



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
8 juin 2016

Date d'examen par la Commission : 25 mai 2016

bicalutamide

CASODEX 50 mg, comprimé enrobé

B/30 (CIP: 34009 339 163 3 6)

Laboratoire ASTRAZENECA

Code ATC	L02BB03 (bicalutamide)
Motifs de l'examen	<ul style="list-style-type: none">- Extension d'indication dans le cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression de la maladie en traitement seul- Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>« <u>Cancer de la prostate métastasé</u> Cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale.</p> <p><u>Cancer de la prostate localement avancé</u> Casodex est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, <u>soit en traitement seul</u> soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (voir rubrique 5.1). »</p>

SMR	<p>► <u>Reste important</u> dans le cancer métastatique de la prostate, à la posologie de 50 mg/jour.</p> <p>► <u>Est insuffisant</u>, à la posologie de 150 mg/jour, pour être pris en charge par la solidarité nationale dans le cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en traitement seul ou - en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou - en traitement adjuvant à la radiothérapie.
ASMR	<i>Sans objet</i>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► <u>Dans le cancer métastatique de la prostate, à la posologie de 50 mg/jour</u> Comme les autres anti-androgènes non stéroïdiens (flutamide, nilutamide, bicalutamide) ou stéroïdiens (acétate de cyprotérone), CASODEX peut être associé à un analogue de la LH-RH sur une courte période afin de prévenir le pic de testostéronémie (effet « flare up ») et peut avoir une place dans le cadre du blocage androgénique complet.</p> <p>► <u>Dans le cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul, soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie, à la posologie de 150 mg/jour</u> L'antiandrogène CASODEX (bicalutamide) n'a pas de place dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie, y compris pour le traitement de la récurrence compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité disponibles versus placebo, de faible niveau de preuve et de pertinence clinique, - des incertitudes en termes de tolérance, à la posologie élevée de 150 mg/jour, pendant 5 ans, - de l'absence de données comparatives versus les analogues de la LH-RH, - et au regard des traitements de référence disponibles selon les recommandations cliniques actuelles de l'AFU 2013, ESMO 2015 et NCCN 2016.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 5 mai 1995 Date du dernier rectificatif : 02 août 2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 L Antinéoplasiques et immunomodulateurs L02 Thérapeutique endocrine L02B Antihormones et apparentés L02BB Antiandrogènes L02BB03 Bicalutamide

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité CASODEX 50 mg réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/06/2006 (JO du 03/08/2007) puis un pour une nouvelle durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 04/06/2011.

La demande de renouvellement d'inscription ne porte que sur la spécialité CASODEX, comprimé à 50 mg avec 2 posologies distinctes :

- **50 mg par jour** dans l'indication du cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale ;
- **150 mg par jour** (3 comprimés à 50 mg par jour) dans les indications du cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie.

En effet, la spécialité **CASODEX, comprimé dosé à 150 mg** n'ayant jamais été commercialisée, l'AMM est devenue caduc¹.

Pour rappel, en 2006, la commission de la Transparence avait considéré que le SMR de CASODEX dans le traitement :

- du cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale², à la posologie de 50 mg par jour, restait **important** ;
- du cancer de la prostate localement avancé³, à la posologie de trois comprimés de 50 mg par jour, était **important** et que « CASODEX (50 mg, 150 mg) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR 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 ».

Depuis le dernier avis de la CT, une évaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bicalutamide 150 mg dans le traitement du cancer de la prostate au stade localement avancé a

¹ Les AMM et les enregistrements délivrés par l'ANSM deviennent caducs s'il apparaît :

- qu'ils ne sont pas suivis d'une mise sur le marché du médicament sur le territoire national dans les 3 années suivant la délivrance de l'autorisation ou de l'enregistrement,
- ou que le médicament, précédemment mis sur le marché sur le territoire national, n'est plus sur le marché pendant 3 années consécutives (articles R. 5121-36-1 et R. 5121-102 du code de la santé publique, issues respectivement des décrets n° 2008-435 et n° 2008-436 du 6 mai 2008)

² Cf avis de renouvellement d'inscription de CASODEX de la commission de la Transparence du 10/05/2006

³ Cf avis d'extension d'indication de CASODEX de la commission de la Transparence du 31/05/2006

été engagée au niveau de l'EMA. Cette évaluation faisait suite à une saisine du CHMP par l'autorité nationale compétente belge le 27 juillet 2006 en raison d'inquiétudes relatives à leur sécurité (décès dus à une insuffisance cardiaque) et leur efficacité (notamment au regard de l'absence d'un bénéfice en survie globale) sur la base des données du programme d'études EPC (*Early Prostate Cancer*). En conclusion de cette évaluation en mai 2007, le comité a reconnu que le bicalutamide 150 mg était efficace pour le traitement du cancer de la prostate localement avancé. Le CHMP a néanmoins estimé que l'indication thérapeutique devait être limitée aux patients présentant un risque élevé de progression de la maladie et que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bicalutamide 150 mg dans l'indication restreinte aux patients à haut risque de progression était positif.

A la suite de cette procédure européenne, le RCP a été harmonisé (rectificatif du 26/10/2007) entre les différents pays ce qui a notamment conduit à l'obtention d'une extension d'indication dans le cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression, « en traitement seul » par rapport à l'AMM nationale française, indication à évaluer dans le présent avis en parallèle du renouvellement d'inscription.

