

CHIBRO-PROSCAR 5 mg, comprimé pelliculé

Rapport public d'évaluation (juin 2006)

INTRODUCTION

Le 22 juin 1992, une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET pour la spécialité CHIBRO-PROSCAR 5 mg, comprimé pelliculé, dans l'indication « Traitement symptomatique des patients ayant une hypertrophie prostatique bénigne, accompagnée de symptômes gênants, ne justifiant pas une intervention chirurgicale ». Le principe actif est le finastéride, inhibiteur spécifique de l'alpha-5-testostérone réductase.

En septembre 1998, sur la base des résultats de l'étude PLESS (*Proscar Long Term Efficacy Study*), les effets du finastéride sur la réduction du risque de rétention aiguë d'urine et du recours à une intervention chirurgicale sur la prostate ont été mentionnés dans la rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques. Toutefois, ces données n'étaient pas suffisantes pour octroyer une extension d'indication au CHIBRO-PROSCAR en rapport avec cet effet.

Le 4 novembre 2005, sur la base des résultats d'une seconde étude, MTOPS (*Medical Therapy Of Prostatic Symptoms*), une extension d'indication a été octroyée dans « la réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) », ces résultats venant confirmer ceux de l'étude PLESS.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

S'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier pharmaceutique initial du finastéride, ce qui est justifié puisque la forme pharmaceutique reste inchangée.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

De même, s'agissant d'une extension d'indication, aucune donnée complémentaire n'a été apportée au dossier toxicologique initial du finastéride, ce qui est justifié puisque la population cible et la dose recommandée restent inchangées.

3. DONNEES CLINIQUES

Cette extension d'indication est basée sur les résultats de l'étude MTOPS et de ceux de l'étude PLESS (les résultats de cette dernière étude ayant déjà été évalués et mentionnés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit depuis septembre 1998).

3.1 RECHERCHE DE DOSE

L'étude MTOPS n'a étudié que la dose de 5 mg par jour, dose recommandée de CHIBRO-PROSCAR dans le traitement des symptômes gênants de l'HBP ne justifiant pas d'une intervention chirurgicale.

3.2 EFFICACITE

L'étude PLESS est une étude randomisée en double insu comparant 5 mg/jour de finastéride (1524 patients) à un placebo (1516 patients), sur une période de 4 ans, chez des patients ayant une prostate volumineuse et des symptômes modérés à sévères associés à l'HBP. Seulement 2,8 % des patients sous finastéride ont fait une rétention aiguë d'urine contre 6,6 % des patients sous placebo et, seulement

4,6 % des patients sous finastéride ont nécessité une intervention chirurgicale sur la prostate contre 10,1 % des patients sous placebo. Toutefois, ces résultats ne portaient que sur des critères secondaires de l'étude et le volume moyen des prostates était particulièrement important à l'inclusion. C'est pourquoi, l'AFSSAPS a considéré ces résultats comme insuffisants pour l'octroi d'une indication et a demandé qu'ils soient confirmés par une deuxième étude. Pour rappel, le critère principal d'évaluation était l'amélioration des symptômes urinaires mesurée par un score symptomatique calculé à partir d'une échelle symptomatique validée par l'*American Urologic Association*.

L'étude MTOPS a été réalisée aux Etats-Unis par le *National Institute of Health* (NIH). Il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée, contrôlée, en double insu comparant sur une durée moyenne de 5 ans l'effet des traitements suivants sur la progression de l'HBP chez des patients présentant des symptômes modérés à sévères associés à l'HBP :

- finastéride 5 mg/j (n = 768)
- doxazosine 4 à 8 mg/j (n = 756)
- Association finastéride + doxazosine aux mêmes posologies qu'en monothérapie (n = 786)
- placebo (n = 737)

Le critère principal de jugement était le délai d'apparition d'une progression clinique de l'HBP définie par un critère composite incluant :

- une augmentation de 4 points ou plus, par rapport à la valeur de base, du score symptomatique mesuré sur une échelle symptomatique (comptant 35 points au total) validée par l'*American Urologic Association* (confirmée 2 à 4 semaines plus tard) ;
- l'apparition d'une rétention aiguë d'urine ;
- l'apparition d'une insuffisance rénale liée à l'HBP (définie par une augmentation de 50 % de la valeur basale de la créatinine sérique atteignant au moins 1,5 mg/dl et confirmée après 4 semaines) ;
- l'apparition d'une infection urinaire récidivante ou grave ;
- l'apparition d'une incontinence urinaire.

