



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS 1

5 septembre 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 20 mars 2007 (JO du 9 juillet 2008).

CHIBRO-PROSCAR 5 mg, comprimés pelliculés
B/28 (CIP : 34009 335 248 4 5)

Laboratoire MSD France

finastéride

Code ATC : G04CB01 (inhibiteur de l'alpha-5-testostérone réductase ou 5-ARI)

Liste I

Date de l'AMM (nationale) : 22 juin 1992

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

Indications thérapeutiques :

- « Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).
- Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP. »

Posologie : cf. RCP

Données d'utilisation et de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel février 2012), CHIBRO-PROSCAR 5 mg comprimé a fait l'objet de 183 000 prescriptions dont 156 000 pour hypertrophie bénigne de la prostate. La majorité (83%) des prescriptions a été réalisée pour des patients de 65 ans ou plus.

Analyse des données disponibles :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

Depuis la commercialisation du produit, en 1992, l'exposition cumulée au produit est estimée à 19 946 003¹ patients-années. L'analyse du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 19 août 2010 au 18 août 2011 permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 739 179 patient-années pour cette période. Pour cette période, 177 signalements spontanés ont été recueillis dont 30 graves. Parmi les effets graves, 1 cancer du sein et 3 dépressions ont été signalés. L'analyse de ces données n'a pas entraîné de nouvelles modifications du RCP européen.

¹ Données fournies par le laboratoire MSD France

Par ailleurs, la FDA² a mis à jour les données de tolérance de finastéride en avril 2012. Les effets indésirables suivants ont été ajoutés :

- dysfonction érectile persistante après l'arrêt du traitement : de rares cas pour lesquels le lien causal avec le finastéride n'est pas clairement établi ont été rapportés
- infertilité masculine et/ou altération de la qualité séminale réversible à l'arrêt du traitement : le mécanisme et le rôle propre du finastéride ne sont pas connus
- dépression
- diminution de la libido persistante après l'arrêt du traitement

L'ANSM a publié en mars 2012 un point d'information sur la surveillance des effets indésirables sous finastéride 1 mg (PROPECIA et génériques) dans le traitement de l'alopécie androgénique chez l'homme âgé de 18 à 41 ans. Il indique que des cas de cancer du sein chez l'homme et de troubles de l'érection persistants après l'arrêt du traitement ont été rapportés. A ce jour, le lien de causalité entre la prise de finastéride et la persistance des troubles de l'érection après l'arrêt du traitement n'est pas établi.

De plus, deux risques graves font l'objet d'une surveillance particulière :

Risque de cancer du sein :

Depuis novembre 2010 et suite aux conclusions du Pharmacovigilance Working Party (PhVWP)³ le RCP de CHIBRO-PROSCAR mentionne le risque de cancer du sein :

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « Des cas de cancer du sein ont été rapportés lors des études cliniques et après la commercialisation du produit chez des hommes traités par une dose de 5 mg de finastéride. Les médecins devront informer leurs patients qu'ils doivent les avertir rapidement en cas de survenue au niveau mammaire d'une grosseur, d'une douleur, d'une gynécomastie ou d'un écoulement au niveau du mamelon. »
- Effets indésirables : « Des cas de cancer du sein chez l'homme ont été rapportés lors des essais cliniques et après la commercialisation du produit. »

Ces données ont été intégrées à l'avis du 27 avril 2011 de la Commission de la Transparence⁴.

Au total, au 18 août 2010 :

- 8 cas de cancer du sein chez l'homme ont été rapportés dans les études cliniques (études MTOPS⁵, PLESS⁶ et PCPT⁷),
- 57 cas de cancer du sein chez l'homme ont été rapportés en pharmacovigilance spontanée depuis la commercialisation du produit, en 1992.

Un plan de gestion des risques (PGR) a été soumis le 27 avril 2010, suite aux conclusions du PhVWP. Le risque de cancer du sein y est classé comme potentiellement important. Ce PGR prévoit une étude cas-témoin à partir de registres de 4 pays nordiques. Le protocole a été soumis à l'agence suédoise en septembre 2010. A ce jour, la Commission de la transparence ne dispose pas d'information sur le déroulement de cette étude.