La contre-indication « Le rapport Bénéfices/Risques du traitement par CASODEX n'est pas favorable chez les patients atteints de tumeurs locales T1T2. » jusqu'alors mentionnée dans le paragraphe 4.1 du RCP « Indications thérapeutiques » a été supprimée et est désormais explicitée à la fin du le paragraphe 5.1 du RCP « Propriétés pharmacodynamiques ».

A noter que CASODEX ne dispose pas d'AMM au stade localement avancé aux USA.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Cancer de la prostate métastaté

Cancer de la prostate métastaté, en association à une castration médicale ou chirurgicale.

Cancer de la prostate localement avancé

Casodex est indiqué chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, **soit en traitement seul*** soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (voir rubrique 5.1). »

** en gras, l'extension d'indication à évaluer*

03.2 Posologie

« Cancer de la prostate métastaté

Chez l'homme adulte, y compris le sujet âgé, un comprimé de 50 mg par jour, à commencer avec la castration médicale ou chirurgicale.

Cancer de la prostate localement avancé

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 ou d'insuffisance hépatique légère, aucun ajustement posologique n'est nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère, une accumulation peut être observée (voir rubriques 4.3 et 4.4). »

04 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

04.1 Médicaments

4.1.1 Au stade métastatique

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres antiandrogènes utilisés, sur une courte période en association aux analogues de la LH-RH (castration chimique) ou la pulpectomie (castration chirurgicale) afin de prévenir les conséquences cliniques du pic de testostéronémie transitoire (effet « flare up »), et dans le cadre du blocage androgénique complet (association au d'un analogue de la LH-RH et d'un anti androgène).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge
ANANDRON 50 et 100 mg (nilutamide) SANOFI-AVENTIS	Traitement du cancer de la prostate métastasé en co-prescription avec la castration chirurgicale ou chimique, l'efficacité s'observant chez les patients non traités antérieurement (moins de 10% de réponses lorsqu'une première thérapeutique hormonale a été tentée et s'est avérée inefficace ou dépassée).	15/10/1986 (ins 50 mg) 12/09/1990 (ins 150 mg) 15/05/2013 (dernier RI)	SMR important ASMR : sans objet	Oui
ANDROCUR 50 et 100 mg (cyprotérone) BAYER	Traitement palliatif anti-androgénique du cancer de la prostate.	23/10/1996 (ins) 19/12/2012 (dernier RI)	SMR important ASMR : sans objet	Oui
EULEXINE et ses génériques (flutamide) AMM du princeps abrogée le 14/08/2015.	Cancer de la prostate avec métastases.	19/06/1986 (ins) 16/11/2005 (dernier RI)	SMR important ASMR : sans objet	Oui

4.1.2 Au stade localement avancé

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- les analogues de la LH-RH qui disposent d'une AMM dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé (GONAPEPTYL), seul (DECAPEPTYL) ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie (DECAPEPTYL, ELIGARD, ENANTONE, ZOLADEX),
- l'agoniste de la LH-RH : FIRMAGON (hors traitement adjuvant en association à la radiothérapie ou prostatectomie).

Les autres antiandrogènes ne sont indiqués qu'au stade métastatique. Aucun médicament ne dispose d'une AMM avec un libellé d'indication mentionnant une utilisation en association à la prostatectomie radicale dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR ASMR	Prise en charge
Analogues de la LH-RH				
DECAPEPTYL LP 3, 11,25 et 22,5 mg (triptoréline) <i>IPSEN PHARMA</i>	3 mg et 11,25 mg : Traitement du cancer de la prostate localement avancé, <u>seul</u> ou en traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie. 22,5 mg : Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant, localement avancé. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie du cancer de la prostate hormonodépendant, localement avancé.	16/03/2016	SMR important	Oui
ELIGARD 7,5-22,5 - 45mg (leuproréline) <i>ASTELLAS PHARMA</i>	Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant à un stade avancé et en association avec la radiothérapie dans le traitement du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormonodépendant	(ins 7,5 et 22 mg) 05/12/2007 (ins 45 mg) 20/05/2015	SMR important ASMR V dans la prise charge du cancer de la prostate localisé à haut risque et localement avancé hormonodépendant.	Oui
ENANTONE LP 3,75 - 11,25 – 30 mg (leuproréline) <i>TAKEDA</i>	Traitement du cancer de la prostate localement avancé et avancé requérant une suppression androgénique, en relais d'une autre formulation à libération prolongée de l'agoniste de la GnRH. Traitement concomitant et adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA) **	18/07/2007 (11,25 mg et 3,75 mg) 14/05/2008 (30 mg)	SMR important ASMR V (par rapport aux autres analogues de la GnRH)	Oui
GONAPEPTYL 3,75 mg (triptoréline) <i>FERRING SAS</i>	Traitement du cancer de la prostate hormonodépendant avancé.	03/04/2002 01/07/2015 (dernier RI)	SMR important ASMR V (par rapport aux médicaments de comparaison)	Oui
ZOLADEX 3,6- 10,8 mg (goséréline) <i>ASTRAZENECA</i>	Traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé (stade T3-T4 de la classification TNM ou stade C de la classification AUA).	08/09/1999 (3,6mg) 16/06/1999 (10,8mg) 31/05/2006 (dernier RI)	SMR important ASMR II (en termes d'efficacité dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé)	Oui
Antagoniste de la LH-RH				
FIRMAGON 80 et 120 mg (degarelix) <i>FERRING SAS</i>	Traitement du cancer de la prostate avancé, hormono-dépendant	23/09/2009 (ins) 01/02/2015 (avis rééval)	SMR important « Dans la stratégie actuelle de traitement du cancer de la prostate au stade avancé, associant un analogue de la GnRH et un antiandrogène le premier mois de traitement, FIRMAGON n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V). »	Oui

04.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents selon les stades de la maladie.

