



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

31 mai 2006

**CASODEX 150 mg, comprimé pelliculé**  
**B/30 (CIP : 368 138-3)**

**CASODEX 50 mg, comprimé enrobé**  
**B/30 (CIP: 339 163-3)**

**Laboratoire ASTRAZENECA**

bicalutamide

Liste I

Date de l'AMM :

- dosage à 150 mg : 22 février 2005
- dosage à 50 mg : 5 mai 1995 (nouvelle indication obtenue le 17 février 2005)

Motif de la demande :

- inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (dosage à 150 mg)
- inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication « Traitement du cancer de la prostate non métastasé au stade localement avancé, en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie » (dosage à 50 mg)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

bicalutamide

### 1.2. Indication

Traitement du cancer de la prostate non métastasé au stade localement avancé, en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.

Le rapport Bénéfice/Risque du traitement par CASODEX n'est pas favorable chez les patients atteints de tumeurs locales T1T2.

### 1.3. Posologie

#### Dosage à 150 mg

Chez l'homme adulte, y compris le sujet âgé, un comprimé de 150 mg par jour.

#### Dosage à 50 mg

Chez l'homme adulte, y compris le sujet âgé, trois comprimés de 50 mg par jour.

Il est actuellement recommandé de traiter 5 ans.

- En cas d'insuffisance rénale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- En cas d'insuffisance hépatique légère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, une accumulation peut être observée.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC 2004

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
02	Thérapeutique endocrine
B	Antihormones et apparentés
B	Antiandrogènes
03	Bicalutamide

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Néant

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- En adjuvant à la radiothérapie :

- goséréline (ZOLADEX) 3,6 mg et 10,8 mg implant injectable pour voie sous-cutanée

- En adjuvant à la prostatectomie :

Néant

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données présentées dans le dossier concernent le dosage à 150 mg. La firme a fourni une étude ayant conclu à une équivalence entre la prise unique de 150 mg et celle de 3 comprimés à 50 mg.

Les études présentées ont fait l'objet de trois analyses :

- analyse séparée de chacune d'entre elle
- analyse poolée des 3 études avec un suivi médian de 5,4 ans
- analyse poolée des 3 études avec un suivi médian de 7,4 ans.

#### 3.1. Efficacité

##### **A/ Données d'efficacité avec un suivi médian de 5,4 ans**

Le dossier a comporté trois études cliniques : études 023, 024 et 025 regroupant un total de 8 113 patients.

Les trois études (023, 024 et 025) ont des schémas similaires : études de phase III, comparatives versus placebo, randomisées en double-aveugle.

Dans chaque essai, les patients inclus ont été randomisés (1 :1) et ont reçu soit le Casodex 150 mg/j, soit le placebo.

L'analyse a été faite en intention de traiter (ITT).

Critères principaux : survie sans progression<sup>1</sup>, survie globale.

Critères secondaires : temps jusqu'à échec du traitement, temps de doublement du PSA, tolérance

##### **Etude 023 ( réalisée en Amérique du Nord)**

Dans cette étude d'une durée de 2 ans, 3 292 patients ont été inclus ayant un cancer de la prostate traités soit par prostatectomie radicale, soit par radiothérapie.

Résultats :

72% des patients présentaient un stade localisé (T1, T2) et 28% un stade localement avancé (T3 uniquement). 80% des patients avaient été traités par chirurgie radicale et 20% par radiothérapie.

L'âge moyen des patients était de 64,5 ans.

Les résultats fournis sur la survie sans progression (critère principal) sont ceux issus de l'analyse du temps jusqu'à progression et sont exprimés en taux d'événements survenus pendant le suivi.

Le taux d'événements n'a pas différencié entre les deux groupes de traitement : 10,7% sous Casodex contre 10,3 % dans le bras placebo.

---

<sup>1</sup> La progression était définie par la survenue de signes cliniques de progression (confirmée par des examens radiologiques) ou décès quelle qu'en soit la cause. Une augmentation isolée du PSA n'était pas considérée comme une preuve de progression.

