

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
25 juillet 2018**

triptoréline

DECAPEPTYL LP 3 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM) forme à libération prolongée sur 28 jours

Boîte de 1 flacon et 1 ampoule avec 1 seringue et 2 aiguilles (CIP : 34009 339 437 6 9)

DECAPEPTYL LP 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable (IM ou SC) forme à libération prolongée sur 3 mois

Boîte de 1 flacon et 1 ampoule avec 1 seringue et 3 aiguilles (CIP : 34009 341 256 5 2)

DECAPEPTYL LP 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

Boîte de 1 flacon et 1 ampoule avec 1 seringue et 2 aiguilles (CIP : 34009 398 901 7 3)

Laboratoire IPSEN PHARMA

Code ATC	L02AE04 (anologue de la GnRH)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement du cancer de la prostate <u>localisé à haut risque</u> en association avec la radiothérapie. »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important.
ASMR	<p>Les spécialités DECAPEPTYL LP 3 mg, 11,25 mg et 22,5 mg, en association avec la radiothérapie, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge du cancer de la prostate localisé à haut risque hormono-dépendant.</p> <p>Pour rappel, cette prise en charge comprend les autres analogues de la GnRH mentionnés dans la rubrique « 06. Comparateurs cliniquement pertinents » de cet avis.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les analogues de la GnRH, dont les spécialités DECAPEPTYL LP, sont des traitements de 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant aux stades non métastatiques avec tumeur localisée à haut risque et localement avancée, en association à la radiothérapie externe.</p> <p>A ce jour, la durée préconisée de la suppression androgénique est de 2 à 3 ans.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>AMM initiales :</p> <ul style="list-style-type: none">- Procédures nationales :<ul style="list-style-type: none">o 21/08/1995 (pour la spécialité DECAPEPTYL LP 3 mg)o 25/06/1996 (pour la spécialité DECAPEPTYL LP 11,25 mg)- Procédure de reconnaissance mutuelle<ul style="list-style-type: none">o 10/11/2009 (pour la spécialité DECAPEPTYL LP 22,5 mg) <p>Rectificatif d'AMM (procédure de « worksharing ») : extension d'indication faisant l'objet du présent avis :</p> <ul style="list-style-type: none">- 26/07/2017 (DECAPEPTYL LP 3 mg)- 27/07/2017 (DECAPEPTYL LP 11,25 et 22,5 mg)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02A Hormones et apparentés L02AE Analogues de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines L02AE04 triptoréline

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription des spécialités DECAPEPTYL LP sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans une nouvelle extension d'indication dans le « traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque en association avec la radiothérapie. ».

La définition du cancer de la prostate localisé à haut risque varie en fonction des référentiels mais repose habituellement sur la classification des cancers localisés de D'Amico. Elle correspond à des tumeurs ayant au moins un facteur pronostic défavorable parmi : un stade TNM T2c ou T2c-T3a¹ selon le référentiel, un score de Gleason élevé > 7² ou un taux de PSA sérique élevé (> 20 ng/ml).

Les spécialités DECAPEPTYL LP sont des médicaments à base de triptoréline, un analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines (GnRH ou LH-RH).

¹ Le stade T2c correspond à une tumeur limitée à la prostate et atteignant les 2 lobes prostatiques et le stade T3a correspond à une extension extra-capsulaire uni ou bilatérale (sans atteinte des vésicules séminales ou autres organes).

² Le degré de différenciation des cellules est apprécié par le score de Gleason. La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation de la tumeur, coté du grade 1 à 5. Le score de Gleason sur les prostatectomies, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades les plus représentés dans la tumeur analysée. Sur les biopsies, le score de Gleason s'établit en additionnant le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif.

Les spécialités DECAPEPTYL LP sont déjà indiquées dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé³, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie et dans le traitement du cancer métastatique.

Lors de leur inscription dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé, les spécialités DECAPEPTYL LP avaient obtenu un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu (ASMR) V (avis du 12 avril 2006 et du 22 septembre 2010). Dans son dernier avis de renouvellement du 16 mars 2016, la Commission a considéré que le SMR des spécialités DECAPEPTYL LP était important dans l'ensemble des indications de leur AMM selon les dosages (cancer de la prostate, puberté précoce, endométriose, infécondité féminine et traitement pré-opératoire des fibromes utérins).

Il est à noter que le 23 décembre 2016, un rectificatif d'AMM a permis l'administration de DECAPEPTYL LP 11,25 mg par voie sous-cutanée dans le traitement du cancer de la prostate, en complément de la voie intra-musculaire. La Commission a pris acte de ces modifications dans son avis du 4 avril 2018⁴ en estimant qu'elles ne sont pas de nature à modifier sa précédente évaluation.

L'extension d'indication faisant l'objet du présent avis (cancer de la prostate localisé à haut risque en association avec la radiothérapie) est en cohérence avec les recommandations nationales^{5,6} et internationales^{7,8} de prise en charge du cancer de la prostate localisé à haut risque.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

DECAPEPTYL LP 3 mg :

- « Cancer de la prostate

Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, **en association à la radiothérapie**.

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

- Puberté précoce (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon).
- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)

La durée du traitement est limitée à 6 mois. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.

- Infécondité féminine

³ Le cancer localement avancé correspond à une tumeur de localisation plus étendue que celle du cancer localisé à haut risque à un stade clinique TNM : T3 (ou T3b selon le référentiel) ou T4. Le stade T3b correspond à une extension extra-capsulaire aux vésicules séminales uni ou bilatérale et le stade T4 correspond à une tumeur atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou de la paroi pelvienne). Il est à noter que la définition de l'association européenne d'urologie est plus large car elle comprend également le stade N1.