05 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire indique que la spécialité CASODEX est prise en charge dans la plupart des pays de l'Union Européenne, à l'exception du Portugal, de la Pologne et de la Serbie.

A noter qu'aux USA, la spécialité CASODEX 50 mg n'est indiquée qu'en association aux analogues de la LH-RH pour le traitement du cancer de la prostate au stade métastatique. Il est précisé dans le paragraphe « Indications » du RCP américain que CASODEX 150 mg/jour n'est pas approuvé pour une utilisation seule ou en association à d'autres traitements.

06 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

6.1.1 Cancer métastatique de la prostate, à la posologie de 50 mg/jour

Le laboratoire a fourni la publication d'une étude (2008)⁴ qui n'a pas été prise en compte dans la mesure où la posologie utilisée (80 mg/j) est supérieure à celle validée par l'AMM (50 mg/j).

6.1.2 Cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression, à la posologie de 150 mg/jour

Le laboratoire a fourni des données cliniques actualisées :

- de l'analyse groupée des 3 études (023, 024 et 025) du programme EPC (*Early stage Prostate Cancer*) avec un suivi médian de 9,7 ans⁵ ;
- de l'analyse de l'étude 025 du programme EPC avec un suivi médian de 14,6 ans⁶.

6.1.2.1 CASODEX en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie

► Rappel des données déjà évaluées par la commission de la Transparence (avis du 31 mai 2006)

« 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),

⁴ Akaza H et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115: 3437-45

⁵ Iversen P et al. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU International* 2010;105:1074-81

⁶ Thomsen FB et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: Long-term follow-up of the SPCG-6 study. *European J Cancer* 2015;51:1283-92

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 étude⁷ 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). »

► Actualisation des données groupées des 3 études du programme EPC⁵

Les données disponibles avec un recul supplémentaire (suivi médian de 9,7 ans) par rapport à celles décrites dans le RCP (suivi médian de 7,4 ans) sont mentionnées dans le tableau ci-dessous (bicalutamide 150 mg versus placebo en ITT) dans la sous-population des patients ayant un cancer de la prostate localement avancé en adjuvant à la radiothérapie ou à la prostatectomie.

⁷ 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;360:103-8.

Durée du suivi médian	A 5,4 ans	A 7,4 ans	A 9,7 ans ⁵
En adjuvant à la radiothérapie (n=305)			
Survie sans progression		41% vs 59,7%	55,3% vs 71,5%
RR	0,58	0,56	0,62
IC95%	[0,41-0,84]	[0,40-0,78]	[0,47-0,83]
Survie globale		30,4% vs 42,4%	44,7% vs 56,9%
RR	NS	0,65	0,70
IC95%		[0,44-0,95]	[0,51-0,97]
En adjuvant de la prostatectomie radicale (n=1 719)			
Survie sans progression		20,6% vs 25,1%	28,2% vs 30,3%
RR	0,71	0,75	0,85
IC95%	[0,27-0,89]	[0,61-0,91]	[0,71-1,01]
Survie globale			21,6% vs 21,1%
RR	NS	1,09	1,03
IC95%		[0,85-1,39]	[0,84-1,26]
		NS	NS

Contrairement aux analyses précédentes (à 5,4 et 7,4 ans), les analyses réalisées à 9,7 ans dans le sous-groupe de patients « en traitement adjuvant à la prostatectomie » n'ont pas montré de différence en termes de survie sans progression entre le bicalutamide 150 mg/j et le placebo (HR=0,85, IC_{95%} [0,71-1,01] NS).

► Actualisation des données de l'étude 025 ou SPCG-6 (Scandinavian Prostate Cancer Group) du programme EPC analysée après un suivi médian de 14,6 ans⁶

Suite à l'analyse réalisée à 5,4 ans de suivi, l'aveugle a été levé. A la date de l'analyse actualisée avec un suivi médian de 14,6 ans, 866 (71,1%) patients étaient décédés. Il est à souligner que les données de 28,6% (154/538) des patients vivants lors de la dernière analyse n'ont pu être documentées et ont donc été censurées, ce qui limite la portée de cette analyse.

Après un suivi médian de 14,6 ans, les données disponibles de cette étude 025 ont montré une absence de différence significative sur la survie globale entre CASODEX et le placebo dans la population totale de l'étude.

Dans l'analyse en sous-groupes réalisée chez les patients ayant un cancer de la prostate au stade localement avancé, le RR a été de 0,77 IC_{95%} [0,63-0,94] ; le pourcentage de décès quelle que soit la cause a été de 72,9% dans le groupe CASODEX et de 80,4% dans le groupe placebo. Celui lié au cancer de la prostate a été de 48,2% dans le groupe CASODEX et de 49,6% dans le groupe placebo.

A titre informatif, dans l'analyse exploratoire réalisée dans la sous-population des patients ayant un cancer de la prostate à haut risque, le RR a été de 0,87 IC_{95%} [0,73-1,04]. Les résultats dans chacun des 3 groupes selon les attitudes thérapeutiques (abstention et surveillance, radiothérapie et prostatectomie) ne sont pas disponibles.

