



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 15 décembre 2004 (JO du 24 décembre 2004)

ANDROCUR 50 mg, comprimé sécable
B/20 (CIP : 323 510-0)

Laboratoire SCHERING

Acétate de cyprotérone

Liste I

Date de l'AMM : le 8 avril 1980

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Renouvellement conjoint de la spécialité :

ANDROCUR 100 mg, comprimé sécable
B/60 (CIP : 340 417-5)

Date de l'AMM: le 26 février 1996

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Acétate de cyprotérone

1.2. Indications

Androcur 50 mg

Hirsutismes féminins majeurs d'origine non tumorale (idiopathique, syndrome des ovaires polykystiques) lorsqu'ils retentissent gravement sur la vie psycho-affective et sociale.

Traitement palliatif du cancer de la prostate.

Androcur 100 mg

Traitement palliatif du cancer de la prostate

1.3. Posologie

Androcur 50 mg

➤ Chez l'homme :

Dans le cancer de la prostate : 200 à 300 mg, soit 4 à 6 comprimés par jour sans interruption.

➤ Chez la femme :

Chez la femme en période d'activité génitale, Androcur 50 mg doit être associé à un estrogène.

Schémas thérapeutiques :

- Prendre 2 comprimés d'Androcur 50 mg par jour du 1^{er} au 10^e jour du cycle, en association avec 50 µg d'éthinylestradiol du 1^{er} au 21^e jour du cycle, arrêter pendant 7 jours et reprendre ensuite la même séquence. Ce schéma thérapeutique est considéré comme le schéma de référence.

Ce traitement est contraceptif dès le premier cycle thérapeutique. Pendant l'arrêt de traitement de 7 jours, en cas d'absence d'hémorragie utérine, une éventuelle grossesse devra être formellement exclue par un test immunologique. En cas d'oubli, si l'heure de prise est dépassée de plus de 12 heures, l'action contraceptive d'Androcur 50 mg n'est plus garantie. Poursuivre le traitement selon le schéma thérapeutique prescrit par le médecin mais associer des mesures contraceptives supplémentaires (préservatif ou autre) jusqu'à la fin du cycle en cours. En fin de cycle, en cas d'absence d'hémorragie de privation, exclure l'éventualité d'une grossesse avant la reprise du traitement.

- Un deuxième schéma thérapeutique associe 1 comprimé par jour d'Androcur 50 mg à une dose plus faible d'estrogène, par exemple une association fixe d'éthinylestradiol 35 µg et d'acétate de cyprotérone à faible dose. En cas de traitement initial ou en relais d'un contraceptif oral, le schéma thérapeutique sera le suivant :
1^{er} cycle : du 1^{er} au 20^e jour : prendre 1 comprimé par jour d'Androcur 50 mg et 1 comprimé de l'association fixe par jour. 21^e jour : prendre le dernier comprimé de l'association fixe.
Arrêt de traitement pendant 7 jours.
Cycles suivants : reprendre la même séquence pendant 21 jours.
Ce schéma assure une contraception dès le 1^{er} cycle.

- En cas de contre-indication à un estrogène de synthèse, Androcur 50 mg (à la dose de 1 comprimé par jour) peut être prescrit en association avec un estrogène naturel par voie orale ou par voie percutanée du 1^{er} au 20^e jour du cycle lors du 1^{er} cycle de traitement, suivi d'un arrêt de 8 jours entre chaque séquence de traitement de 20 jours et la suivante. Cependant, dans ce cas, il est nécessaire de prendre d'autres mesures contraceptives locales pendant les deux premiers cycles de traitement, car il n'a pas été démontré que le schéma est contraceptif avant le 3^e cycle.

Après la ménopause, Androcur 50 mg sera prescrit à la dose de ½ à 1 comprimé par jour, si possible en association à une estrogénothérapie substitutive.

Androcur 100 mg

200 à 300 mg, soit 2 à 3 comprimés par jour sans interruption.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la commission du 23 octobre 1996

Androcur 100 mg

Androcur 100 mg est un complément de gamme justifié et apporte une amélioration du service médical rendu mineure, de niveau IV, en terme d'observance par rapport à ANDROCUR 50 mg dans la seule indication du cancer de la prostate.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM

Avis de la commission du 28 mars 2001- réévaluation

Androcur 50 mg

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

G :SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES
G03 :HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION
GENITALE
G03H :ANTIANDROGENES
G03HA :ANTIANDROGENES NON ASSOCIES
G03HA01 :CYPROTERONE

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Hirsutisme féminin d'origine non tumorale :
Néant

Traitement palliatif du cancer de la prostate
Ce sont les antiandrogènes :
ANANDRON (nilutamide)
CASODEX (bicalutamide)
EULEXINE (flutamide)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les spécialités utilisées dans le traitement de l'hirsutisme et les traitements hormonaux comme les analogues de la LH-RH, les anti-androgènes et aussi les cytotoxiques indiqués dans le traitement du cancer de la prostate.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Hirsutisme féminin d'origine non tumorale

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire. (les études publiées depuis 2001 étaient menées avec des doses d'acétate de cyprotérone inférieures à celles recommandées par l'AMM ou bien les études comparatives étaient réalisées avec des traitements médicamenteux n'ayant pas d'indication thérapeutique dans l'hirsutisme)

Traitement palliatif du cancer de la prostate.