⁴ Avis de la Commission du 4 avril 2018. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16768_DECAPEPTYL_LP_QD_RCP_Avis2_CT16768.pdf [accédé le 22/06/2018]

⁵ Haute Autorité de Santé (HAS) . Guide ALD –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer de la prostate. Janvier 2012. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf [accédé le 04/07/2018]

⁶ Rozet F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2016, 27, S95-S144, suppl 1

⁷ Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU – ESTRO – SIOG. Guidelines on prostate cancer. 2016. Part 1 : Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 2017 ; 71 : 618-29.

⁸ Parker C., Gillessen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5) : v69-v77, 2015.

Traitements complémentaires, en association avec les gonadotrophines (hMG, FSH, hCG), au cours d'une induction de l'ovulation en vue d'une fécondation in vitro suivie d'un transfert d'embryon (FIVETE).

- Traitement pré-opératoire des fibromes utérins :
 - associés à une anémie (avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 8 g/dl),
 - dans le cas où une réduction de la taille du fibrome est nécessaire pour faciliter ou modifier la technique opératoire : chirurgie endoscopique, chirurgie transvaginale.

La durée du traitement est limitée à 3 mois.

- Cancer du sein⁹

Traitements adjuvants, en association avec le tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, du cancer du sein hormonosensible à un stade précoce chez des femmes à haut risque de récidive, confirmées comme non ménopausées à l'issue d'une chimiothérapie. »

DECAPEPTYL LP 11,25 mg :

- « Cancer de la prostate

Traitements du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique.

Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie.

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

- Endométriose à localisation génitale et extragénitale (du stade I au stade IV)

La durée du traitement est limitée à 6 mois. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une seconde cure par la triptoréline ou par un autre analogue de la GnRH.

- Puberté précoce centrale (avant 8 ans chez la fille, avant 10 ans chez le garçon). »

DECAPEPTYL LP 22,5 mg est indiqué :

- « dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique,
- **dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie,**
- dans le traitement de la puberté précoce centrale (PPC) chez les enfants de 2 ans et plus avec une manifestation de PPC avant 8 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons. »

04 POSOLOGIE

« Posologie dans le cancer de la prostate :

- DECAPEPTYL LP 3 mg :

Deux schémas thérapeutiques peuvent être utilisés :

Une injection sous-cutanée quotidienne de DECAPEPTYL 0,1 mg à libération immédiate pendant sept jours, puis une injection intramusculaire de DECAPEPTYL L.P. 3 mg le 8ème jour ; cette injection est répétée toutes les 4 semaines, ou d'emblée, une injection intramusculaire de DECAPEPTYL L.P. 3 mg à libération prolongée qui sera renouvelée toutes les 4 semaines.

- DECAPEPTYL LP 11,25 mg :

Une injection intramusculaire ou sous-cutanée de DECAPEPTYL L.P. 11,25 mg renouvelée toutes les 3 mois.

- DECAPEPTYL LP 22,5 mg

La dose recommandée de DECAPEPTYL LP 22,5 mg est de 22,5 mg de triptoréline (1 flacon) administré tous les 6 mois (vingt-quatre semaines) par injection intramusculaire unique.

⁹ La spécialité DECAPEPTYL LP 3mg a obtenu une extension d'indication d'AMM le 21 septembre 2017 dans le cancer du sein. Cette extension d'indication est actuellement en cours d'évaluation par la Commission.

Durée du traitement (DECAPEPTYL LP 3 mg, LP 11,25 mg et LP 22,5 mg) :

Dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localisé à haut risque ou localement avancé, en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie, les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie par un traitement de privation androgénique longue était préférable à une radiothérapie suivie par une privation androgénique courte (voir rubrique 5.1. du RCP).

La durée du traitement de privation androgénique recommandée par les recommandations cliniques pour les patients avec un cancer de la prostate localisé à haut risque, ou localement avancé, recevant une radiothérapie est de 2 à 3 ans.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, non castrés chirurgicalement, traités par un agoniste de la GnRH, comme la triptoréline, et éligibles à un traitement par l'acétate d'abiratérone, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes ou l'enzalutamide, un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH doit être poursuivi. »

05 BESOIN MEDICAL

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique important, il se situe en France au premier rang des cancers chez l'homme avec une incidence estimée à 48 427 cas/an en France métropolitaine en 2013¹⁰. Il représente près de 26 % de l'ensemble des cancers incidents masculins.

Après une forte augmentation de l'incidence entre 1980 et 2005 (+8,5% par an entre 2000 et 2005¹¹) liée notamment à l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués de par l'introduction du dosage de PSA comme test de dépistage, il a été observé depuis 2005 une baisse brutale de l'incidence (-6% par an entre 2005 et 2009). Cette diminution d'incidence est liée à la fois au nombre important de cancers prévalents déjà diagnostiqués suite à plusieurs années de dépistage et à l'évolution des pratiques avec la prise de conscience du risque de surdiagnostic et de surtraitements des patients, incitant à la prudence vis-à-vis du dépistage¹². L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans¹³.

Parallèlement à l'incidence, il est observé une diminution de son taux de mortalité depuis la fin des années 1990 (en moyenne -4 % par an entre 2005 et 2009). Le cancer de la prostate se situe au troisième rang des décès par cancer chez l'homme avec 8 625 décès en 2013 et 8 207 décès estimés en 2017¹². Plus de trois quarts des décès surviennent après 75 ans et l'âge médian de décès est de 83 ans¹³. Avec une survie nette standardisée sur l'âge à 5 ans de 93 %, il s'agit d'un cancer de très bon pronostic¹⁰.

Le cancer de la prostate est le plus souvent diagnostiqué sur une élévation de la valeur du PSA sérique total, une anomalie de consistance de la prostate détectée au toucher rectal ou plus rarement sur un examen anatomopathologique du tissu prélevé lors du traitement d'une hypertrophie bénigne de la prostate. Le diagnostic est confirmé par l'examen anatomopathologique des prélèvements biopsiques transrectaux guidés par échographie endorectale.