6.1.2.2 CASODEX en traitement seul (extension d'indication à évaluer)

Les données d'efficacité disponibles à l'appui de cette extension d'indication sont issues d'une analyse réalisée dans la sous-population des patients ayant un cancer de la prostate localement avancé puis dans l'un des 3 sous-groupes de traitement (abstention-surveillance, adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie), à partir du programme EPC (Early stage Prostate Cancer). Pour le sous-groupe abstention-surveillance⁸, les données comparatives, CASODEX

⁸ L'inclusion de patients dans le sous-groupe abstention-surveillance dépendait des pratiques locales de prise en charge de ces patients (étude 023 en Amérique du Nord, 024 en Europe, Afrique du Sud, Mexique, Israël, Australie et étude 025

versus placebo, étaient déjà disponibles lors de l'obtention de l'AMM nationale le 17/02/2005 qui était limitée à l'époque au traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie. De ce fait, elles n'avaient pas été présentées dans l'avis précédent de la commission de la Transparence (31/05/2006).

Les principales données disponibles dans le sous-groupe abstention surveillance issues du RCP avec un suivi de 7,4 ans sont résumées ci-après :

« Casodex (bicalutamide) 150 mg par jour a été étudié chez des patients présentant un cancer de la prostate non métastatique, localisé (T1-T2, N0 ou NX, M0) ou localement avancé (T3-T4, tout N, M0 ; T1-T2, N+, M0). Il a fait l'objet d'une analyse combinée de 3 études contrôlées versus placebo, en double aveugle, portant sur 8113 patients. Dans ces études, Casodex 150 mg a été donné en traitement hormonal immédiat ou en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale ou à une radiothérapie (principalement irradiation externe). A 7,4 ans de suivi médian, 27,4% des patients traités par Casodex et 30,7% des patients traités par placebo ont montré une progression objective de leur maladie.

Une réduction du risque de progression de la maladie objective a été observée dans la plupart des groupes de patients mais elle était plus prononcée chez les patients à haut risque de progression de la maladie. Par conséquent, les cliniciens pourraient décider que la stratégie médicale optimale pour un patient à risque faible de progression de la maladie, en particulier en traitement adjuvant à une prostatectomie radicale, soit de différer le traitement hormonal à l'apparition des signes de progression de la maladie.

Aucune différence en survie globale n'a été observée à 7,4 ans de suivi médian avec 22,9% de mortalité (HR=0,99; 95% IC 0,91 à 1,09). Cependant des tendances sont visibles dans les analyses exploratoires de sous-groupes.

Les données de survie sans progression et de survie globale des patients au stade localement avancé sont résumées dans les tableaux ci-après :

Tableau 1 **Survie sans progression** au stade localement avancé en fonction du traitement.

Population analysée	Événements (%) parmi les patients sous CASODEX	Événements (%) parmi les patients sous placebo	Hazard Ratio (IC 95%)
Abstention surveillance	193/335 (57,6)	222/322 (68,9)	0,60 (0,49 à 0,73)
Radiothérapie	66/161 (41,0)	86/144 (59,7)	0,56 (0,40 à 0,78)
Prostatectomie radicale	179/870 (20,6)	213/849 (25,1)	0,75 (0,61 à 0,91)

Tableau 2 **Survie globale** au stade localement avancé en fonction du traitement.

Population analysée	Décès (%) parmi les patients sous CASODEX	Décès (%) parmi les patients sous placebo	Hazard Ratio (IC 95%)
Abstention surveillance	164/335 (49,0)	183/322 (56,8)	0,81 (0,66 à 1,01)
Radiothérapie	49/161 (30,4)	61/144 (42,4)	0,65 (0,44 à 0,95)
Prostatectomie radicale	137/870 (15,7)	122/849 (14,4)	1,09 (0,85 à 1,39)

Pour les patients au stade localisé traités par Casodex seul, il n'existe pas de différence significative sur la survie sans progression. Chez ces patients, il existe également une tendance à une diminution de la survie en comparaison aux patients traités par placebo (HR=1,16; 95% IC

dans les pays scandinaves). Il s'agissait d'inclure des patients relevant de la simple surveillance chez qui CASODEX a été administré dans l'objectif de démontrer un intérêt d'un traitement précoce par bicalutamide seul.

0,99 à 1,37). Sur la base de ces résultats, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par Casodex n'est pas considéré comme favorable dans ce groupe de patients. »

Des données avec un recul supplémentaire (suivi médian de 9,7 ans) par rapport à celles décrites dans le RCP (suivi médian de 7,4 ans) sont disponibles chez les patients ayant un cancer de la prostate au stade localement avancé : comme lors de l'analyse précédente (à 7,4 ans), dans le sous-groupe abstention-surveillance, une différence a été observée entre le bicalutamide (CASODEX) 150 mg/j et le placebo en termes de survie sans progression (HR=0,67, IC_{95%} [0,56-0,80] p<0,001) avec un pourcentage d'événements dans le groupe CASODEX 150 mg de 73,2% versus 79,1% dans le groupe placebo. Un gain en survie globale n'a pas été observé (HR=0,89, IC_{95%} [0,74-1,07] p=0,206, NS).

06.2 Tolérance/Effets indésirables

6.2.1 Résultats de l'analyse actualisée à 9,7 ans⁵

Des événements indésirables (EI) ont été observés chez 3 923/8 053 patients (97,5%) du groupe bicalutamide 150 mg et 3 582/8 053 patients (88,9%) du groupe placebo.