Il en est de même pour la survie globale exprimée en taux de décès de toute cause : 8,8% contre 8,1%.

Le nombre de patients présentant un doublement du PSA a été de 12,8% sous CASODEX et de 20,2% sous placebo. Cependant, on ne dispose pas d'information sur le temps de doublement du PSA.

9% des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement suite à la survenue d'effets indésirables, contre 31% du groupe Casodex (dont 17,5% pour douleurs mammaires et 11,7% pour gynécomastie).

On ne dispose pas de données sur l'impact du traitement sur la qualité de vie.

### **Etude 024 ( réalisée principalement en Europe)**

3603 patients présentant un cancer de la prostate ont été inclus pour recevoir soit un traitement par prostatectomie radicale, soit par radiothérapie, soit en abstention-surveillance. Les patients ont été traités jusqu'à progression, avec un maximum de 5 ans

Résultats :

64% des patients présentaient un stade localisé (T1, T2) et 36% un stade localement avancé (dont 33% de T3).

45% des patients avaient été traités par chirurgie radicale, 20% par radiothérapie et 35% étaient en abstention-surveillance.

L'âge moyen des patients était de 68,5 ans.

Les résultats fournis sur la survie sans progression (critère principal) sont ceux issus de l'analyse du temps jusqu'à progression et sont exprimés en taux d'événements survenus pendant le suivi.

Le taux d'événements a différencié entre les deux traitements : 22,5% sous Casodex contre 28,1% dans le bras placebo ( $p < 0.001$ ), correspondant à un risque relatif de 0,728 (IC95% 0,639 – 0,830).

Il n'a pas été observé de différence significative pour la survie globale exprimée en taux de décès de toute cause : 17,8% contre 17,5%.

Le nombre de patients ayant présenté un doublement du PSA a été de 7,0% sous CASODEX et de 24,4% sous placebo. Cependant, on ne dispose pas d'information sur le temps de doublement du PSA.

10,9% des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement suite à la survenue d'effets indésirables contre 29,4% dans le groupe Casodex (dont 11,3% pour douleurs mammaires et 12,9% pour gynécomastie).

On ne dispose pas de données sur l'impact du traitement sur la qualité de vie.

### **Etude 025 ( réalisée en Scandinavie)**

1 218 patients présentant un cancer de la prostate ont été inclus pour recevoir soit un traitement par prostatectomie radicale, soit par radiothérapie, soit en abstention-surveillance. Les patients ont été traités jusqu'à progression.

Résultats :

60% des patients présentaient un stade localisé (T1, T2) et 40% un stade localement avancé (dont 39% de T3).

13% des patients avaient été traités par chirurgie radicale, 7% par radiothérapie et 80% étaient en abstention-surveillance.

L'âge moyen des patients était de 68,5 ans.

Les résultats fournis sur la survie sans progression (critère principal) sont ceux issus de l'analyse du temps jusqu'à progression et sont exprimés en taux d'événements survenus pendant le suivi.

Le taux d'événements a différencié entre les deux traitements : 35,4% sous Casodex contre 46,2% dans le bras placebo ( $p < 0,001$ ), correspondant à un risque relatif de 0,571 (IC95% 0,477 – 0,683).

La survie globale exprimée en taux de décès de toute cause n'a pas différencié entre les deux traitements : 26,9% sous Casodex contre 25,9% sous placebo.

Le nombre de patients ayant présenté un doublement du PSA a été de 24,4% sous CASODEX et de 39,8% sous placebo. Cependant, on ne dispose pas d'information sur le temps de doublement du PSA.

8,5% du groupe placebo ont arrêté le traitement suite à la survenue d'effets indésirables contre 19,7% du groupe Casodex (dont 3,1% pour douleurs mammaires et 2,6% pour gynécomastie).

