

## RAPPORT PUBLIC D'ÉVALUATION

(avril 2005)

### Androcur comprimé

#### INTRODUCTION

Le 26 février 1996, la spécialité Androcur® 100 mg, comprimé sécable, des laboratoires SCHERING, a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché dans le traitement palliatif du cancer de la prostate.

Le 21 juillet 2005, une extension d'indication a été octroyée à la spécialité Androcur® 100 mg, comprimé sécable, dans la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique. Cette extension d'indication fait l'objet de ce rapport.

L'acétate de cyprotérone (CPA), dérivé progestatif, est un anti-androgène qui agit par un double mécanisme : d'une part, il s'oppose à l'action périphérique des androgènes par inhibition compétitive de leur liaison au récepteur cytosolique de la testostérone; d'autre part, il inhibe la sécrétion de la gonadolibérine (GnRH), donc secondairement celles de l'hormone lutéinisante (LH) et de la testostérone.

Androcur® est indiqué dans la « réduction des pulsions sexuelles » dans de nombreux pays européens. Dans certains de ces pays, il existe une forme Androcur Depot®, solution injectable (IM) dosée à 300 mg.

#### 1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial d'Androcur®.

#### 2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

S'agissant d'une extension d'indication dont la posologie reste dans la fourchette de dose déjà évaluée, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial d'Androcur®.

#### 3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Le mécanisme d'action et la pharmacocinétique du produit sont connus. Aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier initial d'Androcur®.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

L'efficacité et la tolérance de l'acétate de cyprotérone (CPA) dans le traitement des pulsions sexuelles chez les paraphilies a été évaluée à partir d'un dossier bibliographique, d'un rapport d'expert clinique de janvier 2001 et d'une mise à jour des données de sécurité (rapports périodiques de sécurité d'emploi recouvrant la période du 13/10/1997 au 12/10/2003).

##### 4.1. Recherche de dose

A l'appui des résultats observés dans les études cliniques, le schéma thérapeutique recommandé prévoit de commencer le traitement avec 100 mg par jour d'acétate de cyprotérone.

En fonction de l'effet sur la réduction des pulsions sexuelles, la dose peut être augmentée à 200 ou 300 mg par jour sur une courte période.

La recherche de la dose minimale efficace, qui peut être de 50 mg par jour, sera effectuée dès que possible.

## 4.2. Efficacité

### 4.2.1

Parmi les études publiées fournies, 3 études menées en double-insu versus placebo ont évalué l'efficacité de l'acétate de cyprotérone (CPA):

- Cooper AJ (1981)<sup>1</sup>

Cette étude a été menée chez 9 déviants sexuels traités pendant 20 semaines. Elle s'est déroulée en 5 phases de 4 semaines chacune, alternant phases sans traitement avec phases de traitement actif à la dose de 50 mg 2 fois par jour de CPA ou de traitement par placebo.

Dans cette étude de faible effectif, une diminution des pulsions sexuelles a été observée sous traitement par CPA en comparaison avec le placebo et l'absence de traitement.

- Cooper AJ (1992)<sup>2</sup>

Cette étude a été menée chez 7 pédophiles pendant 28 semaines et comparait deux doses de CPA et d'acétate de médroxyprogestérone (MPA), chaque sujet étant son propre contrôle. Elle s'est déroulée en 7 phases de 4 semaines, sous forme de 2 cycles commençant par une phase de traitement par placebo et suivie de 2 phases de traitement actif puis une phase finale sous placebo.

Pendant la première phase de traitement actif, 4 patients ont reçu 100 mg de CPA et 3 patients 100 mg de MPA, et pendant la deuxième phase, pour ces mêmes patients, les doses de CPA et de MPA ont été augmentées à 200 mg par jour.

Dans cet essai, l'efficacité du produit a été mesurée à partir d'échelles psychologiques ainsi que de tests physiologiques (phallométrie).

Les effets anti-libidinaux des 2 produits ont été à leur maximum après 8 semaines de traitement. Une réduction du nombre de pensées et de fantasmes sexuels, de masturbation, d'érections matinales et de sentiment de frustration sexuelle a été observée de façon équivalente pour les 2 produits.

