

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 avril 2016***Date d'examen par la Commission : 6 avril 2016***diéthylstilbestrol****DISTILBENE 1 mg, comprimé enrobé**

2 plaquettes de 13 comprimés (CIP : 34009 321 368 2 7)

Laboratoire GERDA

| | |
|----------------------|---|
| Code ATC | G03CB02 (diéthylstilbestrol) L02AA01 (diéthylstilbestrol) |
| Motif de l'examen | - Renouvellement de l'inscription - Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'amélioration du service médical rendu, à la demande du laboratoire en application de l'article R-163-12 du Code de la Sécurité Sociale |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indication concernée | « Cancer de la prostate » |

| | |
|--|--|
| SMR | Faible |
| ASMR | Compte tenu de l'intérêt potentiel de DISTILBENE pour un nombre limité de patients très fragiles ou très âgés (sans contre-indications cardio-vasculaires) qui ne peuvent plus bénéficier d'une chimiothérapie et chez qui le cancer prostatique est en évolution malgré un blocage androgénique complet, mais de l'absence de donnée clinique d'efficacité et d'un mauvais profil de tolérance, DISTILBENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer de la prostate. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | DISTILBENE peut être utilisé chez les patients très fragiles ou très âgés, mais en l'absence de contre-indication cardio-vasculaire qui ne peuvent plus bénéficier d'une chimiothérapie et chez qui le cancer prostatique est en évolution malgré un blocage androgénique complet, et après utilisation des anti-androgènes des cancers hormono-résistants (abiratérone et enzalutamide). |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|------|--|---|---|-----|---|------|------------|-------|--------------------------------------|---------|--------------------|------|--|---|--|-----|-------------------------|------|------------------------|-------|------------|---------|--------------------|
| AMM | Date initiale : 10 décembre 1997 (procédure nationale) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste II | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Classification ATC | <table><tr><td>2015</td><td></td></tr><tr><td>G</td><td>Système génito-urinaire et hormones sexuelles</td></tr><tr><td>G03</td><td>Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale</td></tr><tr><td>G03C</td><td>Estrogènes</td></tr><tr><td>G03CB</td><td>Estrogènes synthétiques non associés</td></tr><tr><td>G03CB02</td><td>Diéthylstilbestrol</td></tr><tr><td>2015</td><td></td></tr><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immuno-modulateurs</td></tr><tr><td>L02</td><td>Thérapeutique endocrine</td></tr><tr><td>L02A</td><td>Hormones et apparentés</td></tr><tr><td>L02AA</td><td>Estrogènes</td></tr><tr><td>L02AA01</td><td>Diéthylstilbestrol</td></tr></table> | 2015 | | G | Système génito-urinaire et hormones sexuelles | G03 | Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale | G03C | Estrogènes | G03CB | Estrogènes synthétiques non associés | G03CB02 | Diéthylstilbestrol | 2015 | | L | Antinéoplasiques et immuno-modulateurs | L02 | Thérapeutique endocrine | L02A | Hormones et apparentés | L02AA | Estrogènes | L02AA01 | Diéthylstilbestrol |
| 2015 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G | Système génito-urinaire et hormones sexuelles | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G03 | Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G03C | Estrogènes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G03CB | Estrogènes synthétiques non associés | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G03CB02 | Diéthylstilbestrol | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2015 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L | Antinéoplasiques et immuno-modulateurs | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L02 | Thérapeutique endocrine | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L02A | Hormones et apparentés | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L02AA | Estrogènes | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| L02AA01 | Diéthylstilbestrol | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2011.

Le 15 février 2006, lors du renouvellement d'inscription de DISTILBENE (DES) sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux, sur l'appui de nouvelles données la Commission de la transparence a jugé que DISTILBENE ne pouvait être utilisé que dans les cancers métastatiques de la prostate en échappement thérapeutique, et qu'il ne s'agissait donc pas d'un traitement de première intention des formes localisées ou non. La Commission a considéré que le SMR de DISTILBENE était faible dans l'indication « cancer de la prostate ». Cet avis a été confirmé lors du renouvellement d'inscription du 21 septembre 2011.