Il a été observé une baisse de la libido et une majoration de l'impuissance (évaluées par le questionnaire GRISS<sup>2</sup>) dans le groupe CASODEX par rapport au groupe placebo.

### **Analyse poolée (hors abstention-surveillance) des trois études :**

Une analyse de l'ensemble des patients (principalement au stade localement avancé, des trois études) ayant eu une prostatectomie radicale ou une radiothérapie a été réalisée à posteriori. La médiane de suivi des patients était de 5,4 ans.

En adjuvant à la prostatectomie radicale ( $n=1719$ ), 90,6% des patients étaient à un stade sans envahissement ganglionnaire. Les tumeurs étaient peu différenciées (score de Gleason 7-10) dans 57,6% des cas et modérément différenciées (score de Gleason 5-6) dans 35,7% des cas.

En adjuvant à la radiothérapie ( $n=305$ ), 50,9% des patients étaient à un stade sans envahissement ganglionnaire et le stade d'envahissement ganglionnaire n'était pas précisé dans 44,7% des cas.

Les tumeurs étaient peu différenciées (score de Gleason 7-10) dans 30,4% des cas, modérément différenciées (score de Gleason 5-6) dans 44,1% des cas et bien différenciées (score Gleason 2-4) dans 24,2% des cas.

L'analyse de la survie sans progression (critère principal), dans les deux sous-groupes a montré :

- dans le sous-groupe "en adjuvant à la radiothérapie", une réduction du risque de progression clinique de 42% avec Casodex par rapport au groupe placebo (RR=0,58; IC 95% 0,41 - 0,84)

- dans le sous-groupe "en adjuvant à la prostatectomie radicale", une réduction du risque de progression clinique de 29% avec Casodex par rapport au groupe placebo (RR=0,71; IC 95% 0,27 - 0,89).

Aucun bénéfice statistiquement significatif n'a été mis en évidence sur la survie globale dans les deux sous-groupes.

---

<sup>2</sup> Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction

## **B/ Données du suivi médian à 7,4 ans**

Parmi les 2681 patients présentant un cancer de la prostate au stade localement avancé, 2024 étaient en situation adjuvante, dont 1719 avaient été traités par prostatectomie radicale et 305 par radiothérapie.

En traitement adjuvant à la radiothérapie au stade localement avancé, les résultats de la 3ème analyse des trois études poolées montre une réduction significative du risque de progression clinique de 44% (IC95% 0,40 – 0,78).

Il a été observé une amélioration de 12% de la survie globale (30,4% de décès dans le bras CASODEX contre 42,4% de décès dans le bras placebo, RR = 0,65 ; IC 95% 0,44 - 0,95).

En traitement adjuvant à la prostatectomie radicale, les résultats de la 3ème analyse confirment ceux de la 2<sup>ème</sup> analyse c'est à dire l'absence de différence en termes de survie globale versus placebo (RR = 1,09; IC95% 0,85 - 1,39).

Il n'y a pas eu de modification concernant la sécurité d'emploi du produit en comparaison aux données de suivi à 5 ans.

### **3.2. Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents (issus des trois études) dans le groupe Casodex 150 mg ont été une gynécomastie (73,6% contre 7,6%) et des douleurs mammaires (68,3% contre 8,3%). L'incidence des autres effets indésirables a été comparable entre les deux groupes.

### **3.3. Conclusion**

Les données présentées dans ce dossier proviennent de trois études ayant comparé l'efficacité et la tolérance du Casodex à la dose de 150 mg/j à celle d'un placebo, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastatique à des stades divers (localisé et localement avancé), pour des durées de traitement différentes (2, 5 ans ou jusqu'à progression) et selon des attitudes thérapeutiques différentes (abstention et surveillance, radiothérapie et prostatectomie).

Le regroupement des données dans les deux sous-groupes de patients "en adjuvant à la radiothérapie" et "en adjuvant à la prostatectomie radicale" a montré que les populations des études étaient comparables sur les facteurs pronostiques : stades avancés essentiellement, nombre de ganglions envahis et score histologique de Gleason.