Pour rappel, en 2006, suite à la notification de 4 cas de cancers du sein chez l'homme au cours de l'étude MTOPS, l'Afssaps avait publié un rapport d'évaluation⁸, dans lequel elle avait conclu à un profil de sécurité toujours acceptable mais avait demandé au laboratoire

² Proscar. Safety information.

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020180s040s041s042lbl.pdf

³ Rapport final d'évaluation du Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) en date du 26 octobre 2009.

⁴ CHIBRO-PROSCAR 5mg. Avis de la Commission de la Transparence du 27 avril 2011.

⁵ McConnell *et al.* for the Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group The Long-Term Effect of Doxazosin, Finasteride, and Combination Therapy on the Clinical Progression of Benign Prostatic Hyperplasia. N Engl J Med 2003; 349:2387-2398 December 18, 2003

⁶ Bruskewitz R *et al.* Effect of finasteride on bother and other health-related quality of life aspects associated with benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. Urology. 1999 Oct;54(4):670-8.

⁷ Prostate Cancer Prevention Trial. Thompson IM *et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med. 2003 Jul 17;349(3):215-24. Epub 2003 Jun 24

⁸ Afssaps, Rapport public d'évaluation (Juin 2006)

une étude pharmaco-épidémiologique visant à comparer la mortalité de patients traités par finastéride et par doxazosine (alpha-bloquant). Cette étude n'a pas été réalisée.

Risque de cancer de la prostate :

Une revue Cochrane⁹ de 2008 a conclu que les inhibiteurs de l'alpha-5-testostérone réductase pourraient augmenter le risque de cancer de la prostate de haut grade et que l'information est insuffisante pour évaluer leur impact sur la mortalité.

Selon son RCP, CHIBRO-PROSCAR n'est pas associé à un risque de cancer de la prostate :

- Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : « L'incidence globale des cancers de la prostate dans les groupes de patients traités par CHIBRO-PROSCAR n'a pas été significativement différente de celle des groupes ayant reçu le placebo [au cours des études cliniques contrôlées]. »
- Effets indésirables : « Des analyses supplémentaires suggèrent que la prévalence accrue des cancers de la prostate de grade élevé observés dans le groupe CHIBRO-PROSCAR peut s'expliquer par un biais de détection dû à l'effet de CHIBRO-PROSCAR sur le volume de la prostate. Sur la totalité des cancers de la prostate diagnostiqués dans l'étude MTOPS, environ 98 % étaient classés comme étant intracapsulaires (stade clinique T1 ou T2) au moment du diagnostic. »

Par ailleurs, depuis juin 2011, le RCP nord-américain fait état d'un possible surrisque de cancer de la prostate de haut grade associé à la prise de finasteride, en s'appuyant sur les données de l'étude PCPT (1,8% de tumeurs de score de Gleason 8 à 10 sous finastéride vs 1,1% sous placebo) et de l'étude REDUCE pour le dutastéride (cf. Avis AVODART du 5 septembre 2012). La FDA¹⁰ a également réalisé une information aux patients et aux professionnels de santé concernant ce risque en septembre 2011.

En 2006, l'Afssaps⁸ n'avait pas conclu à un surrisque de cancer de la prostate de haut grade sous finasteride dans l'étude PCPT en raison de l'existence possible de biais (biais de dépistage, biais d'estimation des scores de Gleason...) et d'un nombre de cancers similaire dans les bras finastéride et placebo.

Les données acquises de la science sur l'hypertrophie bénigne de la prostate et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{11, 12, 13, 14}.

Au total, ces données donnent lieu à modification de la place de CHIBRO-PROSCAR dans la stratégie thérapeutique, qui est désormais en 2^{ème} intention (par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence du 25 avril 2007).

Réévaluation du service médical rendu :

L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) non compliquée est une affection dont les symptômes peuvent retentir sur la qualité de vie des patients.