¹⁰ <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> [accédé le 03/07/2018]

¹¹ Haute Autorité de Santé (HAS) . Guide ALD –Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique – Cancer de la prostate. Janvier 2012. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide_prostate_web.pdf [accédé le 04/07/2018]

¹² Institut national du cancer (INCA) Les cancers en France, édition 2017, collection Les Données, avril 2018. Disponible sur : http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=59 [accédé le 04/07/2018]

¹³ Rozer F., Hennequin C., Beauval J.B. et al. Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie) : Cancer de la prostate. Prog Urol, 2016, 27, S95-S144, suppl 1

Les recommandations actuelles^{5,6,7,8} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade localisé à haut risque préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH (en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localisées à haut risque et localement avancées).

Compte-tenu de l'incidence du cancer de la prostate et malgré la diminution du taux observé de mortalité depuis plusieurs années, il persiste un besoin de disposer d'alternatives thérapeutiques à visée curative dans le cancer de la prostate localisé à haut risque.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les recommandations nationales^{5,6} et internationales^{7,8} précisent la place de la radiothérapie externe avec hormonothérapie anti-androgénique longue (2 à 3 ans) comme traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque.

Ainsi, les comparateurs de DECAPEPTYL LP sont les autres analogues de la GnRH indiqués dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant, en adjuvant à la radiothérapie. Il est à noter que seules les spécialités ELIGARD (acétate de leuprорéline) disposent comme les spécialités DECAPEPTYL LP d'une AMM spécifique dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque en association à la radiothérapie.

Il convient de souligner qu'en cas de traitement par un analogue de la GnRH, une hypertestostéronémie transitoire (effet « flare up ») peut être observée. Dans cette situation, un anti-androgène peut être associé sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
ELIGARD 7,5 mg, 22,5 mg et 45 mg (acétate de leuprорéline) <i>Astellas Pharma</i>	oui	Traitements du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormonodépendant. • Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique (Enantone LP 3,75 mg et 11,25 mg) • Traitement du cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH (Enantone LP 30 mg) • Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ENANTONE LP 3,75 - 11,25 - 30 mg (leuprорéline) <i>Takeda</i>	oui		22/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge Oui/non
ZOLADEX 3,6 -10,8 mg (acétate de goséreléline) AstraZeneca	oui	C de la classification AUA). •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).	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) Ferring	oui	Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.	01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique, RI : renouvellement d'inscription

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, les spécialités DECAPEPTYL LP ont l'AMM dans le cancer de la prostate localisé à haut risque dans 14 pays européens.

Les données de prise en charge des spécialités DECAPEPTYL LP sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Tous dosages : Oui (13/04/2017)	Cancer de la prostate localisé à haut risque
Belgique	3,75 mg et 11,25 mg : Oui (16/07/2015) 22,5 mg : Oui (28/06/2017)	Cancer de la prostate localisé à haut risque
Italie	3,75mg : Oui (2/01/1992) 11,25mg : Oui (10/12/1998) 22,5mg : Oui (26/08/2015)	Cancer de la prostate localisé à haut risque
Pays bas	Tous dosages : Oui (10/08/2017)	Cancer de la prostate localisé à haut risque
Royaume-Uni	3,75 mg et 11,25 mg : Oui (09/05/2011) 22,5 mg : Oui (24/11/2011)	Cancer de la prostate localisé à haut risque

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

Dans le cadre de cette extension d'indication, aucune étude spécifique ayant évalué l'efficacité et la tolérance de la triptoréline en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque n'a été réalisée par le laboratoire.

Le laboratoire a déposé 8 études cliniques randomisées bibliographiques (EORTC 22961¹⁴, EORTC 22863^{15,16}, RTOG-86-10^{17,18}, RTOG 85-31¹⁹, RTOG 92-02^{20,21}, d'Amico 2008^{22,23}, EORTC 22991²⁴ et DART01/05 GICOR²⁵) parmi lesquelles 6 études mentionnées dans le RCP de DECAPEPTYL LP et qui ont appuyé les AMM dans le cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé. L'ensemble de ces études ont démontré le bénéfice de l'association d'un analogue de la GnRH et de la radiothérapie.

Ces études ne seront pas détaillées dans cet avis dans la mesure où :

- elles ne portent pas spécifiquement sur la triptoréline, médicament qui fait l'objet de cet avis^{14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25} ;
- les patients inclus étaient atteints de cancer de la prostate localisé mais pas spécifiquement à haut risque (T2c ou T2c-T3a), correspondant à une population plus importante que celle étudiée dans cette extension d'indication^{14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25} ;

¹⁴ Bolla M, deReijkeTM, VanTienhoven G et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. N Engl J Med 2009; 360 : 2516-27

¹⁵ Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 1997;337: 295-300

¹⁶ Bolla M, Collette L, Blank L et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 2002 ; 360 : 103-6

¹⁷ Pilepich MV, Winter K, John MJ et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001 ; 50 : 1243-52

¹⁸ Roach M 3rd, Bae K, Speight J et al. Short term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 585-91

¹⁹ Pilepich MV, Winter K, Lawton CA et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2005; 61 : 1285-90

²⁰ Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. J Clin Oncol 2003 ; 21 : 3972-8

²¹ Horwitz EM, Bae K, Hanks GE et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92 02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. J Clin Oncol 2008 ; 26 : 2497-504

²² D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients wrh clinically localized prostate cancer. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 821-27

²³ D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. JAMA 2008; 299 : 289-95.

²⁴ Bolla M, Maingon P, Carrie C et al. Short Androgen Suppression and Radiation Dose Escalation for Intermediate- and High-Risk Localized Prostate Cancer: Results of EORTC Trial 22991. J Clin Oncol 2016 ; 34 : 1748-56

²⁵ 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 : 320-7.