Les résultats des sous groupes issus de l'analyse poolée, avec un recul médian de 5,4 ans, ont montré un effet de Casodex sur la survie sans progression, avec une réduction du risque relatif de 29% (IC 95% 0,27 - 0,89) dans le sous groupe chirurgie et de 42% (IC 95% 0,41 - 0,84) dans le sous groupe radiothérapie, sans effet sur la survie globale par rapport au placebo dans les deux sous groupes.

Avec un recul de 7,4 ans, les résultats pour le sous groupe poolé de patients avec une tumeur localement avancée est le suivant :

- En adjuvant à la radiothérapie, Casodex 150 mg a réduit le risque de progression clinique de 44% et a amélioré la survie globale de 12%.
- En adjuvant de la prostatectomie Casodex 150 a réduit le risque de progression clinique de 25% sans amélioration de la survie globale.

La Commission souligne que les résultats du suivi à 7,4 ans montrent :

- l'absence de modification des résultats observés pour chacune des 3 études : réduction du risque de progression observée dans les sous groupes de patients ayant une tumeur localement avancée dans 2 études sur trois sans amélioration de la survie globale.
- qu'aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été observé pour l'ensemble de la population incluse (tout stade confondu).
- qu'aucun bénéfice en termes de survie globale n'a été observé dans le sous groupe de patients traités par radiothérapie. Un bénéfice a été observé uniquement dans le sous groupe des patients avec une tumeur localement avancée.

Les effets indésirables rencontrés sont ceux déjà décrits pour le dosage à 50 mg/j : douleurs mammaires et gynécomastie.

La Commission rappelle qu'il existe une alternative médicamenteuse en adjuvant à la radiothérapie, la goséréline (ZOLADEX), qui avait montré dans une étude<sup>3</sup> de phase III, comparant la radiothérapie seule à la radiothérapie + goséréline (ZOLADEX), une amélioration significative de la survie globale estimée à 5 ans (78% contre 62% ; p= 0,0002).

---

<sup>3</sup> Bolla M. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study) : a phase III randomised trial. Lancet. 2002 ; 360 July 13 : 103-108.



## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Le cancer de la prostate engage le pronostic vital ;  
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée curative ;  
Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans cette indication est moyen ;  
Ces spécialités sont des traitements de première intention ;  
Il existe une alternative médicamenteuse en adjuvant à la radiothérapie (ZOLADEX) ;

Impact de Santé Public Attendu :

Le cancer de la prostate est une situation clinique grave et fréquente qui constitue un fardeau de santé publique important.

Le fardeau induit par les stades non métastasés localement avancés est modéré en raison du nombre moins important de patients concernés.

Améliorer le traitement du cancer de la prostate est un besoin de santé publique. Toutefois, la spécialité CASODEX n'apporte pas, globalement, une réponse à ce besoin différente de celle apportée par les thérapeutiques existantes.

Au vu des données des essais cliniques et compte tenu des autres thérapeutiques existantes, on ne peut attendre d'impact de la part de CASODEX en termes de morbi-mortalité.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CASODEX.

Le service médical rendu par CASODEX est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

CASODEX (50 mg, 150 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge actuelle des patients atteints d'un cancer de la prostate non métastasé au stade localement avancé, en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le stade localement avancé correspond aux entités suivantes : T3-T4, N0-N1, M0 de la classification TNM 2002.

Recommandations de l'Association Française d'Urologie 2002 actualisées en 2004) :

"Au stade localement avancé

Les différentes options thérapeutiques dans les cancers de prostate localement avancés sont principalement :

- un traitement combinant radiothérapie et hormonothérapie
- une surveillance avec traitement hormonal différé
- une prostatectomie totale, isolée ou combinée à un traitement adjuvant (radiothérapie, hormonothérapie)
- une hormonothérapie.

