

NATESTO^{MC} – Hormonothérapie substitutive androgénique

DÉCEMBRE 2016

Marque de commerce : Natesto
Dénomination commune : Testostérone
Fabricant : Acerus
Forme : Gel nasal
Teneur : 4,5 %

Avis de refus d'inscription aux listes des médicaments – Valeur thérapeutique

RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Natesto^{MC} sur les listes des médicaments, car il ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Natesto^{MC} se présente sous la forme d'un gel de testostérone qui s'administre par voie intranasale à l'aide d'une pompe doseuse. Une activation de la pompe libère 5,5 mg de testostérone. Une dose correspond à une activation de la pompe dans chaque narine (11 mg). Il est indiqué comme « traitement de remplacement de la testostérone chez les hommes adultes présentant un état pathologique associé à un manque ou à une absence de testostérone endogène (hypogonadisme) ». Des formulations de testostérone pour usage transdermique, avec la même indication thérapeutique, figurent sur les listes des médicaments, soit les gels topiques AndroGel^{MC}, Testim 1 %^{MC} et Axiron^{MC} ainsi que les timbres cutanés Androderm^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de Natesto^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'appréciation de la valeur thérapeutique de Natesto^{MC} est réalisée se la base de l'étude de Rogol (2015). Il s'agit d'un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert. Il a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux schémas posologiques de testostérone lorsqu'administrée par voie intranasale chez 306 hommes adultes atteints d'hypogonadisme. Il comprend une période de traitement d'une durée de 90 jours réalisée en deux groupes de traitement parallèles suivie d'une phase de suivi de l'innocuité jusqu'à 1 an. La répartition a été faite de façon aléatoire avec un ratio 3:1 entre les deux groupes. Le premier groupe (n = 226) a débuté le traitement à raison d'une dose de testostérone intranasale de 11 mg deux fois par jour (22 mg); par la suite, la fréquence d'administration pouvait être augmentée à trois fois par jour (33 mg) au besoin. Cet ajustement posologique était possible au jour 45 si la concentration sérique matinale de testostérone mesurée au jour 30 était inférieure aux valeurs physiologiques (entre 300 ng/dL et 1050 ng/dL). Le second groupe (n = 77) a reçu la testostérone à dose fixe, soit une dose de 11 mg trois fois par jour. La proportion de sujets

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

devenus eugonadiques au jour 90, c'est-à-dire dont les concentrations sériques matinales de testostérone étaient comprises dans l'intervalle des valeurs physiologiques, constitue le paramètre d'évaluation principal.

Les résultats de cette étude, selon l'analyse en intention de traiter, montrent qu'au jour 90 :

- la proportion d'hommes devenus eugonadiques est de 68 % (IC95 % : 61 à 74) dans le groupe avec possibilité de titrage et de 90 % (IC95 % : 83 à 97) dans le groupe à dose fixe;
- la proportion d'hommes devenus eugonadiques est de 76 % (IC95 % : 69 à 82) chez les 162 patients ayant terminé l'étude à une posologie de trois fois par jour et de 71 % (IC95 % : 62 à 79) parmi les patients ayant reçu la testostérone intranasale à raison de deux fois par jour tout au long de l'étude;
- des 226 patients du groupe pour lesquels un ajustement posologique était permis, 85 (37,6 %) recevaient la testostérone trois fois par jour;
- les composantes psychosexuelles et les manifestations évaluées respectivement par le score de l'*International Index of Erectile Function (IIEF)* et le *Positive and Negative Affect Schedule scores (PANAS)* révèlent des améliorations statistiquement significatives par rapport au début de l'étude quel que soit le régime posologique.

Concernant l'innocuité, la testostérone administrée par voie nasale semble bien tolérée. Les effets indésirables les plus fréquents concernent majoritairement la sphère oto-rhino-laryngée (rhinopharyngite, rhinorrhée, épistaxis, parosmie, inconfort nasal) et semblent corrélés à la dose reçue. L'absence de groupe contrôle limite toutefois leur interprétation.