- la durée de traitement par analogue de la GnRH n'est pas celle recommandée par l'AMM et les recommandations nationales et internationales^{17,18,22,23,24}

08.2 Tolérance

8.2.1 Données issues des études cliniques

Les études cliniques n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR), couvrant la période du 1^{er} avril 2012 au 31 mars 2017. Concernant l'indication de la triptoréline dans le cancer de la prostate, des mises en gardes relatives au risque de dépression et à l'allongement de l'intervalle QT ont été actualisées.

8.2.3 Données issues du RCP

Les événements indésirables les plus communément observés lors du traitement avec la triptoréline étaient similaires à ceux observés avec d'autres agonistes de la GnRH ou après castration chirurgicale et incluaient des bouffées de chaleur et une diminution de la libido.

A l'exception des réactions immuno-allergiques (rares) et des réactions au site d'injection (<5%), tous les effets indésirables sont connus pour être liés aux changements de la testostéronémie.

Depuis les dernières soumissions à la Commission^{26,27}, des modifications de RCP en lien avec l'indication du cancer de la prostate en date du 27 juillet 2017 ont été réalisées concernant les rubriques suivantes (cf. annexe) :

- « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout de mises en gardes concernant l'augmentation de l'intervalle QT.
- « 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » : ajout des interactions avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou susceptibles de provoquer des torsades de pointe
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout de l'allongement de l'intervalle QT (en fréquence indéterminée)

D'autres modifications de RCP ont également concerné des indications autres que celle du cancer de la prostate et ne sont pas détaillées dans le présent avis :

- extension d'indication en date du 27 juillet 2017 dans le traitement de la puberté précoce centrale pour la spécialité DECAPEPTYL LP 22,5 mg²⁸
- extension d'indication en date du 21 septembre 2017 dans le cancer du sein pour la spécialité DECAPEPTYL LP 3 mg²⁹.

²⁶ Avis de renouvellement d'inscription des spécialités DECAPEPTYL 0,1 mg et DECAPEPTYL LP 3mg, 111,25 mg et 22,5 mg du 16 mars 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14882_DECAPEPTYL_PIS_RI_Avis2_CT14882.pdf [accédé le 03/07/2018]

²⁷ Avis de modification des conditions d'inscription de DECAPEPTYL LP 11,25 mg du 4 avril 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16768_DECAPEPTYL_LP_QD_RCP_Avis2_CT16768.pdf [accédé le 04/07/2018]

²⁸ Avis d'extension d'indication de DECAPEPTYL LP 22,5 mg du 21 février 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16628_DECAPEPTYL_LP_225_PIS_EI_Avis2_CT16628.pdf [accédé le 04/07/2018]

²⁹ Cette extension d'indication est actuellement en cours d'évaluation par la Commission.

08.3 Résumé & discussion

Depuis le 26 et le 27 juillet 2017³⁰, les spécialités DECAPEPTYL LP ont obtenu une extension d'indication de leur AMM initiale en association avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localement avancé aux cancers localisés à haut risque, élargissant le champ de leur indication initiale dans le cancer localement avancé.

Aucune étude clinique n'a spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance des spécialités DECAPEPTYL LP en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque.

Néanmoins, l'utilisation d'un traitement par suppression androgénique par les analogues de la GnRH, en association à la radiothérapie est déjà préconisée par les recommandations nationales^{5,6} et internationales^{7,8} dans la prise en charge du cancer de la prostate localisé à haut risque.

Aucun nouveau signal de pharmacovigilance n'a été identifié dans les études cliniques et des modifications de RCP en date du 27 juillet 2017 ont fait état du risque d'augmentation de l'intervalle QT.

08.4 Programme d'études

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations nationales^{5,6} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH (agonistes ou antagoniste) dans les situations suivantes :

- Au stade non métastatique :

- Tumeur localisée à risque intermédiaire (stade T2b, score de Gleason de 7 ou taux de PSA sérique de 10 à 20 ng/mL, classification de D'Amico) : en traitement adjuvant à la radiothérapie externe (durée de traitement ≤6 mois) ;
- Tumeur localisée à haut risque (stades T2c ou T2c-T3a, un score de Gleason élevé > 7³¹ ou un taux de PSA sérique élevé (> 20 ng/ml), classification de D'Amico) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;
- Tumeur localement avancée aux stades T3-T4 ou T3b-T4* selon le référentiel (classification TNM) : en association à la radiothérapie externe (durée de traitement de 2 à 3 ans) ;

- Au stade métastatique :

- Atteinte ganglionnaire (N+)** ou à distance (M+)** (classification TNM) : traitement de référence, en association éventuelle à une chimiothérapie (en cas de résistance à la castration) et/ou radiothérapie pelvi-prostatique (dans le sous-groupe de tumeurs N+) ;

*T3b – T4 : tumeur localement avancée, c'est-à-dire T3b = extension aux vésicules séminales uni ou bilatérale, T4 = tumeur fixée en atteignant d'autres structures que les vésicules séminales.

**N = atteinte ganglionnaire, M = métastases à distance

³⁰ La spécialité DECAPEPTYL LP a obtenu son extension d'AMM le 26 juillet 2017 et les spécialités DECAPEPTYL LP 11,25 et 22,5 mg ont obtenu leur extension d'AMM le 27 juillet 2017.

³¹ Le degré de différenciation des cellules est apprécié par le score de Gleason. La classification de Gleason est fondée sur le degré de différenciation de la tumeur, coté du grade 1 à 5. Le score de Gleason sur les prostatectomies, coté de 2 à 10, est la somme des deux grades les plus représentés dans la tumeur analysée. Sur les biopsies, le score de Gleason s'établit en additionnant le grade le plus représenté et le grade le plus péjoratif.

