



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 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)

DISTILBENE 1 mg, comprimé enrobé
Boîte de 26 comprimés (CIP: 321 368-2)

Laboratoires GERDA

diethylstilbestrol

Liste II

Date de l'AMM : visa le 28 mai 1950, validation le 10 décembre 1997

Date des rectificatifs d' AMM :
22/06/1983, 21/02/1994 (modification des données cliniques)

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Diéthylstilbestrol

1.2. Indications

Cancer de la prostate

1.3. Posologie

1 comprimé 3 fois par jour

Cette posologie pourrait être ensuite ramener à 1mg par jour

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

Avis de la commission du 28 mars 2001- réévaluation

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
G03C : ESTROGENES
G03CB : ESTROGENES SYNTHETIQUES NON ASSOCIES
G03CB02 : Diéthylstilbestrol

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Néant.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Analogues de la GNRH, antiandrogènes et cytotoxiques indiqués dans le cancer de la prostate.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été fournie par le laboratoire.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile mai 2005) cette spécialité a fait l'objet de 9000 prescriptions dans le cadre d'un traitement au long cours dans le cancer de la prostate. Dans 82.4% des cas la posologie de l'AMM est respectée mais dans 17.6% des cas la posologie est doublée par rapport à la posologie maximale de l'AMM.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Caractère habituel de gravité

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.¹ La survie relative à 5 ans du cancer de la prostate est de 87%.²

Efficacité et place dans la stratégie thérapeutique

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

- Dans les cancers localisés de la prostate les traitements utilisés sont essentiellement la prostatectomie et la radiothérapie (conventionnelle, conformationnelle et curiethérapie)³

- Dans les stades localement avancés, il n'y a pas de standard thérapeutique recommandé. Les différentes options sont principalement : un traitement combiné par radiothérapie et hormonothérapie, une surveillance avec traitement différé, une prostatectomie suivie d'une hormonothérapie dans des cas sélectionnés ou un traitement hormonal isolé.⁴

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

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.

¹ Rebillard X, Villers A-M, Ruffon A et al. Cancer de la prostate. Urofrance, recommandations pour la pratique clinique, 2002

² 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.

³ Données ANAES – Les traitements du cancer localisés de la prostate – service évaluation des technologies- Service évaluation économique. 2001

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

- 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.⁵

On peut aussi avoir recours aux estrogènes comme le diethylstilbestrol. Les effets indésirables sont essentiellement des accidents thromboemboliques, hypertension artérielle et hyperlipidémies. Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est faible.

La mitoxantrone a montré son efficacité sur la qualité de vie des patients⁶. 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'estrามustine 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.⁷

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-alkaloïdes (vinorelbine) ou les taxanes (docetaxel, paclitaxel). Ils présentent une action synergique avec le phosphate d'estrามustine au niveau du fuseau mitotique. Le docetaxel, associé au phosphate d'estrามustine ou aux corticoïdes, a montré par rapport à l'association mitoxantrone/prednisone une amélioration de la médiane de survie globale de 2 mois.⁸ Le docetaxel doit être considéré comme le nouveau standard de chimiothérapie des cancers de la prostate hormonorésistants.

Il n'y a donc pas lieu de prescrire en première intention du diethylstilbestrol pour traiter un cancer non localisé de la prostate⁹. Ils ne peuvent donc être utilisés que dans les cancers métastatiques en échappement thérapeutique.

Conclusion du service médical rendu

Le service médical rendu est faible dans le cancer de la prostate.

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 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

6.2.2 Taux de remboursement : 35%

⁵ Boccon-Gibod L. Le traitement des cancers de la prostate est avant tout hormonal. La revue du praticien de médecine générale, 1998.

⁶ Petrylac DP. Chemotherapy for advanced hormone-refractory prostate cancer. Urology 1999.

⁷ Hudes G et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estrามustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer : A Hoosier Oncology group and Fox Chase Network phase III trial. J Clin Oncol. 1999 Oct, 17 (10):3160-6

⁸ Daniel P. Petrylac et al. Docetaxel and estrามustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. The new England journal of medicine 2004; 351:1513-20

⁹ Données ANAES – Cancers non localisés de la prostate – Service des Références Médicales. 2007