Le laboratoire a déposé 5 études dans cette indication

- Etude Schröder et al: essai 30892¹

Une étude randomisée, en ouvert a comparé l'efficacité en monothérapie du flutamide versus l'acétate de cyprotérone chez des patients âgés atteints d'un cancer de la prostate métastatique.

Traitements : randomisation des patients en deux groupes :

- flutamide 250 mg trois fois par jour (n=154)
- acétate de cyprotérone 100 mg trois fois par jour (n=156)

Critères de jugement

Le critère principal était la survie globale. La survie spécifique liée à la maladie et la survie sans progression étaient des critères secondaires.

Résultats

	Flutamide n=154	Acétate de cyprotérone n=156	significativité
Nombre de décès (survie globale)	119	126	NS
Nombre de décès dû au cancer prostate (survie spécifique liée à la maladie)	73	85	NS
Nombre de personnes ayant progressé (survie sans progression)	134	134	NS

Aucune différence significative entre les deux traitements n'a été démontrée en ce qui concerne la survie globale, la survie spécifique liée à la maladie et la survie sans progression

¹ Schroeder FH et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the " European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. Eur Urol 2004; 45:457-464.

- Etude Lin et al²:

Cette étude a évalué l'hépatotoxicité du flutamide et de l'acétate de cyprotérone chez des patients atteints d'un cancer de la prostate avancé.

Cette étude était une étude rétrospective qui ne peut donc pas être prise en compte par la commission de la transparence.

Note de l'évaluateur : le flutamide et l'acétate de cyprotérone apparaissent comme ayant des effets hépatotoxiques chez certains patients et qui cessent à l'arrêt du traitement.

- Etude Green et al³:

Cette étude, randomisée, a évalué les effets de différentes stratégies thérapeutiques au cours du cancer de la prostate non localisé sur la qualité de vie et les fonctions cognitives.

82 patients ont été randomisés dans l'un des quatre groupes suivants :18 dans le groupe leuproréline, 19 dans le groupe goséreléline, 11 dans le groupe acétate de cyprotérone et 14 sous surveillance clinique étroite. Ces hommes ont eu une évaluation, d'après des questionnaires validés, avant traitement et après 6 et 12 mois de traitement.

Cette étude a montré que le dysfonctionnement sexuel augmentait pour les patients sous traitement anti-androgéniques, et les troubles émotionnels augmentaient chez ceux traités par acétate de cyprotérone ou ayant une surveillance clinique étroite. Il a été mis en évidence un effet délétère de la leuproréline, de la goséreléline et de l'acétate de cyprotérone sur les fonctions cognitives.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS –EPPM (cumul mobile mai 2005), ces spécialités ont fait l'objet de 227 000 prescriptions. Ce traitement est pris dans 85,3% des cas par des femmes et dans 14,1% des cas par des hommes. La posologie de l'AMM est respectée.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de la gravité

- Hirsutismes féminins d'origine non tumorale (dosage 50 mg)

L'hirsutisme est le résultat de l'action des androgènes sur l'unité pilo-sébacée et est habituellement associé à l'acné et à la peau grasse.

L'hirsutisme peut conduire à une dégradation marquée de la qualité de vie, en particulier en raison de ses conséquences psycho-affectives et sociales.

- Traitement palliatif du cancer de la prostate (dosage 50 et 100 mg)

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme. Ce cancer se situe au deuxième rang des causes de décès par cancer chez l'homme après le cancer du poumon.⁴ La survie relative à 5 ans du cancer de la prostate est de 87%.⁵

² Lin AD et al. Antiandrogen-associated hepatotoxicity in the management of advanced prostate cancer. J Chin Med Assoc 2003 ; 66 (12) : 735-740.

³ Green HJ et al. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non localized prostate cancer : a randomized controlled trial. BJU Int 2004 ;93 :975-979.

⁴ Rebillard X, Villers A-M, Ruffon A et al. Cancer de la prostate. Urofrance, recommandations pour la pratique clinique, 2002

⁵ Chinaud F et al. Survie à cinq ans des patients ayant eu un diagnostic de cancer en 1994 en Ile-de-France. Rev Epidemiol Santé Publique,2005.