L'extension d'indication des spécialités DECAPEPTYL LP concerne le stade non métastatique dans le « traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque hormonodépendant, en association à la radiothérapie. »

Il est rappelé que DECAPEPTYL LP 3 mg est administré une fois par mois, DECAPEPTYL LP 11,25 mg une fois tous les 3 mois et DECAPEPTYL LP 22,5 mg une fois tous 6 mois.

Par ailleurs, il convient de noter qu'en cas de traitement par analogue de la GnRH comme DECAPEPTYL LP, une hypertestostéronémie transitoire (effet « flare up ») peut être observée. Dans cette situation, un anti-androgène peut être associé sur une courte période afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie.

Les analogues de la GnRH, dont les spécialités DECAPEPTYL LP, sont des traitements de 1^{ère} intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate hormono-dépendant aux stades non métastatiques avec tumeur localisée à haut risque et localement avancée, en association à la radiothérapie externe.

A ce jour, la durée préconisée de la suppression androgénique est de 2 à 3 ans.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- Le cancer de la prostate est une maladie qui engage le pronostic vital.
- Les spécialités DECAPEPTYL LP sont des traitements à visée curative en association avec la radiothérapie.
- Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités DECAPEPTYL LP est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses aux spécialités DECAPEPTYL LP.
- Les spécialités DECAPEPTYL LP, en association avec la radiothérapie, sont un traitement de première intention dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate au stade localisé à haut risque.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de la maladie,
 - son incidence au rang de premier cancer le plus fréquent chez l'homme,
 - du besoin médical établi,
 - de l'absence d'étude clinique ayant spécifiquement évalué l'efficacité et la tolérance de DECAPEPTYL LP en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque hormono-dépendant,
 - de l'absence d'évaluation spécifique de l'impact sur la morbi-mortalité de DECAPEPTYL LP,
 - de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins,
- les spécialités DECAPEPTYL LP ne sont pas susceptibles d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités DECAPEPTYL LP 3 mg, LP 11,25 mg et LP 22,5 mg est important, en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Les spécialités DECAPEPTYL LP 3 mg, LP 11,25 mg et LP 22,5 mg, en association avec la radiothérapie, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise charge du cancer de la prostate localisé à haut risque.

Pour rappel, cette prise en charge comprend les autres analogues de la GnRH mentionnés dans la rubrique « 06. Compartateurs cliniquement pertinents » de cet avis.

010.3 Population cible

La population cible des spécialités DECAPEPTYL LP définie par les patients ayant un cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque est approchée comme suit, en l'absence de données de prévalence :

- selon les données actualisées de l'Inca, l'incidence du cancer de la prostate a été évaluée à 48 427 nouveaux cas en 2013³².
- les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate rapportent la part des stades au diagnostic qui est estimée à 84% pour les stades localisés (n=40 679)
- d'après la littérature, parmi les patients au stade localisé, 15 %³³ sont diagnostiqués au stade localisé à haut risque, soit 6 102 patients.

En conclusion, la population cible incidente des spécialités DECAPEPTYL LP dans cette extension d'indication est estimée à 6 102 patients par an.

011 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'extension d'indication « en association avec la radiothérapie, dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque » et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

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

³² <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-de-la-prostate> [accédé le 03/07/2018]

³³ Rozet F, Hennequin C, Fromont G et al. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Progrès en urologie (2011) 21, 901-8.

1 **012 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP DES SPECIALITES DECAPEPTYL LP 3 MG, 11,25 MG**
2 **ET 22,5 MG SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM**

3 ▶ **DECAPEPTYL LP 3 mg et 11,25 mg, poudre et solvant pour suspension injectable forme à libération prolongée**

RCP précédemment évalué par la Commission en date du 22 avril 2016	RCP en vigueur à la date du 21 septembre 2017
4.1. Indications thérapeutiques <ul style="list-style-type: none">• Cancer de la prostate Traitemen du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie. Traitement du cancer de la prostate métastatique. [...]	4.1. Indications thérapeutiques <ul style="list-style-type: none">• Cancer de la prostate Traitemen du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie. ou métastatique. Traitement du cancer de la prostate métastatique, localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie. Voir rubrique 5.1. [...]
4.2. Posologie et mode d'administration [...]	4.2. Posologie et mode d'administration Posologie [...]Durée du traitement : voir rubrique 5.1. Dans le traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localisé à haut risque ou localement avancé, en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie, les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie par un traitement de privation androgénique longue était préférable à une radiothérapie suivie par une privation androgénique courte. Voir rubrique 5.1. La durée du traitement de privation androgénique recommandée par les recommandations cliniques pour les patients avec un cancer de la prostate localisé à haut risque, ou localement avancé, recevant une radiothérapie est de 2 à 3 ans. Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, non castrés chirurgicalement, traités par un agoniste de la GnRH, comme la triptoréline, et éligibles à un traitement par l'acétate d'abiratéron, un inhibiteur de la biosynthèse des androgènes ou l'enjalutamide, un inhibiteur de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH doit être poursuivi
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...]Le traitement par suppression androgénique peut entraîner un allongement de l'intervalle QT.