Ces résultats indiquent un effet positif des traitements (CPA et MPA) sur la capacité des patients traités à contrôler leurs pulsions sexuelles.

- Bradford JMW (1993)<sup>3</sup> :

Cette étude a été menée chez 19 délinquants sexuels, volontaires répondant aux critères du DSM-III-R dont 12 pédophiles, traités à des doses de 50 à 200 mg par jour de CPA. Après une phase d'observation d'un mois sans traitement (état basal), chaque patient a été randomisé pour recevoir un traitement par produit actif (CPA) ou placebo pendant 3 mois.

L'étude s'est déroulée sur 12 mois, alternant pour chaque patient 4 périodes de 3 mois de traitement par CPA ou placebo.

L'effet thérapeutique a été mesuré tous les mois par des dosages biologiques des hormones sexuelles, par une évaluation clinique des patients à l'aide d'échelles de comportement sexuel et de psychopathologie (BPRS<sup>4</sup>), de questionnaires et par les mesures de la tumescence pénienne (excitation sexuelle en réponse à la stimulation visuelle, pléthysmographie).

Des résultats statistiquement significatifs en faveur de l'acétate de cyprotérone sur la diminution des pulsions sexuelles ont ainsi été mis en évidence entre CPA et phase sans traitement ou phases placebo. Une réduction significative des concentrations en testostérone et FSH a également été observée.

Une seconde étude publiée en 1993 par le même auteur<sup>5</sup> a étudié chez 20 pédophiles, traités par CPA à des doses de 50 mg à 200 mg par jour, les différences d'effet sur les pulsions sexuelles à partir des modèles d'excitation sexuelle déviant et normal, et la différence de réponse selon les niveaux de testostérone des patients (14.2 à 41.7 nmol/L, valeurs normales : 10.4 à 28 nmol/L).

Les réponses ont été évaluées après 2 à 3 mois de traitement par CPA en comparaison avec l'état basal des patients.

Une réduction significative des taux de testostérone ainsi que des pulsions sexuelles déviantes ont été observées.

## 4.2.2

De nombreuses études observationnelles ont été réalisées et publiées. Elles confirment l'efficacité de l'acétate de cyprotérone sur la réduction des pulsions sexuelles :

Parmi ces études, 2 études menées en ouvert sur un nombre important de patients peuvent être citées :

### Lashet L (1971)<sup>6</sup>

Cette étude a été menée chez 110 patients délinquants ou déviants sexuels traités à des doses de 50 à 200 mg par jour de CPA pendant une durée de 4 à 50 mois.

Dans 80% des cas, la dose de 100 mg par jour de CPA a réduit les pulsions sexuelles de façon satisfaisante, en agissant d'abord sur la libido, puis sur les érections et l'orgasme. Dans 20% des cas, une dose de 200mg/jour a été nécessaire.

L'effet thérapeutique maximum a été observé après 20 à 25 jours de traitement.

- Mothes N (1971)<sup>7</sup>

Cette étude a été menée chez 352 patients traités pendant 3 ans par 50 à 100 mg de CPA par jour.

L'effet thérapeutique sur les pulsions sexuelles a été évalué chaque année en comparaison avec l'état basal.

Les scores d'amélioration sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

### **Scores d'amélioration des pulsions sexuelles (en %)**

<i>Comparaison avec l'état basal</i>	<i>Nbre de patients</i>	<i>Pas de changement</i>	<i>Un peu mieux</i>	<i>Beaucoup Mieux</i>	<i>Vraiment Beaucoup mieux</i>	<i>Pire</i>	<i>Vraiment pire</i>
<i>1<sup>ère</sup> année de traitement</i>	352	6.8	16.8	43.7	31	0.9	0.3
<i>2<sup>ème</sup> année de traitement</i>	81	1.2	8.6	49.4	40.7	-	-
<i>3<sup>ème</sup> année de traitement</i>	31	-	9.7	41.9	48.9	-	-

## 4.3. Tolérance

La sécurité d'emploi de l'acétate de cyprotérone a été évaluée à partir des données de pharmacovigilance internationale post-AMM collectées par la firme dans l'indication déviations sexuelles et correspond à 739 000 années de traitement par Androcur® 50 mg, 100mg, et forme injectable.