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

▪ Hirsutismes féminins d'origine non tumorale (dosage 50 mg)

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.

La prise en charge de l'hirsutisme consiste à combiner des règles hygiéno-diététiques, des traitements mécaniques et des traitements médicaux.

L'objectif du traitement médical est de supprimer la production d'androgènes et de bloquer les récepteurs androgéniques. Seul l'acétate de cyprotérone a l'indication « hirsutisme » et peut être proposé.⁶

L'efficacité de l'acétate de cyprotérone est bien établie dans cette indication. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des troubles des règles et une prise de poids.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Le service médical rendu dans cette indication est important.

▪ Traitement palliatif du cancer de la prostate (dosage 50 et 100 mg)

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative.

- Au stade métastatique : selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie (2004) et compte tenu de l'évolution clinique rapide du stade métastatique du cancer de la prostate, le traitement hormonal, dans l'année qui suit le diagnostic, est recommandé chez les patients métastatiques symptomatiques.

Ce traitement hormonal repose sur une castration chirurgicale par orchidectomie ou pulpectomie bilatérale ou une castration médicale par injection d'analogues de la LH-RH (leuproréline, buséréline, triptoréline, goséréline). La castration peut être associée à un traitement per os d'anti-androgènes non stéroïdiens (flutamide, nilutamide, bicalutamide) ou stéroïdiens (acétate de cyprotérone). On parle alors de blocage androgénique complet (BAC). Le blocage androgénique complet (BAC) est recommandé pendant le premier mois d'instauration du traitement par analogues de la LH-RH pour limiter le risque de « flare-up » à la phase initiale de traitement des patients métastatiques symptomatiques.

- En cas d'échappement au traitement hormonal, les objectifs des traitements sont la réduction des symptômes, l'amélioration de la qualité de vie et de la survie globale.

L'un de ces traitements peut être la modification du traitement hormonal initial par la suppression des anti-androgènes chez un patient traité par blocage androgénique complet et l'ajout de ceux-ci si le traitement est constitué d'une castration seule.⁷

La mitoxantrone a montré son efficacité sur la qualité de vie des patients⁸. L'association mitoxantrone (Novantrone 12mg/m² toutes les trois semaines) et prednisone (10mg/j) était le traitement de référence recommandé en phase symptomatique d'échappement hormonal.

L'estramustine semble potentialiser d'autres inhibiteurs du fuseau en se fixant sur la tubuline et a été associée à ces chimiothérapies (étoposide, vinblastine, taxanes) dans de nombreuses études.⁹

D'après les recommandations de l'Association Française d'Urologie (2004), dans le traitement du cancer de la prostate hormonorésistant, les nouvelles approches thérapeutiques ont comporté des poisons du fuseau, que ce soit les vinca-alcaloïdes

⁶ benet A. Hirsutism and hypertrichosis in adults : investigations and treatment. Ann Dermatol Venereol 2002; 129 (5 Pt2):804-812.

⁷ Boccon-Cibod L. Le traitement des cancers de la prostate est avant tout hormonal. La revue du praticien de médecine générale, 1998.

⁸ Petrylac DP. Chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. Urology 1999.

⁹ Hudes G et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer : A Hoosier Oncology group and Fax Chase Network phase III trial. J Clin Oncol. 1999 Oct, 17 (10):3160-6

(vinorelbine) ou les taxanes (docetaxel, paclitaxel). Ils présentent une action synergique avec le phosphate d'estrémustine au niveau du fuseau mitotique. Le docetaxel, associé au phosphate d'estrémustine ou aux corticoïdes, a montré par rapport à l'association mitoxantrone/prednisone une amélioration de la médiane de survie globale de 2 mois.¹⁰ Le docetaxel doit être considéré comme le nouveau standard de chimiothérapie des cancers de la prostate hormonorésistants.

D'après l'INCa, l'acétate de cyprotérone garde encore une place dans la stratégie thérapeutique surtout pour son impact potentiel sur le contrôle des bouffées de chaleur.

L'efficacité de l'acétate de cyprotérone est bien établie dans cette indication. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont une stérilité temporaire, une impuissance, une sensibilité et une augmentation du volume des seins, une prise de poids.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.

Le service médical rendu dans cette indication est important.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu dans ces deux indications est important

6.2. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM

6.2.1. Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.2.2. Taux de remboursement :

- 65% pour le dosage à 50 mg.
- 100% pour le dosage à 100 mg.

¹⁰ Daniel P. Petrylac et al. Docetaxel and estrémustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. The new England journal of medicine 2004; 351:1513-20