

**SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****CASODEX** (bicalutamide), antiandrogène

**Intérêt clinique important dans le cancer de la prostate métastatique, en association à une castration médicale ou chirurgicale**

**Intérêt clinique insuffisant dans le traitement du cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, en traitement seul ou en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie**

**L'essentiel**

- ▶ CASODEX a l'AMM dans le traitement du cancer de la prostate :
  - métastatique, en association à une castration médicale ou chirurgicale, à la posologie de 50 mg/jour
  - localement avancé, à haut risque de progression de la maladie, à la posologie de 150 mg/jour, en traitement seul, en adjuvant à la prostatectomie radicale ou à la radiothérapie.
- ▶ Son intérêt thérapeutique reste important dans le cancer de la prostate métastatique, en association à une castration médicale ou chirurgicale, à la posologie de 50 mg/jour.
- ▶ Au regard des modalités thérapeutiques actuelles, CASODEX n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression, à la posologie de 150 mg/jour, soit en traitement seul, soit en adjuvant à la prostatectomie ou à la radiothérapie.

**Stratégie thérapeutique**

- Le traitement standard de 1<sup>ère</sup> 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 1<sup>er</sup> 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, 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.
- Les traitements standards validés, au stade localement avancé, à haut risque de progression, 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 la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
- Dans la prise en charge du cancer métastatique de la prostate, CASODEX, à la posologie de 50 mg/jour, reste un médicament de 1<sup>ère</sup> intention, en co-prescription avec la castration chirurgicale ou chimique.
- Dans la prise en charge du cancer de la prostate localement avancé, à haut risque de progression, CASODEX n'a pas de place, 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 :
  - 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 2013, ESMO 2015 et NCCN 2016.

## Données cliniques

- Au stade métastatique, à la posologie de 50 mg/jour, aucune nouvelle donnée d'efficacité n'est disponible depuis la précédente évaluation.
- Les données à l'appui des indications de CASODEX validées par l'AMM 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, 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). Les nouvelles données disponibles reposent sur une actualisation avec un suivi médian de 9,7 ans des analyses exploratoires en sous-groupes des études de ce programme :
  - 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. Les 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<sub>95%</sub> [0,56-0,80]) sans démontrer de gain en survie globale. Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) sous bicalutamide restent la sensibilité mammaire et la gynécomastie.
- Au total, à l'égard des modalités thérapeutiques actuelles, l'apport de CASODEX, à la posologie de 150 mg/jour, 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.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par CASODEX reste important dans le cancer de la prostate métastaté, en association à une castration médicale ou chirurgicale, à la posologie de 50 mg/jour.
- Avis favorable au maintien du remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital UNIQUEMENT dans le traitement du cancer de la prostate métastaté, en association à une castration médicale ou chirurgicale.
- 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.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 8 juin 2016 (CT-9627\_14845) disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

\* 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 collectivité.