Le profil de sécurité d'emploi dans cette indication ne diffère pas de celui déjà connu. Ainsi ont été rapportés notamment des cas de dyspnée, accidents thromboemboliques, et ostéoporose. Aucun cas de toxicité hépatique n'a cependant été rapporté.

## 5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

On dispose de peu d'études présentant une méthodologie en double-insu, randomisée, versus placebo, en raison des problèmes éthiques liés à de telles essais.

Cependant, il a été considéré que l'acétate de cyprotérone (CPA), Androcur®, était efficace dans la réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies d'après les données de la littérature.

Androcur® possède l'indication « réduction des pulsions sexuelles » dans de nombreux pays européens ayant permis la publication de données d'efficacité et de sécurité d'emploi post-commercialisation. Ainsi ce traitement symptomatique (diminution de la libido, des érections, des éjaculations...) améliore la prise en charge psychothérapeutique.

Concernant la sécurité d'emploi, le profil des effets indésirables est connu d'après les données post-commercialisation disponibles (Résumé des caractéristiques du Produit).

Par ailleurs, l'analyse des données de tolérance fournies justifie l'ajout d'une contre-indication chez l'adolescent en cours de croissance en raison du risque de diminution de la densité osseuse.

Androcur® ne pourra être prescrit chez l'adolescent qu'après la fin de sa croissance vérifiée sur l'âge osseux.

## **CONCLUSION**

A partir des données publiées, une réduction satisfaisante des pulsions sexuelles (libido, érection et orgasme) a été observée versus placebo.

Ces effets ont été réversibles à l'arrêt du traitement dans un délai de 4 à 6 semaines.

Une extension d'indication a été octroyée à la spécialité Androcur® 100mg dans la « réduction des pulsions sexuelles dans les paraphilies en association à une prise en charge psychothérapeutique ».

Une décision pluridisciplinaire de mise sous traitement est nécessaire associant par exemple psychiatre, psychothérapeute et endocrinologue.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- <sup>1</sup> Cooper AJ – A Placebo Controlled Trial of the Antiandrogen Cyproterone Acetate in Deviant Hypersexuality  
In Comprehensive Psychiatry, Vol 22 ; N°5: 458-465 ; 1981
- <sup>2</sup> Cooper AJ, Sandhu S, Losztyn S, et Cernovsky Z – A Double-Blind Placebo Controlled Trial of Medroxyprogesterone Acetate and Cyproterone Acetate with Seven Pedophiles  
In Canadian Journal of Psychiatry, Vol37: 687-693 ; 1992
- <sup>3</sup> Bradford JMW, Pawlak A – Double-Blind Placebo Crossover Study of Cyproterone Acetate in the Treatment of the Paraphilias  
In Archives of Sexual Behavior, Vol 22 ; N°5: 383-402 ; 1993
- <sup>4</sup> Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) (1962) - Gorham DR, Overall JE  
In: Sajatovic M, Ramirez LF. Rating scales in mental health. 2<sup>nd</sup> Ed  
Hudson, OH: Lexi-Comp, 2003: 130-133  
*Echelle en 16 items comprenant 9 items de symptomatologie générale, 5 items de symptômes positifs et 5 items de symptômes négatifs. Les scores obtenus vont de 16 (psychopathologie absente) à 112 (extrêmement sévère). Les patients schizophrènes inclus dans les essais cliniques ont un score moyen de 33.*
- <sup>5</sup> Bradford JMW, Pawlak A – Effects of Cyproterone Acetate on Sexual Arousal Patterns of Pedophiles  
In Archives of sexual Behavior, Vol22, N°6: 629-641 ; 1993
- <sup>6</sup> Laschet U, Laschet L – Psychopharmacotherapy of Sex Offenders with Cyproterone Acetate  
In Neuro-Psycho-pharmakologie 4, Vol 2: 99-104 ; 1971
- <sup>7</sup> Mothes B, Lehnert J, Samimi F et al – Klinische Prüfung von Cyproteronacetat bei Sexualdeviationen-Gesamtauswertung  
In Schering Symposium über Sexualdeviationen und ihre medikamentöse Behandlung, Berlin, Live Sci Monogr 2 (Raspé G, ed): 65-87 ; 1971