Au total, 29,3% des patients du groupe bicalutamide ont arrêté prématurément le traitement en raison d'un EI contre 10% des patients du groupe placebo.

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

Dans la population en ITT, le taux de décès toute cause a été similaire dans les deux groupes (31,8% dans le groupe bicalutamide versus 31,1% dans le groupe placebo). Les 3 principales causes de décès étaient le cancer de la prostate (9,2% versus 9,9%), une cause inconnue (3% versus 2,6%) et l'infarctus du myocarde (2,6% versus 2,1%). Suite à l'évaluation du rapport bénéfice/risque de 2007, il est important de noter le taux décès lié à une insuffisance cardiaque de 1,5% (60/4052 patients) dans le groupe bicalutamide versus 1,2% (47/4061) dans le groupe placebo.

6.2.2 RCP

► Au stade métastatique, à la posologie de 50 mg/jour

Les événements indésirables rapportés sont :

« En rapport avec les propriétés pharmacologiques :

- bouffées de chaleur, prurit,
- sensibilité mammaire et gynécomastie qui peuvent être réduites du fait de la castration associée,
- asthénie, diarrhées, nausées et vomissements.

Lors du traitement par l'association Casodex - analogue de la LHRH, les effets suivants ont été observés dans les études cliniques (dans plus de 1 % des cas) sans qu'une relation de cause à effet n'ait pu être établie sachant que certains de ces effets sont habituellement observés chez les sujets âgés :

- tractus digestif (anorexie, bouche sèche, dyspepsie, flatulences, constipation),
- système nerveux central (insomnie, somnolence, vertige, baisse de la libido),
- système respiratoire (dyspnée),
- appareil uro-génital (impuissance, nycturie),
- cutané (alopécie, éruption, sueurs),
- nutritionnel et métabolique (hyperglycémie, œdème périphérique, gain ou perte de poids),
- autres : douleurs notamment abdominales, thoraciques, pelviennes et céphalées.

Des augmentations des transaminases ont été très rarement rapportées. Néanmoins, quelques cas de formes ictériques et d'hépatites sévères ont été notifiés (voir rubrique 4.4). »

► **Au stade localement avancé, à la posologie de 150 mg/jour**

Les événements indésirables très fréquemment rapportés (> 10%) ont été : gynécomastie et sensibilité mammaire. Il est précisé dans le RCP que « L'expérience clinique montre que ces effets ont été jugés sévères chez 5% des patients. La gynécomastie peut à l'arrêt du traitement se maintenir chez certains patients en particulier après un traitement prolongé. »

6.2.3 PSUR

Le laboratoire a fourni des données du PSUR (*Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 01 mars 2005 au 28 février 2010 et du PBRER (*Periodic Benefit-Risk Evaluation Report*) couvrant la période du 1^{er} mars 2011 au 28 février 2014.

Des propositions de modification du RCP ont été soumises à l'ANSM et sont en cours d'évaluation. Elles concernent principalement la section 4.8 « Effets indésirables » pour :

- modifier la fréquence de survenue d'une insuffisance cardiaque (de peu fréquent à fréquent) (février 2011) ;
- ajouter « réaction de photosensibilité » (mai 2014).

6.2.4 Réévaluation du rapport bénéfice/risque

Depuis le dernier avis de la commission de la Transparence, une évaluation des spécialités à base de bicalutamide 150 mg dans le traitement du cancer de la prostate au stade localement avancé a été engagée au niveau de l'EMA à la suite d'une saisine par l'autorité nationale compétente belge le 27 juillet 2006 en raison d'inquiétudes relatives au rapport bénéfice/risque⁹.

Outre les problèmes soulevés concernant l'efficacité (l'absence d'un bénéfice en survie globale par rapport aux événements indésirables, les problèmes statistiques liés à l'hétérogénéité, le choix du placebo comme comparateur), la principale inquiétude relative à la sécurité du bicalutamide 150 mg sur la base des données du programme EPC était le « nombre de décès dus à une insuffisance cardiaque » pour laquelle des analyses supplémentaires sur les données du programme EPC avaient été demandées. Ces analyses avaient confirmé « un risque accru de décès par insuffisance cardiaque au cours des premières années (sans augmentation du risque cardiovasculaire global), un risque accru de symptômes urogénitaux (notamment gynécomastie et douleurs mammaires) principalement au cours de la première année de traitement » et avaient indiqué, « en outre, l'absence d'épisodes thromboemboliques pendant le suivi (confirmée par un schéma d'épisodes incohérent avec les effets hormonaux). Aucune preuve de surmortalité globale n'a été identifiée ».

Dans le cadre de l'évaluation par le CHMP, en ce qui concerne la mortalité pour cause d'insuffisance cardiaque, les titulaires des AMM ont présenté un nombre limité de données nouvelles depuis la dernière évaluation du problème, à savoir les résultats d'une étude clinique supplémentaire, une revue mise à jour de la littérature et de leur base de données de sécurité. Le nombre de cas concernés est relativement faible, il n'existe pas de type particulier de décès d'origine cardiaque sur le long terme et le choix de cette pathologie comme cause de décès n'est pas fiable. En revanche, une association avec le bicalutamide ne peut être exclue. Le CHMP a conclu que les données relatives à l'insuffisance cardiaque restent inquiétantes et peu satisfaisantes, mais ne modifient pas de façon significative le rapport bénéfice/risque chez les patients atteints d'un cancer de la prostate localement avancé. En revanche, ces données sont conformes à l'avis du CHMP de limiter l'indication aux patients sélectionnés atteints d'un cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression de la maladie.

⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Bicalutamide_31/WC500012151.pdf

En conclusion, dans son avis du 24 mai 2007, le CHMP a reconnu que le bicalutamide 150 mg est efficace pour le traitement du cancer de la prostate localement avancé ; le CHMP a néanmoins estimé que l'indication thérapeutique devait être limitée aux patients présentant un risque élevé de progression de la maladie. Compte tenu des données disponibles, le CHMP a estimé qu'un lien potentiel entre l'utilisation du bicalutamide 150 mg et l'insuffisance cardiaque ne pouvait être exclu et a donc considéré que d'autres études sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaire étaient nécessaires. Pour répondre à cette question, le CHMP a demandé la réalisation d'une nouvelle étude pharmaco-épidémiologique dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) afin de mieux comprendre le risque cardiovasculaire. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'incidence de l'insuffisance cardiaque, de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaires chez les patients atteints d'un cancer de la prostate par rapport à la population générale. En outre, l'étude doit inclure des sous-groupes de patients ayant un cancer de la prostate traités par CASODEX (bicalutamide) et traités par analogues de la LHRH, orchidectomie et autres hormonothérapies. Le CHMP a, dès lors, estimé que le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de bicalutamide 150 mg dans l'indication restreinte est positif. Enfin, le CHMP a recommandé le maintien de leur autorisation de mise sur le marché.

L'étude épidémiologique mentionnée dans ce rapport d'évaluation bénéfice-risque a donc été fournie par le laboratoire. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective complétée par une analyse cas-témoins nichés, réalisée à partir des données de la base anglaise GPRD sur la période de janvier 1997 à décembre 2005, dont l'un des objectifs principaux était d'évaluer l'association entre le traitement du cancer de la prostate par bicalutamide et le risque de maladie coronarienne et d'insuffisance cardiaque.

Dans cette cohorte rétrospective, aucune augmentation du risque d'infarctus du myocarde et de décès par insuffisance cardiaque ou maladie coronarienne n'a été démontrée. Néanmoins, compte tenu des limites de cette étude (notamment l'absence de précision sur le stade tumoral des patients traités, le faible nombre de patients ayant été exposés au bicalutamide quelle que soit la dose et plus particulièrement à 150 mg, la co-administration avec les analogues de la LH-RH), il est difficile de tirer une conclusion avec un niveau de preuve satisfaisant sur l'imputabilité entre la prise de CASODEX (bicalutamide) à la posologie de 3 comprimés par jour et la survenue éventuelle d'événements cardiovasculaires (insuffisance cardiaque ou maladie coronarienne).

6.2.5 Analyse de la littérature

Le laboratoire a fourni la publication d'une étude (2010)¹⁰ observationnelle non comparative, monocentrique réalisée chez 42 patients ostéoporotiques nouvellement diagnostiqués d'un cancer de la prostate au stade localement avancé et traités par bicalutamide (150 mg/jour). Cette étude non comparative n'ayant pas été réalisée spécifiquement chez des patients à haut risque de progression (conformément au libellé d'indication de CASODEX) n'est pas prise en compte.

06.3 Données d'utilisation/de prescription

Les données ci-dessous relatives à la spécialité CASODEX 50 mg sont présentées à titre informatif dans la mesure où des génériques sont disponibles.

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015), CASODEX a fait l'objet de 51 153 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Les données de vente de CASODEX 50 mg entre janvier 2013 et décembre 2015 (données GERS) sont présentées ci-dessous :

¹⁰ Wadhwa VK et al. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU International* 2010;107:1923-9

Nom du produit et dosage		Données de vente GERS (unité)		
		CMA 01/2013	CMA 01/2014	CMA 01/2015
CASODEX 50MG CPR BT30	hôpital	66 390	54 240	38 130
	ville	115 725	109 964	102 325
TOTAL (unités)		182 115	164 204	140 455
TOTAL (boite)		6071	5473	4682

CMA = cumul mobile annuel

06.4 Résumé & discussion

► Au stade métastatique, à la posologie de 50 mg/jour, aucune nouvelle donnée d'efficacité n'est disponible.

► Les données à l'appui des indications de CASODEX validées par l'AMM dans cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie reposent sur des analyses exploratoires en sous-groupes du programme EPC. Ce programme comportait 3 études réalisées versus placebo dans une population hétérogène (cancer de la prostate au stade localisé dans deux tiers des cas - indication non validée par l'AMM et localement avancé dans un tiers des cas).

Au stade localement avancé, à la posologie de 150 mg/jour (3 comprimés de 50 mg par jour), les nouvelles données disponibles reposent sur une actualisation avec un suivi médian de 9,7 ans des analyses exploratoires en sous-groupes des études du programme EPC :

- en traitement adjuvant à la radiothérapie : les résultats sont comparables à ceux de l'analyse précédente, avec une différence suggérée en termes de survie sans progression et de survie globale entre les groupes bicalutamide et placebo. La Commission constate que des données de comparaison aux analogues utilisés depuis plus d'une décennie, notamment ZOLADEX (goséréline) ne sont pas disponibles ;
- en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale : la différence en survie sans progression observée dans les analyses précédentes à 5,4 et 7,4 ans n'a pas été retrouvée avec l'actualisation de données à 9,7 ans et aucun bénéfice en survie globale n'a été démontré versus placebo ;
- abstention-surveillance : comme lors de l'analyse précédente à 7,4 ans, une différence a été observée entre le bicalutamide 150 mg/j et le placebo en termes de survie sans progression avec un pourcentage d'événements de 73,2% versus 79,1% (HR=0,67 IC_{95%} [0,56-0,80]) sans démontrer de gain en survie globale.