Stade T3 :

- L'association hormonothérapie-radiothérapie est actuellement le traitement de référence dans les tumeurs localement avancées (T3) pour les patients dont l'espérance de vie est supérieure à 10 ans.

L'hormonothérapie néo-adjuvante réduit le volume tumoral et pourrait diminuer les effets secondaires de l'irradiation. L'hormonothérapie potentialiserait l'effet de la radiothérapie et améliore les résultats en termes de contrôle local et de survie sans rechute clinique et biologique.

-Une attitude d'abstention-surveillance peut être proposée à des patients âgés dont l'espérance de vie est inférieure ou égale à 5 ou 10 ans, asymptomatiques, ou refusant les effets secondaires des traitements et devant une tumeur peu évolutive. Une hormonothérapie est proposée lors de la progression. Une surveillance régulière s'impose.

- Une prostatectomie totale peut être proposée devant une tumeur T3 limitée et de bas grade, avec un PSA<20ng/ml, ou devant une atteinte microscopique, unique des ganglions lors de l'examen extemporané du curage ganglionnaire lorsque l'espérance de vie est supérieure à 10 ans. Une hormonothérapie néo-adjuvante avant prostatectomie totale n'est pas recommandée.

- Initialement réservée au cancer de la prostate métastatique, l'usage d'une hormonothérapie immédiate isolée dans les formes localement avancées est désormais l'objet d'un consensus professionnel pour des tumeurs à profil évolutif élevé. Quelques publications ont montré que dans ces tumeurs localement avancées, l'hormonothérapie immédiate serait associée à une meilleure survie qu'un traitement différé.

#### Stade T4 :

Le groupe de patients T4 est un groupe hétérogène dans lequel quelques patients conservent initialement un pronostic d'évolution loco-régionale. L'hormonothérapie est le traitement de référence dans les T4 Nx<sup>(\*)</sup>. Il n'y a pas d'argument indiquant qu'un traitement combiné par hormono-radiothérapie externe apporterait des résultats supérieurs à ceux d'une hormonothérapie exclusive. L'objectif du traitement est centré sur la qualité de vie."

(\*) statut ganglionnaire non évalué

Au vu des données disponibles, Casodex paraît comme une autre possibilité de privation hormonale active dans la situation où la privation hormonale de référence est active.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de CASODEX est celle des patients présentant un cancer de la prostate non métastasé au stade localement avancé, en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.

En France, l'incidence du cancer de la prostate a été estimée à environ 40 000 cas en 2000<sup>4</sup>.

Les seules données disponibles de la littérature permettant d'estimer la part de patients diagnostiqués au stade localement avancé sont issues d'un échantillon de 5 des 8 registres français du cancer. Parmi les 1 000 patients chez lesquels un cancer de la prostate avait été diagnostiqué en 1995, 18% présentaient un stade T3 à T4 ou N+<sup>5</sup>.

Selon une enquête (non publiée) de la firme auprès d'un échantillon représentatif de 98 urologues, sur 1 156 patients, 20% présentaient un stade localement avancé lors du diagnostic.

---

<sup>4</sup> Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 (INVS 2003)

<sup>5</sup> Bauvin E. et al. Medical and non medical determinants of prostate cancer management : a population-based study. Eur J Cancer. 2003 Nov.

Après réévaluation du stade clinique, 11% de l'ensemble des patients étaient des stades localement avancés, alors qu'ils avaient été initialement classés au stade localisé.

Par conséquent, la part de patients présentant un stade localement avancé peut être estimée à 31% soit 12 400 patients.

Une abstention-surveillance ou une mise sous hormonothérapie concerne un tiers<sup>6</sup> des patients.

Sur ces bases, la population cible de CASODEX est estimée à 8 300 patients par an.

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

CASODEX 150 mg :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

CASODEX 50 mg :

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

##### **4.5.1. Conditionnement**

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

##### **4.5.2. Taux de remboursement : 100%**

---

<sup>6</sup> Selon l'étude Louis Harris 2004