

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVODART (dutastéride), **CHIBRO-PROSCAR**(dutastéride),
inhibiteurs de la 5- α réductase

COMBODART (dutastéride + tamsulosine),
inhibiteur de la 5- α réductase + alpha-bloquant

**Avis favorable au remboursement, uniquement en deuxième intention
dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate**

L'essentiel

- ▶ AVODART, COMBODART et CHIBRO-PROSCAR ont une AMM dans les symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).
- ▶ Ce sont des médicaments de seconde intention, après échec des alpha-bloquants et des produits de phytothérapie.
- ▶ Dans des études cliniques, une incidence plus élevée de cancer de la prostate de haut grade a été observée chez les patients des groupes dutastéride ou finastéride par rapport à ceux des groupes placebo, sans qu'une relation causale ait été clairement établie.

Autre indication

- Ces trois spécialités ont également une AMM dans la réduction du risque de rétention aiguë d'urine et de chirurgie, chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- L'hypertrophie bénigne de la prostate, quelle que soit son importance, ne justifie pas d'un traitement médical si elle est asymptomatique. Les hommes ayant des symptômes qu'ils jugent acceptables et sans retentissement sur la vessie ou le haut appareil ne doivent pas être traités.
- Le traitement médical dépend essentiellement de la gêne causée par les symptômes et leur impact sur la qualité de vie. Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les alpha-bloquants ou les médicaments de phytothérapie sont utilisés en première intention.

Place des spécialités dans la stratégie thérapeutique

Les inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI), seuls (AVODART, CHIBRO-PROSCAR) ou en association à un alpha-bloquant (COMBODART), ont une efficacité clinique sur l'HBP symptomatique du même ordre que celle des alpha-bloquants. Ils peuvent être prescrits en cas de symptômes jugés inacceptables ou de retentissement sur l'appareil urinaire, notamment chez les patients ayant une prostate d'un volume augmenté (plus de 30 g) avec un taux de PSA supérieur à 1,4 ng/ml.

Il n'est pas exclu que ces médicaments augmentent le risque de cancer du sein et de cancer de la prostate de haut grade.

Les 5-ARI sont donc des traitements de deuxième intention, en cas d'échec des alpha-bloquants et/ou des médicaments de phytothérapie.

Chez les patients pour lesquels un bénéfice clinique est observé avec une tolérance acceptable après au moins 6 mois de traitement associant le dutastéride et le tamsulosine en prise séparée, la substitution de ce traitement par l'association à dose fixe (COMBODART) est envisageable.

Données cliniques

- Depuis leur commercialisation, les nouvelles données cliniques fournies sur le dutastéride ou le finastéride utilisés seuls confirment leur efficacité.
- On ne dispose pas d'étude ayant évalué l'intérêt clinique d'une association à dose fixe de dutastéride/tamsulosine dans le traitement de l'HBP en comparaison à une association libre aux mêmes doses.
- La bithérapie libre par dutastéride et tamsulosine a été comparée à une monothérapie par dutastéride ou par tamsulosine chez 4 844 patients ayant une HBP considérée à risque de progression.
 - Après deux ans de traitement, une différence modeste dans la variation moyenne du score des symptômes de l'HBP (score IPSS, critère principal) a été observée : -1,3 point (- 1,69 ; -0,86, $p < 0,001$) entre les groupes association et dutastéride et -1,8 point (-2,23 ; -1,40, $p < 0,001$) entre les groupes association et tamsulosine.
 - Après 4 ans de traitement, le pourcentage de patients ayant eu une rétention aiguë d'urine (RAU) ou une intervention chirurgicale liée à l'HBP a été de 4,2 % et de 11,9 % respectivement dans les groupes association et tamsulosine, soit une réduction absolue du risque de RAU ou d'intervention de 7,7 % [7,1 % - 8,3 %]. En revanche, il n'a pas été mis en évidence de différence sur ce critère entre les groupes association et dutastéride.
- Tolérance
 - La bithérapie par dutastéride et tamsulosine augmente les troubles sexuels, en particulier l'impuissance et les troubles de la libido et de l'éjaculation au cours des six premiers mois de traitement.
 - Le risque accru de cancer du sein associé aux 5-ARI n'est pas établi mais continue de faire l'objet d'une surveillance. Les hommes traités par ces médicaments doivent faire l'objet d'une évaluation régulière de leur risque de cancer de la prostate.
 - L'incidence d'insuffisance cardiaque a été plus élevée dans deux études chez les sujets traités par l'association dutastéride/alpha-bloquant (principalement la tamsulosine) que chez ceux ne prenant pas l'association, mais cette incidence a été faible (< 1 %).

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par AVODART et par CHIBRO-PROSCAR dans les symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate est :
 - insuffisant en première intention ;
 - modéré en deuxième intention, c'est à dire après échec des alpha-bloquants et des produits de phytothérapie.
- Le service médical rendu* par COMBODART dans les symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate est :
 - insuffisant en première intention ou lorsqu'il est prescrit à la suite d'un traitement par dutastéride ou par tamsulosine en monothérapie ;
 - faible lorsqu'il est prescrit en remplacement de la prise séparée de tamsulosine et de dutastéride et à la condition que cette association ait été bien tolérée durant au moins six mois de traitement.
- Avis favorable, en traitement de deuxième intention, au maintien du remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