En termes de tolérance, les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) sous bicalutamide restent la sensibilité mammaire et la gynécomastie.

Dans la mesure où une association potentielle entre l'utilisation du bicalutamide 150 mg et l'insuffisance cardiaque ne pouvait être exclue lors de l'évaluation des spécialités à base de bicalutamide 150 mg par l'EMA, une étude pharmaco-épidémiologique dans le cadre d'un plan de gestion des risques (PGR) a été réalisée. Compte tenu des limites de cette étude rétrospective, il est difficile de tirer une conclusion, avec un niveau de preuve satisfaisant, sur l'imputabilité ou non entre la prise de CASODEX (bicalutamide) à la posologie de 150 mg par jour et la survenue éventuelle d'événements cardiovasculaires.

Au total, dans le cadre de ce renouvellement d'inscription, à l'égard des modalités thérapeutiques actuelles, l'apport de CASODEX soit en adjuvant à la radiothérapie ou à la prostatectomie, soit en traitement seul, n'est pas démontré du fait notamment :

- du faible niveau de preuve, fondé sur des analyses exploratoires post-hoc, en sous-groupes, avec des facteurs de risque mal définis ; de l'absence de gain en survie globale dans la population globale,
- du faible gain en survie sans progression (critère principal) versus placebo,
- de l'absence de donnée comparative versus les traitements de référence utilisés dans la stratégie thérapeutique tel que l'analogue de la LH-RH, ZOLADEX (goséréline), qui dispose d'une AMM depuis 1999 dans le traitement adjuvant à la radiothérapie externe dans le cancer de la prostate localement avancé,
- du profil de tolérance, en particulier à la posologie élevée à 150 mg par jour recommandée pendant 5 ans, avec notamment une suspicion de toxicité cardiaque,
- des modalités thérapeutiques de prise en charge du cancer de la prostate avec comme traitements standards validés à ce stade la radiothérapie externe associée à un agoniste ou antagoniste de la LH-RH et la prostatectomie totale.

06.5 Stratégie thérapeutique^{11,12,13,14,15,16}

6.5.1 Cancer métastatique de la prostate, à la posologie de 50 mg/jour

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 10 mai 2006, la place de CASODEX, à la posologie de 50 mg/jour, dans la stratégie thérapeutique du cancer métastatique de la prostate n'a pas été modifiée.

Le traitement standard de 1^{ère} ligne au stade métastatique repose sur une castration chirurgicale ou une castration chimique par hormonothérapie (suppression androgénique par agoniste ou antagoniste de la LH-RH).

L'hormonothérapie est le traitement de référence selon les modalités suivantes :

- instauration précoce
- association analogue de la LH-RH et anti-androgène le premier mois. En cas de traitement par un analogue de la LH-RH, une hypertestostéronémie transitoire (effet « flare up ») peut être observée. Dans cette situation, un anti-androgène non stéroïdien (flutamide, nilutamide, bicalutamide) ou stéroïdien (acétate de cyprotérone) peut être associé sur une courte période afin de prévenir le pic de testostéronémie.
- puis monothérapie recommandée par analogue de la LHRH ou castration chirurgicale.

Lors de l'apparition d'une résistance à la castration, les antiandrogènes peuvent également avoir une place dans le cadre du blocage androgénique complet (BAC), associant un antiandrogène et un agoniste/antagoniste de la LHRH, qui permet parfois de contrôler la maladie pendant quelques mois. Il n'existe pas de bénéfice prouvé d'un blocage androgénique complet à long terme.

6.5.2 Cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression, à la posologie de 150 mg/jour pendant 5 ans

L'antiandrogène CASODEX (bicalutamide) n'est pas cité dans les recommandations, notamment françaises¹³, de prise en charge du cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression.

¹¹ HAS (Haute Autorité de Santé) et INCa (Institut National du Cancer). Cancer de la prostate. Guide ALD. Janvier 2012.

¹² INCa, Les cancers en France, Edition 2014

¹³ CCAFU (Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie). Salomon L et al. Recommandations en Onco-Urologie 2013 : Cancer de la prostate. Progrès en urologie 2013, Suppl. 2S69-S102

¹⁴ Mottet N. et col. EAU guidelines on prostate cancer 2015

¹⁵ Parker C et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26,5 : 69-77

¹⁶ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2. 2016

Selon l'AFU 2013¹³, les recommandations thérapeutiques pour les tumeurs à haut risque (stade clinique T2c, T3a ou PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason biopsique ≥ 8) sont les suivantes :

« Hormono-radiothérapie

L'association hormono-radiothérapie est le traitement radiothérapique combiné de référence des tumeurs localement avancées (T3–T4) (Niveau de preuve 1). L'hormonothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive sur le contrôle local, le contrôle biochimique, l'apparition de métastases et la survie à 10 ans - EORTC : 39,8 vs 58,1 % (p = 0,0004) ; RTOG 85-31 : 38 vs 47 % (p = 0,0043).

L'hormono-radiothérapie est supérieure à l'hormonothérapie seule sur le contrôle biochimique, la survie sans métastase et la survie globale (Niveau de preuve 1).