						<p>Chez les patients ayant des antécédents ou présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT et chez les patients traités par un médicament susceptible de prolonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), le médecin devra évaluer le rapport bénéfice/risque, y compris le risque de torsades de pointe, avant l'initiation d'un traitement par DECAPEPTYL.</p> <p>[...]</p>					
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]						4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions [...]					
						Etant donné qu'un traitement par suppression androgénique peut provoquer un allongement de l'intervalle QT, l'utilisation concomitante de DECAPEPTYL et de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT ou de médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe tels les médicaments antiarythmiques de classe Ia (par exemple : quinidine, disopyramide) ou de classe III (par exemple : amiodarone, sotalol, dofetilide, ibutilide), la méthadone, la moxifloxacine, les antipsychotiques, etc doit être évaluée avec attention (voir rubrique 4.4).					
4.8. Effets indésirables [...] <u>Tolérance générale chez l'homme (voir rubrique 4.4)</u> [...]						4.8. Effets indésirables [...] <u>Tolérance générale chez l'homme (voir rubrique 4.4)</u> [...]					
Classes des systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Après commercialisation Fréquence indéterminée	Classes des systèmes d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Après commercialisation Fréquence indéterminée
Infections et infestations				Rhinopharyngite		Infections et infestations				Rhinopharyngite	
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytose			Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytose		
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Réaction anaphylactique	Choc anaphylactique	Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Réaction anaphylactique	Choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie Diabète Goutte Hyperlipidémie Appétit augmenté			Troubles du métabolisme et de la nutrition			Anorexie Diabète Goutte Hyperlipidémie Appétit augmenté		
Affections psychiatriques	Diminution de la libido	Perte de la libido Dépression*	Insomnie Irritabilité	État confusionnel Baisse de	Anxiété	Affections psychiatriques	Diminution de la libido	Perte de la libido	Insomnie	État confusionnel	Anxiété

		Changements d'humeur*		l'activité Humeur euphorique				Dépression* Changements d'humeur*	Irritabilité	Baisse de l'activité Humeur euphorique	
Système nerveux	Paresthésie du membre inférieur	Céphalée Sensation vertigineuse	Paresthésie	Atteinte de la mémoire							
Affections oculaires			Défauts visuels	Sensation anormale dans l'œil Perturbation visuelle							
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Vertige								
Affections cardiaques			Palpitations								
Affections vasculaires	Bouffées de chaleur	Hypertension		Hypotension							
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée Epistaxis	Orthopnée							
Affections gastro-intestinales		Bouche sèche Nausée	Douleur abdominale Constipation Diarrhée Vomissement	Distension abdominale Dysgueusie Flatulence							
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Hyperhidrose		Acné Alopécie Erythème Prurit Rash Urticaire	Eruption bulleuse Purpura	Œdème angioneurotique						
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale	Douleur musculo-squelettique Extrémités douloureuses	Arthralgie Douleur osseuse Crampe musculaire Faiblesse musculaire Myalgie	Raideur articulaire Tuméfaction articulaire Raideur musculo-squelettique Ostéoarthrite							

Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie Rétention urinaire		Incontinence urinaire	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale	Douleur musculo-squelettique Extrémités douloureuses	Arthralgie Douleur osseuse Crampe musculaire Faiblesse musculaire Myalgie	Raideur articulaire Tuméfaction articulaire Raideur musculo-squelettique Ostéoarthrite		
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection (incluant anéjaculation, trouble de l'éjaculation)	Douleur pelvienne	Gynécomastie Douleur mammaire Atrophie testiculaire Douleur testiculaire									
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Réaction au site d'injection (incluant érythème, inflammation et douleur) Oedème	Léthargie Œdèmes périphériques Douleur Frissons Somnolence	Douleur thoracique Dystasie Syndrome pseudo-grippal Fièvre	Malaise	Affections du rein et des voies urinaires			Nycturie Rétention urinaire		Incontinence urinaire	
Investigations		Poids augmenté	Alanine aminotransférase augmentée Aspartate aminotransférase augmentée Créatininémie augmentée Pression artérielle augmentée Urémie augmentée Gamma-glutamyltransférase augmentée Poids abaissé	Phosphatase alcaline augmentée		Affections des organes de reproduction et du sein	Dysérection (incluant anéjaculation, trouble de l'éjaculation)	Douleur pelvienne	Gynécomastie Douleur mammaire Atrophie testiculaire Douleur testiculaire			
						Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie	Réaction au site d'injection (incluant érythème, inflammation et douleur) Oedème	Léthargie Œdèmes périphériques Douleur Frissons Somnolence	Douleur thoracique Dystasie Syndrome pseudo-grippal Fièvre	Malaise	
						Investigations		Poids augmenté	Alanine aminotransférase augmentée Aspartate aminotransférase augmentée Créatininémie augmentée Pression artérielle augmentée Urémie augmentée Gamma-glutamyltransférase augmentée Poids abaissé	Phosphatase alcaline augmentée		

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Cancer de la prostate

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Cancer de la prostate

L'administration d'une dose quotidienne de triptoréline peut entraîner une élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH, ce qui a pour conséquence une augmentation initiale des taux de testostérone. La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH conduisant les stéroïdes à des taux de castration, dans un délai de 2 à 3 semaines, aussi longtemps que le produit est administré.

Le traitement est susceptible d'entraîner une amélioration des signes fonctionnels et objectifs.

Une étude clinique randomisée de phase III, portant sur 970 patients avec un cancer de la prostate localement avancé (T2c-T4) a recherché si une radiothérapie associée à une privation androgénique courte (6 mois, n=483) était non-inférieure à une radiothérapie associée à une privation androgénique longue (3 ans, n=487). L'agoniste de la GnRH était la triptoréline (62,2%) ou d'autres agonistes (37,8%), et l'essai n'était pas stratifié sur le type d'agoniste.

Globalement, la mortalité totale à 5 ans était de 19,0% et 15,2%, respectivement dans les groupes "traitement hormonal court" et "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,42 (IC unilatéral à 95,71%=[1,09 ; 1,85] ; p=0,65 pour la non infériorité et p=0,0082 pour le test post-hoc de différence entre les groupes de traitement). La mortalité à 5 ans spécifiquement liée à la prostate était 4,78% et 3,2% respectivement dans les groupes "traitement hormonal court" et "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,71 (IC 95%[1,14 à 2,57] ; p=0,002).

