



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 FEVRIER 2020

leuproréline
LEPTOPROL 5 mg, implant en seringue pré-remplie

Nouvelle indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'indication de l'AMM.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les recommandations actuelles sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la LH-RH (durée de traitement longue de 2 à 3 ans) en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localisées à haut risque et localement avancées.

Dans le cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire, une suppression androgénique de courte durée (≤ 6 mois) est recommandée en association à la radiothérapie externe.

Place du médicament

Les analogues de la LH-RH, dont la spécialité LEPTOPROL, 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.

Dans le cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire, une suppression androgénique de courte durée (≤ 6 mois) est recommandée en association à la radiothérapie externe.

Motif de l'examen	Extension d'indication
Indication concernée	« Traitement du cancer de la prostate localement avancé hormonosensible, en association pendant ou après la radiothérapie externe. Traitement du cancer de la prostate localisé hormonosensible chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque, en association à la radiothérapie externe. »
SMR	Important
ASMR	LEPTOPROL n'apporte d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer de la prostate.
ISP	Il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour LEPTOPROL.
Place dans la stratégie thérapeutique	Les analogues de la LH-RH, dont la spécialité LEPTOPROL, sont des traitements de 1ère intention dans la stratégie de prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant dans le cadre de l'utilisation de la radiothérapie.
Population cible	12 740 patients par an.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité LEPTOPROL 5 mg (leuproréline) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication : traitement du cancer de la prostate localement avancé hormonosensible, en association pendant ou après la radiothérapie externe ainsi que celui localisé hormonosensible chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque, en association à la radiothérapie externe.

LEPTOPROL (leuproréline) 5 mg, implant en seringue pré-remplie est un médicament dont l'AMM est basée sur un dossier de type hybride (médicament dont l'AMM repose en partie sur les résultats d'essais cliniques du médicament de référence. Article 10(3) de la directive Européenne 2001/83/CE) et dont le médicament de référence est ENANTONE LP (leuproréline) 11,25 mg, microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée. Il s'agit d'une forme galénique, sous forme d'un implant sous-cutané biodégradable conditionné dans une seringue pré-remplie s'administrant tous les 3 mois, sans nécessité de reconstitution préalable avant injection.

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement du cancer de la prostate localement avancé hormonosensible, en association pendant ou après la radiothérapie externe.

Traitement du cancer de la prostate localisé hormonosensible chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque, en association à la radiothérapie externe.

LEPTOPROL est un traitement à visée palliative indiqué chez les patients atteints de cancer avancé de la prostate hormonosensible. »

03 POSOLOGIE

« L'indication du traitement doit être établie et le suivi du traitement à long terme doit être réalisé par des médecins expérimentés dans le traitement des cancers.

La dose recommandée est une dose unique de 5 mg de LEPTOPROL® une fois tous les 3 mois.

Si, dans des cas exceptionnels, l'administration de l'implant devait être reportée dans la limite de 4 semaines, l'effet thérapeutique sera maintenu chez la majorité des patients (voir rubrique Pharmacocinétique).

Populations particulières : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou chez les personnes âgées.

Population pédiatrique : LEPTOPROL est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents (voir rubrique Contre-indications). »

04 BESOIN MEDICAL

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.

Les recommandations actuelles¹ sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la LHRH (durée de traitement longue de 2 à 3 ans) en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localisées à haut risque et localement avancées).

Dans le cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire, une suppression androgénique de courte durée (≤ 6 mois) est recommandée en association à la radiothérapie externe.

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 localement avancé et dans le cancer localisé à haut risque et à risque intermédiaire.

¹ 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.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ELIGARD 7,5/22,5 mg** et 45 mg (acétate de leuproréline) <i>Astellas Pharma</i>	Oui	Traitement 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	22/06/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ENANTONE LP 3,75, 11,25 et 30 mg (leuproréline) <i>Takeda</i>	Oui	ENANTONE LP 3,75 mg Cancer de la prostate : Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. 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 C de la classification AUA) ENANTONE LP 11,25 mg Cancer de la prostate : Traitement du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. 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 C de la classification AUA) ENANTONE LP 30 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. 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 C de la classification AUA).	05/12/2018 (RI)	Important	Sans objet	Oui
ZOLADEX 3,6/10,8 mg** (acétate de goséréline) <i>AstraZeneca</i>	Oui	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). 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).	07/09/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) <i>Ferring</i>	Oui	Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localement avancé ou métastatique.	01/07/2015 (RI)	Important	Sans objet	Oui
DECAPEPTYL LP 3, 11,25** et 22,5 mg (triptoréline) <i>Ipsen Pharma</i>	Oui	<p>DECAPEPTYL LP 3 mg Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque en association avec la radiothérapie.</p> <p>DECAPEPTYL LP 11,25 mg Traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque ou localement avancé, en association à la radiothérapie.</p> <p>DECAPEPTYL LP 22,5 mg Traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à haut risque ou localement avancé en association à la radiothérapie,</p>	25/07/2018 (EIT)	Important	ASMR V	Oui
	Oui	<p>DECAPEPTYL LP 3 mg et 11,25 mg : Cancer de la prostate : Traitement du cancer de la prostate localement avancé, seul ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie. Traitement du cancer de la prostate métastatique.</p> <p>DECAPEPTYL LP 22,5 mg : Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé ou métastatique. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate hormonodépendant localement avancé.</p>	16/03/2016 (RI)	Important	Sans objet	Oui