Le traitement par le finastéride seul a entraîné une réduction (de l'ordre de 34 %) statistiquement significative par rapport au placebo ($p = 0,0018$) du risque de progression de l'HBP (finastéride : 11,6 %, placebo : 17,4 %). La plupart (environ 80 %) des événements ayant contribué à la progression de l'HBP sont liés à une augmentation de 4 points ou plus du score symptomatique. La réduction du risque de progression de l'HBP a également été significative dans le groupe doxazosine et avec l'association, de l'ordre de 39 % et 67 % respectivement.

L'incidence de la progression clinique de l'HBP avec l'association (6,2 %) était plus faible d'environ 5 % qu'avec le finastéride seul (11,6 % ; $p < 0,001$) ou la doxazosine seule (11,2 % ; $p < 0,001$).

Une diminution statistiquement significative du risque de survenue d'une rétention aiguë d'urine a été observée dans le groupe finastéride par rapport au groupe placebo (0,8 % versus 2,4 %, $p = 0,0114$). La diminution du risque de survenue d'une rétention aiguë d'urine n'a pas été statistiquement significative dans le groupe doxazosine (1,7 % versus 2,4 %, $p = 0,2963$) alors qu'elle l'a été avec l'association (0,5 % versus 2,4 %, $p = 0,0013$).

L'impact du traitement sur le recours à la chirurgie de la prostate faisait partie des critères secondaires de jugement. Par rapport au placebo, le finastéride a permis de diminuer significativement le risque de recours à la chirurgie liée à l'HBP (2,0 % versus 5,4 %, $p = 0,0004$). La réduction du risque de recours à la chirurgie liée à l'HBP n'était pas significative par rapport au placebo dans le groupe doxazosine (5,4 % versus 5,4 %, $p = 0,8686$) alors qu'elle l'était avec l'association (1,8 % versus 5,4 %, $p = 0,0001$).

3.3 TOLERANCE

Dans l'étude MTOPS, le profil de sécurité d'emploi du finastéride utilisé seul a été comparable à celui déjà décrit dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) avec notamment des observations d'impuissance, de diminution de la libido, de gynécomastie, de rash ou de troubles de l'éjaculation.

En association avec la doxazosine, le profil de sécurité d'emploi de l'association a généralement été comparable aux profils de chacun des médicaments pris séparément. Cependant, les effets indésirables liés aux deux classes d'organe suivantes : « système nerveux » et « système uro-génital », ont été observés plus fréquemment lorsque les deux médicaments étaient associés. Un tableau à 4 colonnes (placebo, doxazosine, finastéride, finastéride + doxazosine) avec une présentation par fréquence et par classe d'organe, mettant notamment en évidence l'augmentation de l'incidence des effets indésirables observés avec l'association finastéride + doxazosine, a été intégré à la rubrique 4.8 du RCP.

Quatre cas de cancer du sein chez des patients exposés au finastéride ont été rapportés dans l'étude MTOPS. Toutefois, dans l'étude PLESS les 2 cas rapportés étaient survenus chez des patients ayant reçu le placebo et dans l'étude PCPT (*Prevention of Prostate Cancer Trial*) d'une durée de 7 ans, 2 cas ont été rapportés, un dans le groupe finastéride et un dans le groupe placebo. A l'heure actuelle, les données de la notification spontanée ne suggèrent pas d'élévation du risque de cancer du sein chez les patients traités par finastéride.

Dans l'étude MTOPS, le taux de mortalité globale dans le bras finastéride est apparu, de manière statistiquement significative, supérieur à celui retrouvé dans le bras doxazosine (5,3 % versus 3,0 %, $p = 0,03$). D'autre part, des décès d'origine cardio-vasculaire ainsi que des décès par cancers notamment pulmonaires ont été observés plus particulièrement sous finastéride.