L'analyse post hoc dans le sous-groupe triptoréline va dans le même sens de l'avantage du traitement long par rapport au traitement court sur la mortalité globale (risque relatif de 1,28 ; IC à 95,71%=[0,89 ; 1,84] ; p=0,38 et p=0,08 respectivement pour les tests post-hoc de non infériorité et de différence entre les groupes de traitement).

~~Cette étude montre que l'association d'une radiothérapie et d'une privation androgénique longue (de 3 ans) est préférable à l'association d'une radiothérapie et d'une privation androgénique courte (de 6 mois).~~

L'administration d'une dose quotidienne de triptoréline peut entraîner une élévation initiale des taux sanguins de LH et de FSH, ce qui a pour conséquence une augmentation initiale des taux de testostérone. La poursuite du traitement entraîne une diminution des taux de LH et de FSH conduisant les stéroïdes à des taux de castration, dans un délai de 2 à 3 semaines, aussi longtemps que le produit est administré.

Le traitement est susceptible d'entraîner une amélioration des signes fonctionnels et objectifs.

Chez les patients avec un cancer de la prostate localement avancé, plusieurs études cliniques, randomisées, à long terme, ont démontré le bénéfice d'une privation androgénique associée à la radiothérapie (RT) en comparaison à la RT seule (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).

Une étude clinique randomisée de phase III, (EORTC 22961), portant sur 970 patients avec un cancer de la prostate localement avancé (**principalement T2c-T4**, **avec des patients T1c à T2b avec un envahissement ganglionnaire régional**), a recherché si une radiothérapie associée à une privation androgénique courte (6 mois, n=483) était non-inférieure à une radiothérapie associée à une privation androgénique longue (3 ans, n=487). L'agoniste de la GnRH était la triptoréline (62,2%) ou d'autres agonistes (37,8%), et l'essai n'était pas stratifié sur le type d'agoniste.

Globalement, la mortalité totale à 5 ans était de 19,0% et 15,2%, respectivement dans les groupes "traitement hormonal court" et "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,42 (IC unilatéral à 95,71%=[1,09 ; 1,85] ; p=0,65 pour la non infériorité et p=0,0082 pour le test post-hoc de différence entre les groupes de traitement). La mortalité à 5 ans spécifiquement liée à la prostate était 4,78% et 3,2% respectivement dans les groupes "traitement hormonal court" et "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,71 (IC 95%[1,14 à 2,57] ; p=0,002). **La qualité de vie, évaluée avec l'échelle QLQ-C30, n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p=0,37).**

L'analyse post hoc dans le sous-groupe triptoréline va dans le même sens de l'avantage du traitement long par rapport au traitement court sur la mortalité globale (risque relatif de 1,28 ; IC à 95,71%=[0,89 ; 1,84] ; p=0,38 et p=0,08 respectivement pour les tests post-hoc de non infériorité et de différence entre les groupes de traitement).

L'indication du cancer de la prostate localisé à haut risque est basée sur des études publiées sur l'association de la radiothérapie et des analogues de la GnRH. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 et D'Amico et al JAMA, 2008). Elles ont toutes démontré un avantage de l'association des analogues de la GnRH avec la radiothérapie. Dans les études publiées, il n'était

<p>[...]</p>	<p>pas possible de clairement différencier les populations respectives des indications du cancer de la prostate localement avancé et du cancer de la prostate localisé à haut risque.</p> <p>Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les études cliniques ont démontré le bénéfice de l'ajout des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes comme l'acétate d'abiratéron ou des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes comme l'enjalutamide, au traitement par un analogue de la GnRH, comme la triptoréline [...]</p>
--------------	--

1
2
3
4

► DECAPEPTYL LP 22,5 mg, poudre et solvant pour suspension injectable à libération prolongée

RCP précédemment évalué par la Commission en date du 31 août 2016	RCP en vigueur à la date du 27 juillet 2017
<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>DECAPEPTYL LP 22,5 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.</p> <p>DECAPEPTYL LP 22,5 mg est indiqué en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé.</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>[...]</p> <p>Dans le traitement concomitant ou adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate localement avancé, les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie d'une privation androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'une privation androgénique de 6 mois (voir rubrique 5.1). La durée de la suppression androgénique recommandée dans les guides de bonnes pratiques médicales, pour les patients des stades T3 et T4 traités par radiothérapie est de 2 à 3 ans.</p> <p>[...]</p> <p>Mode d'administration</p> <p>[...]</p>	<p>4.1. Indications thérapeutiques</p> <p>DECAPEPTYL LP 22,5 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.</p> <p>DECAPEPTYL LP 22,5 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie. Voir section 5.1.</p> <p>[...]</p> <p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>[...]</p> <p>Dans le traitement concomitant ou adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, les données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie d'une privation androgénique longue est préférable à une radiothérapie suivie d'une privation androgénique courte (voir rubrique 5.1). La durée de la suppression androgénique recommandée dans les guides de bonnes pratiques médicales, pour les patients des stades T3 ou T4 avec un cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, traités par radiothérapie, est de 2 à 3 ans.</p> <p>[...]</p> <p>Mode d'administration</p> <p>[...]</p> <p>Une fois reconstituée, la suspension de DECAPEPTYL LP 22,5 mg doit être injectée en intramusculaire de manière relativement rapide et sans interruption pour éviter un potentiel blocage de l'aiguille.</p>

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

Cancer de la prostate

[...]

Comme avec les autres analogues de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de compression médullaire ou d'insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications devra être institué et dans les cas extrêmes une orchidectomie (castration chirurgicale) devra être envisagée. Un suivi attentif est nécessaire lors des premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales et/ou d'obstruction des voies urinaires.

[...]

