Réactions d'hypersensibilité, incluant des éruptions cutanées, des œdèmes faciaux, des œdèmes angioneurotiques et des œdèmes de Quincke. <p>Angio-œdème (œdème de Quincke, œdème du larynx) survenant le plus souvent en association à un traitement par inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En cas d'angio-œdème, le traitement par estramustine doit être immédiatement interrompu.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Affections hématologiques et du système lymphatique : Anémies, leucopénies, thrombocytopénie, rarement <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfique/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres régionaux de Pharmacovigilance. www.ansm.sante.fr</p>
<p>4.9 <u>Surdosage</u> Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de surdosage aigu connu.</p>	<p>4.9 <u>Surdosage</u> Dans l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de surdosage aigu connu.</p>