* classe pharmaco-thérapeutique

** Présentations s'administrant tous les 3 mois

05.2 Compareurs non médicamenteux

La castration chirurgicale

► Conclusion

Les compareurs cités dans le tableau sont les compareurs cliniquement pertinents de LEPTOPROL.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique spécifique n'a été réalisée avec la spécialité LEPTOPROL pour évaluer son efficacité et sa tolérance en association à la radiothérapie chez les patients ayant un cancer localement avancé ou un cancer localisé à haut risque ou à risque intermédiaire. L'AMM est fondée sur les données ayant démontré l'intérêt d'une suppression androgénique par des analogues de la LH-RH dont la place a été établie dans ce contexte depuis des décennies.

06.1 Efficacité

Le RCP de LEPTOPROL mentionne les résultats d'efficacité sous d'autres analogues de la LH-RH dans le cancer de la prostate localisé :

« La supériorité de l'association de la radiothérapie et du traitement par privation androgénique avec des analogues de la LHRH par rapport à la radiothérapie seule chez des patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire été démontrée lors de l'essai clinique suivant.

L'essai clinique de phase III randomisé RTOG 94-08 a été conduit chez des patients atteints d'un cancer localisé de la prostate au stade T1b, T1c, T2a ou T2b et dont le PSA était inférieur ou égal à 10 ng/mL.

Le sous-groupe de patients présentant un profil de risque intermédiaire défini par un score de Gleason de 6 associé à un PSA compris entre > 10 ng/mL et 20 ng/mL ou au stade clinique T2b incluait 524 patients dans le groupe traité par privation androgénique de courte durée sur 4 mois (2 mois avant et 2 mois en association avec la radiothérapie) et 544 patients dans le groupe traité par radiothérapie seule.

Dans ce sous-groupe de patients à profil de risque intermédiaire, le groupe ayant reçu en association la radiothérapie et le traitement par privation androgénique avec de l'acétate de goséréline ou de l'acétate de leuproréline présentait un bénéfice supérieur au groupe recevant une radiothérapie seule.

La survie globale à 10 ans était de 61 % versus 54 % (hazard ratio : 1,23, IC à 95 % [1,02 - 1,49 ; p = 0,03]). La mortalité spécifique due à la maladie était de 3 % versus 10 % (hazard ratio de 2,49, IC à 95 % [1,50 - 4,11 ; p = 0,004]) et la progression biochimique de 28 % versus 45 % (hazard ratio de 1,79, IC à 95 % [1,45 - 2,21 ; p < 0,001]).

L'utilisation chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localisé à haut risque repose sur des essais cliniques publiés portant sur la radiothérapie en association avec des agonistes de la LHRH, incluant l'acétate de leuproréline.

Les données cliniques publiées dans le cadre de cinq essais cliniques montrent clairement l'intérêt de l'association de la radiothérapie avec des agonistes de la LHRH (EORTC 22863, RTOG 85-31, RTOG 92-02, RTOG 8610 et D'Amico et al., JAMA 2004). Une différenciation claire de la population étudiée entre les indications cancer de la prostate localement avancé et cancer de la prostate localisé à haut risque n'était pas possible.

Des données cliniques ont montré que la radiothérapie suivie d'un traitement par privation androgénique de 3 ans devrait être privilégiée à la radiothérapie suivie d'un traitement par privation androgénique de 6 mois.

Une durée de traitement par privation androgénique de 2 à 3 ans chez les patients du stade T3 au stade T4 est préconisée par les recommandations cliniques.

Chez les patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, le bénéfice de l'ajout aux agonistes de la LHRH comme l'acétate de leuproréline, des médicaments tels que des inhibiteurs de la synthèse d'androgènes (par exemple, l'acétate d'abiratérone), des antiandrogènes (par exemple l'enzalutamide), des taxanes (par exemple le docétaxel ou le paclitaxel) ou des agents de radiothérapie (par exemple le radium 223) a été démontré. »

06.2 Tolérance

D'après le RCP de LEPTOPROL les effets indésirables très fréquents ($\geq 1/10$) sont : « les bouffées de chaleur, l'augmentation de la transpiration, les douleurs osseuses, la réduction ou perte de la libido et de la puissance sexuelle, la réduction de la taille des testicules, la prise de poids, les réactions cutanées locales, telles que rougeur, douleur, œdème et démangeaisons au point d'injection qui disparaissent normalement même lorsque le traitement est poursuivi ».