Dans ce contexte, le laboratoire sollicite une réévaluation du SMR et de l'ASMR de DISTILBENE.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Cancer de la prostate »

04 POSOLOGIE

« 1 comprimé 3 fois par jour.
Cette posologie pourrait être ensuite ramenée à 1 mg par jour. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

En France, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans (près de 50 000 nouveaux cas par an) et représente la seconde cause de décès par cancer chez l'homme (9 000 décès par an). La mortalité est en baisse constante depuis 1990 : elle est passée de 17,8/100 000 en 1990 (taux standardisé monde) à 10,8/100 000 en 2011, soit une baisse de 26 % sur toute la période¹. La survie nette est estimée (diagnostics portés entre 1989 et 2004) à 84% à 5 ans et à 70% à 10 ans².

Les recommandations actuelles^{3,4} sur la prise en charge du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé préconisent l'hormonothérapie d'inhibition de sécrétion de la GnRH aux stades non métastatiques (en adjuvant à la radiothérapie externe dans les tumeurs localisées à haut risque et localement avancées) ainsi qu'aux stades métastatiques.

Dans le cadre du traitement du cancer de la prostate résistant à la castration, correspondant stade avancé de la maladie métastatique n'ayant jamais été traité par une chimiothérapie cytotoxique, 4 médicaments ont récemment obtenu une AMM (deux anti androgènes ZYTIGA et XTANDI, un radioisotope XOFIGO, et une immunothérapie PROVENGE) :

- ZYTIGA⁵, acétate d'abiratérone, (AMM du 18/12/2012) qui, en association à la prednisone ou prednisolone, est un traitement de première intention chez les patients métastatiques asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures \leq 3 sur une échelle EVA de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée ;
- XTANDI⁶, enzalutamide, (AMM du 28/11/2014) qui se situe aujourd'hui comme une alternative à ZYTIGA (acétate d'abiratérone) dans le traitement de première intention du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration, chez les adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques (score de douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures \leq 3 sur une échelle de 0 à 10), après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels une chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.
- XOFIGO⁷, dichlorure de radium-223, (AMM du 13/11/2013) qui représente une option thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration, avec des métastases osseuses symptomatiques et sans atteinte viscérale ou lymphatique (lymphadénopathie maligne de plus de 3 cm). En l'absence de données, sa place dans la séquence chronologique vis-à-vis de ZYTIGA (acétate d'abiratérone) chez les patients présentant exclusivement des métastases osseuses reste à préciser.
- PROVENGE⁸, sipuleucel-T, qui dispose d'une AMM (06/09/2013) pour le traitement du cancer de la prostate métastatique (non viscéral) résistant à la castration, asymptomatique ou très peu symptomatique, chez les hommes adultes chez lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée.

En cas de progression suite à une suppression androgénique de première intention, les recommandations de l'Association Française des Urologues (AFU) de 2013² sont fonction des différentes situations cliniques :

- pour les patients au stade métastatique naïfs de chimiothérapie et asymptomatiques ou peu symptomatiques, en bon état général, 2 traitements peuvent être discutés: l'acétate

¹ Association française d'urologie. Référentiels du collège, Chapitre 16 - Tumeurs de la prostate, item 307 - UE 9.

² Les cancers en France - édition 2014.

³ Quero L, Wong-Hee-Kam S, Rivera S, Hennequin C. Association hormonothérapie et radiothérapie dans le cancer de prostate localement avancé. Bull Cancer. 2012 Jul;99 Suppl 1:S30-6.

⁴ HAS (Haute Autorité de Santé) et INCa (Institut National du Cancer). Cancer de la prostate. Guide - Affection de longue durée. Janvier 2012.

⁵ Avis de la Commission de la transparence du 17/06/2015 relatif à ZYTIGA.

⁶ Avis de la Commission de la transparence du 4/03/2015 relatif à XTANDI.

⁷ Avis de la Commission de la transparence du 2/04/2014 relatif à XOFIGO.

⁸ Non évalué par la Commission de la transparence

d'abiratéronne (recommandation de grade A) ou le docétaxel (recommandation de grade B) et aux États- Unis, le sipuleucel-t (recommandation de grade B).

