

REUNION COMMISSION N°409 DU 19 OCTOBRE 2006

RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(décembre 2006)

FORTIGEL 2 % gel

INTRODUCTION

Le 23 novembre 2006, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) a été octroyée au laboratoire Prostrakan Ltd, pour la spécialité FORTIGEL 2 % gel dans le « *traitement substitutif par testostérone de l'hypogonadisme masculin lorsque le déficit en testostérone a été confirmé par les symptômes cliniques et les analyses biologiques* ».

Le principe actif est la testostérone, hormone masculine responsable du développement des organes sexuels masculins externes et internes ainsi que du maintien des caractères sexuels secondaires. FORTIGEL est un gel hydroalcoolique destiné à être appliqué sur l'abdomen ou sur la face interne des cuisses, présenté en flacon avec pompe doseuse. La peau agit en tant que réservoir. Le traitement doit être débuté à la dose de 3 g de gel (60 mg de testostérone) une fois par jour, le matin.

La dose pourra être adaptée en fonction des symptômes cliniques et des concentrations sériques de testostérone, sans toutefois dépasser 4 g de gel par jour. L'objectif est d'atteindre une concentration sérique de testostérone comprise dans l'intervalle physiologique [3,0-11,4] ng/mL. Il est cependant important de tenir compte du fait que la concentration physiologique en testostérone diminue avec l'âge.

La première vérification des concentrations sanguines de testostérone doit être pratiquée environ 14 jours après le début du traitement, 2 heures après l'application du gel. L'intervalle de concentration ciblé de [5-15] ng/mL correspond à l'intervalle des concentrations physiologiques de testostérone à 24 heures.

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été initialement octroyée par la Suède en 2004 ; ce dossier a été examiné en Europe dans le cadre d'une Procédure de Reconnaissance Mutuelle, concernant la France, l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Danemark, l'Espagne, la Finlande, la Grèce, la Hollande, la Hongrie, l'Irlande, l'Italie, le Luxembourg, la Norvège, le Portugal, la République Tchèque, le Royaume-Uni et la Slovaquie. Il s'agit d'un dossier bibliographique en application de l'article 10.1 (a)(ii) de la directive 200/83/EC.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductibilité et de stabilité.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

La testostérone étant un principe actif connu, aucune nouvelle étude de pharmacodynamie ou de toxicité n'est fournie. Seules deux études de tolérance locale ont été réalisées chez le lapin et le cobaye, concluant à une tolérance satisfaisante.

Une étude sur le risque environnemental suggère l'absence d'un surcroît de risque lié à cette spécialité.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

3.1. DONNEES PHARMACODYNAMIQUES

La testostérone est la principale hormone androgénique sécrétée par l'homme, ses propriétés pharmacodynamiques sont connues et largement décrites dans la littérature.

3.2. DONNEES PHARMACOCINETIQUES

Le dossier comprend six études pharmacocinétiques, dont une étude *in vitro*, quatre études réalisées chez des patients hypogonadiques, et une étude portant sur le risque de transfert de testostérone à l'entourage du patient réalisée chez huit couples volontaires sains.

Les principales données cinétiques issues des ces études sont les suivantes : Après administration de 3 g de gel par jour pendant 6 mois la concentration sérique moyenne en testostérone est de 5 ± 2 ng/mL, la concentration minimale de 3 ± 1 ng/mL et la concentration maximale de 12 ± 7 ng/mL.

Dans le plasma, environ 40 % de la testostérone se fixe à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG), les 60 % restants (fraction libre (2 %) et fraction liée à l'albumine) constituent la testostérone biodisponible. Les principaux métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone (DHT). La majorité de la testostérone administrée est excrétée dans les urines sous formes glucuro- et sulfo-conjuguées.

Trois études réalisées chez des hommes hypogonadiques ont étudié l'influence du site d'application, de l'étendue de la surface d'application et de l'intervalle entre deux doses. L'application de 3 g de gel FORTIGEL une fois par jour sur une surface de 300 cm², sur la face interne des cuisses ou sur l'abdomen, permet d'obtenir des concentrations de testostérone comparables, le plus souvent comprises dans l'intervalle des concentrations physiologiques.

Une étude a évalué l'effet d'une douche sur la cinétique de la testostérone. Le respect d'un intervalle de 2 heures minimum entre l'application du gel sur les cuisses et la prise d'une douche ne modifiait pas de façon significative l'exposition à la testostérone.