L'hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) est supérieure à une hormonothérapie courte (4 ou 6 mois) pour la survie sans récurrence biochimique, la survie sans récurrence clinique et la survie sans métastase. Un bénéfice en survie globale n'est retrouvé que dans le sous-groupe des patients avec un score de Gleason 8-10.

Dans le cadre des essais randomisés, une irradiation pelvienne était systématique avec une dose délivrée à la prostate de 70 Gy. L'intérêt d'augmenter la dose en cas d'association avec une hormonothérapie longue est en cours d'évaluation (GETUG-AFU 18).

Prostatectomie totale

La chirurgie est possible (Niveau de preuve 4). Elle implique une chirurgie d'exérèse large avec absence de préservation nerveuse et réalisation d'un curage lymphonodal. L'examen anatomopathologique final retrouve une tumeur limitée à la prostate pT2 dans 9 à 44 % des cas (en moyenne 25 %). Dans 40 à 78 % des cas, l'exérèse de la tumeur extraprostatique est complète, en limites saines (pT3R0). La survie spécifique varie entre 72 et 92 % à 10 ans. L'association à un traitement adjuvant se fait dans le cadre de protocole.

Hormonothérapie isolée

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 (Niveau de preuve 1).

L'hormonothérapie en monothérapie ne doit être proposée qu'en dernier recours chez des patients non éligibles à une radiothérapie avec des polypathologies sévères (Niveau de preuve 2). L'instauration d'une hormonothérapie immédiate versus différée apporte une amélioration modérée de la survie globale sans amélioration démontrée de la survie spécifique. »

De plus, les anti-androgènes en monothérapie semblent être moins efficaces que la castration chirurgicale ou médicale et ne sont pas recommandés pour la suppression androgénique¹⁶.

En résumé, les traitements standards validés à ce stade sont :

- la radiothérapie externe avec une hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) par agoniste ou antagoniste de la LH-RH
- la prostatectomie totale avec curage lymphonodal (possible pour certains cT3a N0M0).

Place de CASODEX dans la stratégie thérapeutique

Compte tenu :

- des données d'efficacité disponibles versus placebo, de faible niveau de preuve et de pertinence clinique,
- des incertitudes en termes de tolérance, à la posologie élevée de 150 mg/jour, pendant 5 ans,
- de l'absence de données comparatives versus les analogues de la LH-RH,
- des traitements de référence disponibles selon les recommandations cliniques actuelles de l'AFU 2013¹³, ESMO 2015¹⁵ et NCCN 2016¹⁶,

l'antiandrogène CASODEX (bicalutamide) n'a pas de place dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie, y compris pour le traitement de la récurrence.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 Service Médical Rendu

7.1.1 Cancer métastatique de la prostate, à la posologie de 50 mg/jour

- ▮ Le cancer de la prostate, en particulier les formes métastatiques, engage le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables reste moyen.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ Cette spécialité est un médicament de première intention dans le cancer métastatique de la prostate (en co-prescription avec la castration chirurgicale ou chimique).
 - ▮ Intérêt de santé publique : en l'absence de nouvelles données, CASODEX n'a pas d'impact sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CASODEX (bicalutamide) reste important dans l'indication de l'AMM, à savoir le cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale, à la posologie de 50 mg/jour.

7.1.2 Cancer de la prostate localement avancé, à la posologie de 150 mg/jour

- ▮ Le cancer de la prostate, en particulier les formes métastatiques, engage le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement spécifique du cancer à visée curative.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi dans le cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à ce stade de la maladie, la radiothérapie externe avec une hormonothérapie longue (2 ou 3 ans) par agoniste ou antagoniste de la LH-RH et la prostatectomie totale.
- ▮ Cette spécialité, à la posologie de 150 mg/jour, n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé (cf paragraphe 6.5.2).

▮ Intérêt de santé publique :

Le cancer de la prostate est le plus fréquent de tous les cancers. En termes de mortalité, il est la 4^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme. Le poids représenté par le cancer de la prostate est important. Celui correspondant à la population relevant de l'indication thérapeutique CASODEX dans le cancer de la prostate localement avancé est faible. L'amélioration de la prise en charge des cancers est un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Plan Cancer 2014-2019). Toutefois, cette spécialité n'apporte pas de réponse supplémentaire au besoin de santé publique par rapport à la stratégie actuellement utilisée.

Au vu des données cliniques disponibles et des stratégies thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact en termes de morbi-mortalité de la part de cette spécialité. La transposabilité des résultats des études à la pratique n'est pas assurée.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CASODEX est insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale, dans le cancer de la prostate localement avancé à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie, à la posologie de 150 mg/jour (3 comprimés de 50 mg/jour).

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

07.3 Population cible

Sans objet

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

08.1 Avis favorable

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM « cancer de la prostate métastasé, en association à une castration médicale ou chirurgicale », à la posologie de 50 mg/jour.

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

▶ **Conditionnement :** il est adapté aux conditions de prescription selon les indications, les posologies et la durée de traitement.

08.2 Avis défavorables

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM « cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (voir rubrique 5.1). »

Tenant compte du SMR insuffisant octroyé à CASODEX dans les indications « cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, soit en traitement seul soit en traitement adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie (voir rubrique 5.1). » et au vu raisons ayant fondé cette conclusion, la Commission émet également un avis défavorable au maintien de l'agrément aux collectivités dans ces indications.

La Commission donne un avis défavorable à 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'extension d'indication de l'AMM « cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie en traitement seul (voir rubrique 5.1). »

08.3 Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux génériques de CASODEX (bicalutamide).