- pour les patients au stade métastatique naïfs de chimiothérapie, symptomatiques, en bon état général : le traitement standard est le docétaxel (recommandation de grade B). Un traitement par acétate d'abiratéronne peut être discuté (recommandation de grade C).
- pour les patients au stade métastatique naïfs de chimiothérapie, en mauvais état général, pour lesquels la chimiothérapie par docétaxel s'avère impossible, l'acétate d'abiratéronne peut être proposé aux patients (Recommandation de grade C).
- pour les patients au stade métastatique prétraités par docétaxel, 3 traitements peuvent être prescrits (recommandation de grade A) : l'acétate d'abiratéronne, l'enzalutamide, le cabazitaxel. Pas de recommandation de séquence pour l'instant. Un retraitement par docétaxel reste une option (Recommandation de grade C).

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

| NOM (DCI) | Même classe pharmacologique oui / non | Indication | Date de l'avis de la CT | SMR | ASMR* (Libellé) | Pris en charge oui / non |
|---|---------------------------------------|---|-------------------------|-----------|-----------------|--------------------------|
| ANDROCUR 50 mg et 100 mg (cyproterone) <i>BAYER SANTE</i> | Non | Traitement palliatif antiandrogénique du cancer de la prostate. | 19/12/2012 | Important | Non précisé | Oui |
| FLUTAMIDE (génériques) | Non | Cancer de la prostate métastaté. | 16/11/2005 | Important | Non précisé | Oui |
| ESTRACYT 140 mg (estramustine) <i>PFIZER</i> | Non | Cancers prostatiques hormonorésistants. | 16/11/2005 | Important | Non précisé | Oui |

06.2 Autres technologies de santé

Néant

► Conclusion

Tous ces comparateurs sont cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|--|----------------------------|--|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni Diethylstilbestrol (Stilboestrol [®]) | oui | - Cancer de la prostate ; - Cancer du sein métastatique chez la femme ménopausée. |

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|--|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 15 février 2006 (Renouvellement de l'inscription) |
| Indication | « cancer de la prostate » |
| SMR (libellé) | Il n'y a pas lieu de prescrire en première intention du diethylstilbestrol pour traiter un cancer non localisé de la prostate. Il ne peut donc être utilisé que dans les cancers métastatiques en échappement thérapeutique. Le service médical rendu est faible dans le cancer de la prostate. |

| | |
|--|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 21 septembre 2011 (Renouvellement de l'inscription) |
| Indication | « cancer de la prostate » |
| SMR (libellé) | - Le cancer de la prostate est une affection grave qui peut engager le pronostic vital. - Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée palliative. - Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible. - Il s'agit d'un médicament de deuxième voire troisième intention. - Il existe des alternatives médicamenteuses. Le service médical rendu par cette spécialité reste faible dans l'indication de l'AMM. |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique n'a été réalisée par le laboratoire.

Le laboratoire a fourni 2 études publiées:

- Une étude⁹ de phase III comparative, randomisée, ouverte, multicentrique (7 centres au Royaume-uni), dont l'objectif était de comparer l'efficacité de l'introduction différée du DES versus l'introduction immédiate, associé au protocole dexaméthasone + ranitidine + aspirine, chez des patients atteints de cancers de la prostate résistants à la castration. Cette étude n'évaluant pas l'efficacité du DES, elle n'est pas décrite.
- Une étude¹⁰ rétrospective, non comparative, monocentrique (Royaume-Uni) sans respect des règles déontologiques et méthodologiques. De ce fait, cette étude n'est pas décrite.

⁹ Shamash et al. A multi-centre randomised phase III trial of Dexamethasone vs Dexamethasone and diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer: immediate vs deferred Diethylstilbestrol. BJC, 2011, 104, 620-628

¹⁰ Wilkins et al. Diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. BJU International, 2012, E727-E735.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données issues de l'étude de Shamash *et al.*⁹

► Au cours de l'étude, les effets indésirables ont été recueillis et comparés entre les deux groupes. Les principaux effets indésirables graves survenus étaient les thromboses veineuses, respectivement 22% (n=28) versus 11% (n=14) (p= 0,02).

Des gynécomasties douloureuses sont survenues chez 40% des patients du groupe DAiS versus 1% concernant le groupe DAdS (p= 0,001).