CHIBRO-PROSCAR est un médicament à visée symptomatique des troubles fonctionnels de l'HBP et préventif de la rétention aiguë d'urine et de la chirurgie en cas de symptômes modérés à sévères de l'HBP.

⁹ Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. Cochrane Database of Syst Rev. 2008, Issue 2. Art. No.: CD007091. DOI: 10.1002/14651858.CD007091.

¹⁰ FDA Drug Safety Communication: 5-alpha reductase inhibitors (5-ARIs) may increase the risk of a more serious form of prostate cancer. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm>

¹¹ Desgrandchamps F, de la Taille A, Azouzi R et col. Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme de l'Association française d'urologie. Prise en charge médicale de l'hypertrophie bénigne de la prostate non compliquée. Presse Médicale 2007 ;36:475-80.

¹² American Urological Association. Management of benign prostatic hyperplasia (BPH), revised 2010.

¹³ de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S et col. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. European Association of Urology (EAU) 2009:2-54.

¹⁴ NICE clinical guideline 97 for the management of lower urinary tract symptoms in men "Lower urinary tract symptoms" 2010.

Son rapport efficacité/effets indésirables est faible.

CHIBRO-PROSCAR est un médicament de deuxième intention.

Selon les recommandations de l'ANAES¹⁵, les hommes ayant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) non compliquée, avec des symptômes modérés qu'ils jugent acceptables (à condition qu'il n'y ait pas de retentissement sur la vessie, ni sur le haut appareil) ne doivent pas être traités.

La mise en route d'un traitement médical dépend essentiellement de la gêne causée par les symptômes et de l'impact sur la qualité de vie du patient. Un volume prostatique important, ne constitue pas à lui seul un critère de mise sous traitement.

Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les alpha-bloquants ou les extraits de plantes peuvent être utilisés en 1^{ère} intention.

Les médicaments de la classe des 5-ARI (AVODART, CHIBRO-PROSCAR) ont une efficacité clinique démontrée dans le traitement de l'HBP. Selon plusieurs recommandations^{16,17,18,19}, ils peuvent être prescrits notamment chez les patients à haut risque de progression de la maladie (patients âgés ...) ayant un volume augmenté de la prostate (plus de 30 g), un taux élevé de PSA (supérieur à 1,4 ng/ml). Néanmoins, il ne peut pas être exclu que ces médicaments exposent les patients à un risque accru de survenue de cancer du sein et de cancer de la prostate de haut grade. Ces médicaments sont des traitements de seconde intention en cas d'échec du traitement avec les médicaments de phytothérapie et/ou avec les alpha-bloquants.

Il existe des alternatives médicamenteuses (médicaments de phytothérapie, alpha-bloquant) et non médicamenteuses (chirurgie).

Au vue des données disponibles, le service médical rendu par CHIBRO-PROSCAR est :

- modéré lorsqu'il est prescrit comme traitement de 2^{nde} intention dans le cadre de ses indications AMM

- insuffisant en 1^{ère} intention.

Avis **favorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM lorsqu'il est prescrit **comme traitement de seconde intention**.

Avis **défavorable** au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM lorsqu'il est prescrit **comme traitement de première intention**.

Conditionnement : La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

Taux de remboursement : 30 %

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

¹⁵ ANAES. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate. Mars 2003

¹⁶ Desgrandchamps F, de la Taille A, Azouzi R et col. Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme de l'Association française d'urologie. Prise en charge médicale de l'hypertrophie bénigne de la prostate non compliquée. Presse Méd 2007;36:475-80.

¹⁷ American Urological Association. Management of benign prostatic hyperplasia (BPH), revised 2010.

¹⁸ de la Rosette J, Alivizatos G, Madersbacher S et col. Guidelines on Benign Prostatic Hyperplasia. European Association of Urology (EAU) 2009:2-54.

¹⁹ Acute and Chronic Conditions Lower urinary tract symptoms. The management of lower urinary tract symptoms in men. NICE, May 2010 clinical guideline 9.