Toutefois :

1. S'agissant de la comparaison contre placebo, les laboratoires MSD ont soumis une méta-analyse des décès observés sous finastéride par rapport au placebo dans les essais cliniques réalisés avec le finastéride (MTOPS, PLESS et PCPT mais aussi les études SCARP, PROSPECT et PROWESS). Cette méta-analyse représentant un suivi de presque 28000 patients, sur au moins 2 ans n'a pas montré d'élévation du risque de décès ou de cancer. Par ailleurs, il n'a pas été identifié de mécanisme biologique permettant d'expliquer une augmentation de la mortalité avec le finastéride.
2. S'agissant de la comparaison finastéride contre doxazosine, la Commission d'AMM a conclu que le résultat observé dans l'étude MTOPS n'est probablement que la conséquence du hasard et de la multiplication des comparaisons statistiques.

Aussi, la Commission d'AMM a considéré que la comparaison finastéride versus doxazosine sur la mortalité dans l'étude MTOPS était un élément insuffisant pour constituer la preuve d'une différence entre les deux médicaments et a conclu qu'il n'était pas nécessaire, à ce jour, de mentionner ce résultat dans le RCP des spécialités concernées. Toutefois, la Commission d'AMM a considéré que cette hypothèse de l'effet du hasard était plausible, mais restait insuffisante pour conclure de manière définitive sur l'évaluation comparative du rapport bénéfice/risque du finastéride vis-à-vis de la doxazosine. Elle a regretté l'absence de nouvelles données permettant de comparer le finastéride à la doxazosine.

Dans ces conditions, au nom du principe de précaution, l'Afssaps a demandé au laboratoire MSD de s'engager à réaliser une étude pharmaco-épidémiologique visant à comparer la mortalité de patients traités par finastéride et par doxazosine dans l'HBP.

Enfin, les données de l'étude PCPT, publiées dans le *New England Journal of Medicine*¹, qui pouvaient faire craindre une augmentation sous finastéride du risque de cancer indifférencié de la prostate ont été longuement discutées par la Commission d'AMM. Celle-ci a conclu que les arguments fournis par la firme constituaient un ensemble cohérent permettant de conclure que le finastéride n'est pas à l'origine de cancers plus agressifs que dans le bras placebo en raison notamment de :

- l'existence possible de biais de dépistage,
- d'une surestimation des scores de Gleason sur les biopsies à l'aiguille réalisées dans le bras finastéride,
- d'un nombre de cancers pT3a et pT2c similaire dans le bras finastéride et dans le bras placebo,
- de marges plus fréquemment négatives dans le groupe finastéride.

D'autre part, il avait été souligné lors de la discussion de ce dossier à la Commission d'AMM que la mise en évidence de nombreux biais possibles influait sur la crédibilité des résultats d'efficacité. Aussi, par consensus, il a été considéré que, compte tenu de l'indication de CHIBRO-PROSCAR et du fait que cette étude avait été évaluée par la Commission d'AMM dans un souci de sécurité d'emploi et non d'efficacité en vue d'une nouvelle indication, l'ajout à la rubrique 5.1 d'un résumé de l'étude PCPT n'était pas justifié.

4. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

En l'état actuel du dossier, le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme favorable pour cette extension d'indication sur la base :

- d'une efficacité démontrée par deux études (PLESS puis MTOPS) sur la diminution du risque de rétention aiguë d'urine et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères associés à l'HBP ;
- d'un profil de sécurité d'emploi considéré, jusqu'à maintenant, comme acceptable.

CONCLUSION

Le finastéride est désormais indiqué pour réduire le risque de rétention aiguë d'urine et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères associés à l'HBP.

L'indication de la spécialité CHIBRO-PROSCAR 5 mg, comprimé pelliculé a donc été modifiée comme suit, avec un renvoi à la rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit reprenant les données de l'étude MTOPS.

¹ *The influence of finasteride on the development of prostate cancer - N. Engl. J. Med. : 349 ; 3 – July 17, 2003.*

Indication thérapeutique :

« 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.

Pour les informations sur les effets du traitement et les populations étudiées au cours des essais cliniques, voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques ».

Le libellé de cette indication est aligné sur celui des spécialités à base de dutastéride.

Un projet concernant l'étude pharmaco-épidémiologique demandée par l'Afssaps (cf. section 3.3 Tolérance) est en cours d'élaboration par les laboratoires MSD.