9.2.2 Données issues du PSUR couvrant la période 01/06/2009 – 31/05/2012

► Le laboratoire a reçu 52 cas de pharmacovigilance (51 de l'ANSM et une notification spontanée) de cas graves de pharmacovigilance associés à l'utilisation de la spécialité DISTILBENE 1 mg. En considérant une posologie d'un comprimé trois fois par jour, le nombre de jours de traitement sur la période du 1^{er} juin 2009 au 31 mai 2012 peut être estimé à 1 369 281 (157 994 boîtes vendues en France et à l'export).

Parmi ces cas, 10 cas concernent l'indication thérapeutique « cancer de la prostate », et 42 cas concernent les patients de deuxième génération (ayant été exposés in utero) et de troisième génération (dont la mère a été exposée in utero), relevant principalement de troubles congénitaux. Enfin, 12 cas ont été mortels.

Parmi les 10 cas concernant « l'indication cancer de la prostate », il a été notifié deux accidents vasculaires cérébraux mortels survenus chez des sujets âgés fragilisés par ses pathologies associées cardiovasculaires et cancéreuses, la survenue d'un accident ischémique transitoire chez un sujet de 89 ans fragilisé par ses pathologies associées cardiovasculaires (cardiopathie ischémique) et cancéreuses, la survenue d'une embolie pulmonaire chez un patient de 54 ans présentant un cancer de la prostate avec métastases traité par DISTILBENE, et la survenue de 3 cytolyses hépatiques non mortels chez des patients âgés.

9.2.3 Données issues du suivi national de pharmacovigilance (SNP) engagé par l'ANSM couvrant la période du 9 avril 2004 au 31 décembre 2014

► Le laboratoire a signalé 19 cas de pharmacovigilance, les principaux ont été :

- 3 cas d'atteintes hépatobiliaires, dont 1 chez un patient présentant des antécédents d'hypertension portale avec varices œsophagiennes et chez qui le DISTILBENE était contre-indiqué.

- 9 cas d'atteintes vasculaires, dont 3 embolies pulmonaires, 5 AVC ischémiques et 1 thrombose artérielle. 6 de ces cas sont survenus chez des patients ayant des antécédents thromboemboliques et cardiovasculaires qui contre-indiquent le traitement par DISTILBENE.

L'ANSM a insisté sur le risque de survenue d'effets thromboemboliques et cardiovasculaires graves même sous traitement anticoagulant préventif, et n'a pas considéré le nombre d'effets indésirables hépatobiliaires comme permettant de confirmer un lien avec le traitement par DISTILBENE.

► Il n'y a pas eu de modification du RCP ni de mise en place d'un plan de gestion de risques.

09.3 Données d'utilisation et de prescription

Selon les données de ventes GERS ville et hôpital, 14 860 boîtes de DISTILBENE 1 mg comprimé enrobé ont été vendues en France en 2015.

Selon les données IMS - EPPM (Cumul Mobile automne 2015), la spécialité DISTILBENE 1 mg a fait l'objet de 561 prescriptions, le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

09.4 Résumé & discussion

Efficacité :

Etude de Shamash et al.

Il s'agissait d'une étude comparant deux stratégies thérapeutiques à base de DISTILBENE chez des patients présentant un cancer de la prostate résistant à la castration. L'objectif n'étant pas d'évaluer l'efficacité du DES chez ces patients, cette étude n'a pas été analysé.

Tolérance :

Les estrogènes et analogues présentent des risques métaboliques et thromboemboliques. Au cours de l'étude clinique de phase III de *Shamash et al.* les principaux effets indésirables graves survenus ont été les thromboses veineuses. Des gynécomasties douloureuses ont été significativement plus fréquente dans le groupe avec DES versus le groupe sans DES (40% versus 1%, $p=0,001$).

Selon les données du PSUR couvrant la période du 01/06/2009 au 31/05/2012, 52 cas graves ont été notifiés au laboratoire dont 12 ont été mortels. Parmi ces cas graves, deux accidents vasculaires cérébraux, un accident ischémique transitoire, une embolie pulmonaire et 3 cytolyses hépatiques sont survenus.

Selon les données du SNP engagé par l'ANSM et couvrant la période du 9 avril 2004 au 31 décembre 2014, 19 cas de pharmacovigilance ont été notifiés au laboratoire dont 9 thromboses et 3 cytolyses hépatiques.

Le risque de survenue d'effets thromboemboliques et cardiovasculaires graves même sous traitement anticoagulant préventif et le risque d'atteintes hépatobiliaires associés au traitement par DISTILBENE semblent important.