06.3 Résumé & discussion

L'extension d'indication du LEPTOPROL dans le cadre de la radiothérapie pour un cancer de la prostate localisé (haut risque ou risque intermédiaire) ou au stade localement avancé est fondée sur les données bibliographiques des autres analogues de la LH-RH.

Ces données avaient démontré l'intérêt d'une suppression androgénique par des analogues de la LH-RH associée à la radiothérapie par rapport à la radiothérapie seule.

En conséquence, LEPTOPROL n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical déjà couvert dans cette situation.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Les recommandations actuelles¹ sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la LH-RH (durée de traitement longue de 2 à 3 ans) en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localisées à haut risque et localement avancées.

Dans le cancer de la prostate localisé à risque intermédiaire, une suppression androgénique de courte durée (≤ 6 mois) est recommandée en association à la radiothérapie externe.

Les analogues de la LH-RH, dont la spécialité LEPTOPROL, sont des traitements de 1^{ère} intention dans la stratégie de prise en charge du cancer de la prostate hormono-dépendant dans le cadre de l'utilisation de la radiothérapie.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

- ▮ Le cancer de la prostate est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▮ Il s'agit d'un traitement à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses (dont les autres analogues de la LH-RH).
- ▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins), LEPTOPROL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du cancer de la prostate hormono-dépendant au stade localisé ou localement avancé.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LEPTOPROL est important dans l'indication de l'AMM.

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

LEPTOPROL n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé hormonosensible, en association pendant ou après la radiothérapie externe et du cancer de la prostate localisé hormonosensible chez les patients à risque intermédiaire ou à haut risque, en association à la radiothérapie externe.

08.3 Population cible

La population cible de LEPTOPROL 5 mg dans cette extension d'indication correspond aux patients atteints d'un cancer de la prostate hormonodépendant localisé à risque intermédiaire (T2b) et à haut risque (T2b-T3a) et localement avancé (T3b et T4) ;

Les dernières données disponibles indiquent une incidence de 50 430 nouveaux cas de cancer de la prostate en 2015².

De plus, selon les données de l'étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate, la part des stades au diagnostic est estimée à :

- 84% pour les stades localisés (n=42 361) ;
- 3% pour les stades localement avancés (n=1513) ;
- 10% pour les stades métastatiques (n=5 043)

Enfin, parmi les patients au stade localisé :

- 34,5%³ sont diagnostiqués au stade localisé à risque intermédiaire (stades T2b) soit 14 615 patients. On estime qu'environ 1/3 de ces patients (patients à risque intermédiaire défavorables) relèveraient d'une association radiothérapie +

² Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 Defossez.G et al.

³ Léon P. et al. Prévalence et diversité de la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate. Sciencedirect 2017; Volume 27.

hormonothérapie de courte durée (6 mois), les autres patients relevant plutôt soit d'une chirurgie, soit d'une radiothérapie seule (sans hormonothérapie associée). Ainsi, on estime qu'environ 4 872 patients diagnostiqués au stade localisé à risque intermédiaire seraient traités par hormonothérapie de courte durée (6 mois).

- Et 15% sont diagnostiqués au stade localisé à haut risque (stades T2c-T3a) soit 6 354 patients⁴

Au total, la population cible de LEPTOPROL est donc de :

- 1513 patients pour les stades localement avancés du cancer de la prostate.
- 4 872 pour les stades localisés à risque intermédiaire du cancer de la prostate, traités par hormonothérapie.
- 6 354 pour les stades localisés à haut risque du cancer de la prostate.

Sur ces bases, la population cible de LEPTOPROL dans cette extension d'indication est estimée à environ 12 740 patients par an.

09 AUTRES 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'indication et à la posologie de l'AMM.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Taux de remboursement proposé : 100 %

⁴ Rozet F, Hennequin C, Fromont G, Mongiat-Artus P et al.. Cancer de la prostate à haut risque de progression. Progrès en urologie. 2011;21,901-908.

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 5 février 2020
Parties prenantes	Non
Présentation concernée	<u>LEPTOPROL 5 mg, implant en seringue pré-remplie</u> 1 seringue préremplie polycarbonate de 1 implant avec aiguille (CIP : 34009 300 200 05)
Demandeur	BOUCHARA-RECORDATI
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 6 octobre 2015 Extension d'indication actuelle : 5 avril 2019 selon une procédure décentralisée
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament hybride
Classification ATC	2019 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02A Hormones et apparentés L02AE Analogues de la GnRH L02AE02 leuproréline