Enfin, une étude du transfert de testostérone à l'entourage du patient lors d'un contact cutané (frottement de l'avant-bras de la partenaire sur le site d'application du gel pendant 15 minutes) a mis en évidence un transfert de testostérone chez la partenaire avec pour conséquence un doublement des concentrations circulantes de testostérone. Ce transfert était prévenu par le recouvrement du site d'application avec un vêtement ample.

4. DONNEES CLINIQUES

Deux études de l'efficacité/exposition au traitement et de la sécurité d'emploi de FORTIGEL ont été fournies. Il s'agit d'études multicentriques, en ouvert et non comparatives, réalisées chez des patients hypogonadiques, âgés de 18 à 75 ans.

L'étude T00-02-01, d'une durée de 6 mois, avait pour critère principal les concentrations sériques de testostérone obtenues après traitement ; l'étude T02-02-01, d'une durée de 2 mois, a évalué la possibilité d'apprécier la nécessité d'un ajustement de posologie à partir d'un seul prélèvement sanguin au 14^{ème} jour de traitement.

4.1. EFFICACITE

Etude T00-02-01

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le pourcentage de patients atteignant après 6 mois de traitement, une concentration minimale et une concentration moyenne de testostérone comprises dans l'intervalle physiologique [3,0-11,4] ng/mL.

Cette étude a inclus 201 hommes hypogonadiques. La sécurité d'emploi à long terme a été étudiée chez 82 patients qui ont accepté de prolonger l'étude pendant 12 mois.

Le traitement consistait en l'application sur les cuisses de 3 g de gel une fois par jour. La dose pouvait être diminuée à 2 g par jour ou augmentée à 4 g par jour, après 28 jours de traitement, en fonction des concentrations circulantes de testostérone, déterminées à l'aide du prélèvement sanguin effectué au 14^{ème} jour de traitement.

Le profil pharmacocinétique sur 24 heures était déterminé au 14^{ème} jour de traitement, 4 semaines après l'ajustement de dose, puis après 6 mois de traitement.

Résultats :

Quatre semaines après l'adaptation posologique, 41,7 % des patients atteignaient l'objectif principal.

Avant ajustement posologique, les concentrations de testostérone étaient inversement proportionnelles à l'indice de masse corporelle et au poids du sujet.

La concentration de DHT, de 0,19 ng/mL au début de l'étude, a augmenté à 0,78 ng/mL après 14 jours et à 0,86 ng/mL après 6 mois de traitement. Le rapport DHT/testostérone a augmenté de 0,12 au début de l'étude, à 0,22 à 6 mois.

La concentration sérique d'estradiol, de $1,6 \pm 0,8$ ng/dL au début de l'étude, a augmenté à $3,6 \pm 1,9$ ng/dL 4 semaines après l'adaptation posologique et à $3,4 \pm 1,9$ ng/dL après 182 jours de traitement (valeur physiologique chez l'homme : 0,8 - 3,5 ng/dL). Le rapport estradiol/testostérone n'était pas modifié tout au long de l'étude.

Etude T02-02-01

L'objectif de cette étude, réalisée chez 68 hommes hypogonadiques, était d'étudier la possibilité d'apprécier la nécessité d'une adaptation posologique à partir d'un seul prélèvement effectué au 14^{ème} jour de traitement, 2 heures après l'application du gel. La durée totale de traitement était de 56 jours.

La posologie initiale était de 3 g de gel par jour, appliqués en alternance sur la face interne des cuisses ou sur l'abdomen. La posologie était ensuite diminuée à 2 g ou augmentée à 4 g en fonction de la concentration de testostérone mesurée dans le prélèvement sanguin effectué au 14^{ème} jour de traitement. L'objectif étant d'obtenir une concentration de testostérone comprise entre 5 et 15 ng/mL.

Résultats :

La posologie a été diminuée à 2 g par jour chez 11 sujets, augmentée à 4 g par jour chez 31 sujets, et non modifiée chez 23 sujets.

Après 56 jours de traitement, 61/65 sujets (94 %) avaient une concentration de testostérone comprise dans l'intervalle cible [5-15] ng/mL.