09.5 Programme d'études

| Titre de l'étude | Identification de l'étude | Statut | Pays |
|--|---------------------------|--|------------------|
| Registre US clinicaltrials.gov | | | |
| Docetaxel and Diethylstilbestrol in the Treatment of Androgen Independent Prostate Cancer: A Phase II Study | NCT00136526 | Terminée depuis mai 2013. Résultats non disponibles. | US |
| Abiraterone Acetate in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Chemo-Naive, Who Received a Prior Diethylstilbestrol Therapy | NCT02217566 | En cours de recrutement | Brésil, Colombie |
| Continuation of Follow-up of DES-Exposed Cohorts | NCT00340600 | En cours | US |
| Registre EU clinicaltrialregister.eu | | | |
| A phase I/II study of docetaxel plus prednisolone plus diethylstilbestrol plus aspirin in androgen-independent prostate cancer | 2005-002027-13 | En cours | UK |

► Selon l'Association Française d'Urologie dans ses recommandations de 2010 actualisées en 2013¹¹ :

- Le traitement initial des cancers localisés de la prostate est la prostatectomie totale, avec éventuellement un curage lymphonodale et une radiothérapie adjuvante. Après la prostatectomie, l'hormonothérapie n'est pas préconisée de manière systématique et n'est envisagée que si la tumeur est avancée ou à haut risque.

- Dans les stades locaux avancés, l'association hormono-radiothérapie est le traitement combiné de référence. L'hormonothérapie seule est inférieure à la radiohormonothérapie sur le contrôle biologique, la survie sans métastase et la survie globale chez des patients sans polypathologie sévère associée. Elle ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une radiothérapie.

- Dans les stades métastatiques de la maladie, l'hormonothérapie par agoniste ou antagoniste de la LHRH est le traitement standard de première ligne. Son initiation précoce ou secondaire doit être discutée, de même que son caractère continu ou intermittent. L'intérêt d'un traitement local (radiothérapie ou chirurgie) doit être envisagé au cas par cas, en fonction du volume tumoral, de l'extension ganglionnaire, de l'âge du patient et des polypathologies associées.

- Dans le cadre du traitement systémique de première ligne du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, les recommandations les plus récentes (NCCN 2015) citent notamment les traitements suivants (catégorie 1) : enzalutamide ; acétate d'abiratérone ; docétaxel ; radium-223 (pour les métastases osseuses symptomatiques et sans métastases viscérales connues).

► Dans les stades avancés locaux ou métastatiques de la maladie, DISTILBENE présente une efficacité comparable à celle de la castration chirurgicale mais avec une morbidité et une mortalité cardiovasculaires deux fois supérieures. DISTILBENE peut être utilisé chez les patients très fragiles ou très âgés mais en l'absence de contre-indication cardio-vasculaire, qui ne peuvent plus bénéficier d'une chimiothérapie et chez qui le cancer prostatique est en évolution malgré un blocage androgénique complet, et après utilisation des anti-androgènes des cancers hormono-résistants (abiratérone et enzalutamide).

¹¹ Recommandations en onco-urologie 2013 du CCAFU : Cancer de la prostate. L. Salomon et al. Prog Urol 2013 ; 23 : S69-S101.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ Le cancer de la prostate est une affection grave qui engage le pronostic vital.
- ▀ DISTILBENE entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.
- ▀ Il s'agit d'un médicament de dernière intention, principalement utilisé chez les patients très fragiles ou très âgés qui ne peuvent plus bénéficier de chimiothérapie et chez qui le cancer prostatique est en évolution malgré un blocage androgénique complet, et l'utilisation des anti-androgènes (abiratérone et enzalutamide). en cas de résistance à la castration.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▀ Intérêt de santé publique :

En France, le cancer de la prostate se situe au 1^{er} rang des cancers par sa fréquence, représentant à lui seul 28,5% de l'ensemble des cancers incidents masculins. En 2009, l'âge médian au diagnostic se situait juste avant 70 ans.

En termes de mortalité, le nombre de décès par cancer de la prostate a été estimé à environ 8 900 en 2012. Le cancer de la prostate est la seconde cause de décès par cancer chez l'homme et représente 10% de l'ensemble des décès masculins par cancer¹².