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité clinique

L'administration par voie intramusculaire d'un total de 2 doses (12 mois) de DECAPEPTYL LP 22,5 mg chez des patients souffrant de cancer avancé de la prostate permet d'une part d'obtenir, après quatre semaines, des taux de testostérone en dessous du seuil de castration chez 97,5% des patients, et d'autre part de maintenir les taux de testostérone en dessous du seuil de castration chez 93,0% des patients du deuxième au douzième mois de traitement.

Dans un essai clinique randomisé de phase III incluant 970 patients atteints de cancer de la prostate localement avancé (T2c-T4) et traités par radiothérapie, 483 patients ont été traités par une suppression androgénique courte (6 mois) associée et 487 patients par une suppression androgénique longue (3 ans) associée. Une analyse de non-infériorité a comparé le traitement hormonal concomitant et adjuvant court par rapport au traitement hormonal concomitant et adjuvant long par agonistes de la GnRH (principalement la triptoréline (62,2%) ou la goséréline (30,1%)).

Globalement, la mortalité totale à 5 ans était de 19,0% dans le groupe "traitement hormonal court" et de 15,2% dans le groupe "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,42 (IC unilatéral à 95,71% = 1,79 ; IC à 95,71% = [

[...]

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

[...]

L'efficacité et la sécurité de DECAPEPTYL LP 22,5 mg ont seulement été établies pour l'administration par voie intramusculaire. L'administration par voie sous-cutanée n'est pas recommandée.

Cancer de la prostate

[...]

Comme avec les autres analogues de la GnRH, des cas isolés de compression médullaire ou d'obstruction de l'urètre ont été observés. En cas de compression médullaire ou d'insuffisance rénale, un traitement standard de ces complications devra être institué et dans les cas extrêmes une orchidectomie (castration chirurgicale) devra être envisagée. Un suivi attentif est nécessaire lors des premières semaines de traitement, en particulier chez les patients souffrant de métastases vertébrales, **à risque de compression de la moelle épinière et chez les patients avec une obstruction des voies urinaires.**

[...]

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

[...]

Efficacité et sécurité clinique dans le cancer de la prostate

L'administration par voie intramusculaire d'un total de 2 doses (12 mois) de DECAPEPTYL LP 22,5 mg chez des patients souffrant de cancer avancé de la prostate permet d'une part d'obtenir, après quatre semaines, des taux de testostérone en dessous du seuil de castration chez 97,5% des patients, et d'autre part de maintenir les taux de testostérone en dessous du seuil de castration chez 93,0% des patients du deuxième au douzième mois de traitement.

Chez les patients avec un cancer de la prostate localement avancé, plusieurs études cliniques, randomisées, à long terme, ont démontré le bénéfice d'une privation androgénique associée à la radiothérapie (RT) en comparaison à la RT seule (RTOG 85-31, RTOG 86-10, EORTC 22863, D'Amico et al., JAMA, 2008).

Dans un essai clinique randomisé de phase III, (**EORTC 22961**) incluant 970 patients atteints de cancer de la prostate localement avancé (**principalement T2c-T4, avec des patients T1c à T2b avec un envahissement ganglionnaire régional**) et traités par radiothérapie, 483 patients ont été traités par une suppression androgénique courte (6 mois) associée et 487 patients par une suppression androgénique longue (3 ans) associée. Une analyse de non-infériorité a comparé le traitement hormonal concomitant et adjuvant court par rapport au traitement hormonal concomitant et adjuvant long par agonistes de la GnRH (principalement la triptoréline (62,2%) ou la goséréline (30,1%))).

Globalement, la mortalité totale à 5 ans était de 19,0% dans le groupe "traitement hormonal court" et de 15,2% dans le groupe "traitement hormonal long", soit un

1,09 ; 1,85] ; p=0,65 pour la non infériorité et p=0,0082 pour le test post-hoc de différence entre les groupes de traitement). La mortalité à 5 ans spécifiquement liée au cancer de la prostate était 4,78% dans le groupe "traitement hormonal court" et de 3,2% dans le groupe "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,71 (IC 95% =[1,14 à 2,57] ; p=0,002).

~~Les résultats de cette étude montrent que la radiothérapie suivie d'une privation androgénique de 3 ans est préférable à une radiothérapie suivie d'une privation androgénique de 6 mois.~~

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les études cliniques ont démontré le bénéfice de l'ajout des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes comme l'acétate d'abiratéron ou des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes comme l'enjalutamide, au traitement par un analogue de la GnRH, comme la triptoréline.

risque relatif de 1,42 (IC unilatéral à 95,71%=[1,09 ; 1,85] ; p=0,65 pour la non infériorité et p=0,0082 pour le test post-hoc de différence entre les groupes de traitement). La mortalité à 5 ans spécifiquement liée au cancer de la prostate était 4,78% dans le groupe "traitement hormonal court" et de 3,2% dans le groupe "traitement hormonal long", soit un risque relatif de 1,71 (IC 95% =[1,14 à 2,57] ; p=0,002). La qualité de vie, évaluée avec l'échelle QLQ-C30, n'était pas significativement différente entre les deux groupes (p=0,37).

L'indication du cancer de la prostate localisé à haut risque est basée sur des études publiées sur l'association de la radiothérapie et des analogues de la GnRH. Les données cliniques de cinq études publiées ont été analysées (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 86-10 et D'Amico et al., JAMA, 2008). Elles ont toutes démontré un avantage de l'association des analogues de la GnRH avec la radiothérapie. Dans les études publiées, il n'était pas possible de clairement différencier les populations respectives des indications du cancer de la prostate localement avancé et du cancer de la prostate localisé à haut risque.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les études cliniques ont démontré le bénéfice de l'ajout des inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes comme l'acétate d'abiratéron ou des inhibiteurs de la voie de signalisation des récepteurs aux androgènes comme l'enjalutamide, au traitement par un analogue de la GnRH, comme la triptoréline.