Cette étude est de faible qualité méthodologique. Elle comporte plusieurs limites, notamment :

- Son devis ouvert et l'absence de comparaison avec une autre formulation de testostérone. Elle aurait été d'autant plus souhaitable puisqu'il s'agit d'une nouvelle voie d'administration de la testostérone. L'intérêt du groupe à dose fixe demeure également discutable.
- Certains critères d'éligibilité comme l'examen otorhinolaryngologique préalable, l'absence de nécessité d'être symptomatique ou l'exclusion de patients souffrant de conditions pouvant s'accompagner d'une inflammation de la muqueuse nasale entachent fortement sa validité externe. L'efficacité et l'innocuité de la testostérone intranasale en présence d'inflammation de la muqueuse nasale ne peuvent donc pas être appréciées.
- L'étude a été réalisée dans 30 centres aux États-Unis. Il n'est pas spécifié si la mesure des concentrations sériques de testostérone a été réalisée dans un laboratoire unique afin de pallier à l'importante variabilité des valeurs de référence entre laboratoires pour ces mesures.
- L'absence de mention de la définition du succès clinique dans la présentation des résultats. Ce dernier, défini comme l'atteinte d'une proportion de patients eugonadiques d'au moins ■■■ % avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) non inférieure à ■■■ %, n'a pourtant pas été rencontré selon l'analyse en intention de traiter pour le groupe ayant reçu la testostérone deux fois par jour pendant toute l'étude.
- Les résultats concernant ce dernier groupe suscitent des doutes quant au maintien de l'efficacité du traitement. En effet, ces patients étaient tous eugonadiques au jour 30 mais seulement 71 % d'entre eux l'étaient encore au jour 90.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Les résultats de cette étude tendent à montrer que la testostérone par voie nasale permet à un certain nombre de patients de devenir eugonadiques. Toutefois, les effets cliniques des variations des taux sériques de testostérone causées par les multiples administrations quotidiennes demeurent inconnus. En outre, elle ne comporte aucun groupe contrôle. L'INESSS n'est donc pas en mesure de comparer l'innocuité ni l'efficacité, tant du point de vue de la normalisation des concentrations sériques de testostérone que de l'amélioration de l'humeur et des fonctions sexuelles procurées par le vaporisateur nasal par rapport à celles d'autres formulations de testostérone inscrites sur les listes des médicaments.

Besoin de santé

Plusieurs préparations transdermiques de testostérone sont actuellement inscrites sur les listes des médicaments. Le choix de l'une ou l'autre dépend principalement des préférences des patients. La disponibilité d'une thérapie efficace, sécuritaire, facile à appliquer et administrée sur une zone peu susceptible d'entrer en contact avec autrui constitue le besoin de santé actuel en ce qui a trait aux thérapies topiques de remplacement de la testostérone.

L'intérêt de Natesto^{MC} réside dans sa voie d'administration qui permettrait de réduire le risque d'exposition à la testostérone des personnes en contact avec les patients traités, particulièrement les femmes en âge de procréer et les enfants. En outre, l'absorption systémique importante par la muqueuse nasale permet de réduire les doses de testostérone administrées. Toutefois, la fréquence d'administration élevée que requiert Natesto^{MC} pourrait affecter l'observance des patients et donc l'efficacité du traitement. Faute de comparaison d'efficacité et d'innocuité par rapport à d'autres formulations, les données évaluées ne permettent pas de démontrer que Natesto^{MC} viendrait combler le besoin de santé actuel. Ce besoin peut, par ailleurs, être comblé par d'autres formulations, comme celles injectables de la testostérone.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Natesto^{MC} ne satisfait pas au critère de la valeur thérapeutique.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- La testostérone en vaporisateur nasal permettrait à un certain nombre de patients de devenir eugonadiques. Le maintien de son efficacité au cours du temps demeure toutefois incertain.
- L'efficacité et l'innocuité de la testostérone intranasale en présence d'inflammation de la muqueuse nasale ne sont pas documentées.
- Aucune donnée comparant l'efficacité et l'innocuité de Natesto^{MC} par rapport à celles de formulations de testostérone inscrites sur les listes des médicaments n'est disponible.
- L'administration intranasale de testostérone semble bien tolérée.
- Les effets cliniques des variations des taux sériques de testostérone causées par la fréquence d'administration demeurent toutefois inconnus.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Les données évaluées ne permettent pas de démontrer que Natesto^{MC} pourrait combler le besoin de santé actuel.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Rogol AD, Tkachenko N, Bryson N.** Natesto, a novel testosterone nasal gel, normalizes androgen levels in hypogonadal men. *Andrology* 2016;4(1):46-54.

D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).