4.2. TOLERANCE

L'étude de la tolérance de FORTIGEL n'a pas révélé d'effets indésirables autres que ceux attendus en raison du profil pharmacologique de la testostérone et de la forme pharmaceutique de cette spécialité. Les principaux événements indésirables rapportés étaient des réactions au site d'application.

Tolérance cutanée

Les évènements indésirables les plus fréquents au cours des 6 mois de suivi de l'étude T00-02-01 étaient des réactions au site d'application, rapportées par 54,2 % des sujets. Elles étaient d'intensité légère pour 48 %, modérée pour 51 %, et sévère pour 1 % d'entre eux, et survenaient principalement en début de traitement. Dix pour cent (10 %) ont arrêté le traitement en raison de réactions au site d'application.

Au cours des 2 mois de suivi de l'étude T02-02-01, au cours de laquelle la rotation des sites d'application entre la face interne des cuisses et l'abdomen était recommandée, ainsi qu'une plus grande surface d'application du gel, 26,5 % des sujets ont rapporté des réactions au site d'application. Elles étaient principalement d'intensité légère ou modérée. Le plus faible pourcentage de réactions au site d'application que dans l'étude T00-02-01 pourrait être expliqué par l'alternance de 2 sites d'applications.

Tolérance générale

Des gynécomasties ont été rapportées chez 2 % des sujets traités.

Après 6 mois de traitement, les concentrations sanguines de cholestérol total, de LDL-c et de VLDL-c étaient augmentées chez 11 à 20 % des sujets, celle de HDL-c était diminuée chez 34 % d'entre eux. Au cours des 12 mois de prolongation de l'étude, une augmentation des concentrations sanguines de cholestérol total, LDL-c, VLDL-C, ainsi que de HDL-c a été rapportée. Les études plus courtes ont également révélé une augmentation des concentrations sanguines de cholestérol total, de LDL-c, et des triglycérides, et une diminution de celle de HDL-c.

Un taux d'hémoglobine et un hémocrite augmentés au-dessus des valeurs physiologiques ont été rapportés chez respectivement 3,6 % et 10 % des sujets.

Au cours des 6 mois de suivi, une augmentation de PSA (antigène spécifique de la prostate) a été rapportée chez 3 % des sujets. Les valeurs se sont normalisées lors de la poursuite du traitement ou du suivi après traitement.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Au vu des données d'efficacité et de sécurité d'emploi soumises dans le cadre de cette demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, le rapport bénéfice/risque de la spécialité FORTIGEL 2 %, gel a été considéré comme favorable dans le « traitement substitutif par testostérone de l'hypogonadisme masculin, lorsque le déficit en testostérone a été confirmé par les symptômes cliniques et les analyses biologiques ».

FORTIGEL ne doit pas être utilisé pour traiter des symptômes non spécifiques suggérant un hypogonadisme, mais uniquement lorsque le déficit en testostérone a été établi et en l'absence de toute autre étiologie potentiellement responsable de ces symptômes. Avant de débiter un traitement substitutif par testostérone, le déficit en testostérone devra avoir été formellement établi par des signes cliniques et confirmé par deux dosages distincts de testostéronémie.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), en particulier les précautions d'emploi et les mises en garde ont été alignées sur celui des gels de testostérone déjà autorisés. Ces informations concernent notamment les risques au niveau de la prostate, les risques cardiovasculaires, hépatiques et de polyglobulie, nécessitant un suivi clinique et biologique. Le RCP comprend également une information détaillée relative aux risques de transfert de testostérone à l'entourage du patient.

Enfin, il est rappelé qu'étant donnée la possibilité d'une dérive d'utilisation des androgènes, notamment en traitement de confort chez des hommes âgés présentant des symptômes à type de fatigue, baisse de la libido, etc., la Commission d'AMM n°385 du 21 juillet 2005, sur recommandation du groupe de travail Conditions de Prescription et de Délivrance n°38 du 4 juillet 2005, a décidé de réserver la prescription initiale des androgènes aux spécialistes en endocrinologie, urologie, gynécologie ou médecine interne.

6. CONCLUSION

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au Laboratoire Prostrakan pour la spécialité FORTIGEL 2 % gel dans le « traitement substitutif par testostérone de l'hypogonadisme masculin lorsque le déficit en testostérone a été confirmé par les symptômes cliniques et les analyses biologiques »