La survie varie avec l'âge et le stade de la maladie au moment du diagnostic. En France, la survie nette à 5 ans des cancers incidents de la prostate déclarés en Ile-de-France à l'Assurance Maladie à partir des admissions en ALD pour tumeur maligne sur la période 1994-1999 est estimée à 100% pour le stade I, 92% pour le stade II, 74% pour le stade III, et 60% au stade IV.

Malgré le plus faible nombre de patients diagnostiqués ou évoluant vers un stade métastatique, le poids sur la santé publique de la sous-population de patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration puis en échec des traitements de première intention et susceptible de recevoir DISTILBENE reste modéré, en raison de la forte mortalité associée.

L'amélioration de la qualité de la prise en charge et de la qualité de vie des patients atteints de cancers constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 49 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, Plan Cancer 2014-2019, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques 2007-2011). Cependant, en l'absence de recueil de données de qualité de vie au long terme avec DISTILBENE, aucune conclusion sur un éventuel apport en termes de qualité de vie ne peut être tirée.

Au vu de l'absence d'étude clinique versus comparateur actif évaluant l'efficacité du DISTILBENE sur la survie dans la population cible, l'impact supplémentaire sur la mortalité n'est pas appréciable.

En conséquence, il ne peut pas y avoir d'impact de DISTILBENE sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par DISTILBENE reste faible dans l'indication « cancer de la prostate ».

¹² INCa. Les cancers en France, Les Données, janvier 2014.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de l'intérêt potentiel de DISTILBENE pour un nombre limité de patients très fragiles ou très âgés (sans contre-indications cardio-vasculaires) qui ne peuvent plus bénéficier d'une chimiothérapie et chez qui le cancer prostatique est en évolution malgré un blocage androgénique complet, mais de l'absence de donnée clinique d'efficacité et d'un mauvais profil de tolérance, DISTILBENE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge du cancer de la prostate.

011.3 Population cible

La population cible de DISTILBENE est celle des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique en cas d'échec de la suppression androgénique par pulpectomie (castration chirurgicale) ou par traitement agoniste ou antagoniste de la LHRH, par abiratérone ou enzalutamide.

La prévalence du cancer de la prostate en 2008 était évaluée à 508 699 hommes¹². Les dernières données publiées de l'INCa¹² indiquent qu'en France, l'incidence du cancer de la prostate a été en 2009, de 53 500 nouveaux cas.

Selon une étude fournie pour l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) sur le cancer de la prostate, la part des formes métastatiques au diagnostic est estimée à 10% (n=5 350).

D'après la répartition des stades cliniques T1 (27%) et T2 (58%) de l'étude OPEPS, le pourcentage de patients en progression du stade localisé au stade métastatique est d'environ 20%. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localisé et progressant vers un stade métastatique est donc de 12 030 patients.

Les tumeurs localement avancées ont un taux de progression vers un stade métastatique de l'ordre de 40% à cinq ans. Le nombre de patients atteints d'un cancer de la prostate diagnostiqué au stade localement avancé et progressant au stade métastatique est estimé à 860 patients.

Le nombre de patients au stade métastatique est estimé à 18 240 patients par an.

Les patients atteints d'un cancer métastatique de la prostate sont traités à 96% par hormonothérapie soit 18 205 patients. Parmi ceux-ci, 48% deviennent résistants à la castration¹³, soit 8 738 patients.

Estimation

Sur ces bases, on estime que la population cible de DISTILBENE peut être de 8 700 patients. Cependant, DISTILBENE étant essentiellement utilisé chez les patients très fragiles ou très âgés (sans contre-indications cardio-vasculaires) qui ne peuvent plus bénéficier de chimiothérapie et chez qui le cancer prostatique est en évolution malgré un blocage androgénique complet, et après utilisation des anti-androgènes des cancers hormono-résistants (abiratérone et enzalutamide), la population susceptible de recevoir DISTILBENE devrait être beaucoup plus restreinte.

011.4 Recommandations de la Commission

► Conditionnements

Le conditionnement en plaquettes de 13 comprimés n'est pas adapté aux conditions d'utilisation. La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle

¹³ Avis de la CT sur JEVTANA 2011

recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « cancer de la prostate » et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**