



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

8 mars 2017

*finastéride*

### **CHIBRO-PROSCAR 5 mg, comprimés pelliculés**

B/28 (CIP : 34009 335 248 4 5)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	<b>G04CB01 (inhibiteur de l'alpha-5-testostérone réductase ou 5-ARI)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"><li>- « Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP).</li><li>- Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP. »</li></ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 22 juin 1992 (procédure nationale) Rectificatif le 17/11/2014 (cf. 04.2)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 G G04 G04C  G04CB G04CB01	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Médicaments urologiques Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate Inhibiteur de l'α-5-testostérone réductase Finastéride

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter 20 mars 2017.

Dans son dernier avis de renouvellement du 5 septembre 2012, la Commission a considéré que le SMR de CHIBRO-PROSCAR était modéré lorsqu'il est prescrit comme traitement de 2<sup>nd</sup>e intention et insuffisant en 1<sup>ère</sup> intention dans le cadre de ses indications AMM

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

- « 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Il s'agit d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance du finastéride à celles du dutastéride dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate chez des hommes âgés de 40 ans ou plus et ayant des symptômes modérés à sévères<sup>1</sup>.

#### Méthodologie

Cette méta-analyse a permis de comparer directement et indirectement l'efficacité et la tolérance du finastéride par rapport au dutastéride. La méta-analyse a pris en compte vingt-et-une études dont deux ayant comparé directement l'efficacité et la tolérance du finastéride par rapport à celles du dutastéride, treize l'efficacité et la tolérance du finastéride par rapport à celles du placebo ou à la tamsulosine et sept l'efficacité et la tolérance du dutastéride par rapport à celles du placebo ou de la tamsulosine. Les critères d'évaluation ont été les suivants : impact sur la symptomatologie selon le score IPSS, débit urinaire maximal, volume prostatique, incidence des effets indésirables et des arrêts de traitement dus à des effets indésirables.

#### Résultats

- Score IPSS : la symptomatologie a été améliorée davantage au score IPSS chez les patients sous dutastéride que chez ceux sous finastéride, avec une différence moyenne pondérée de -1,80 ; IC95% [-2,90 ; -0,11]). Aucune différence n'a été rapportée entre les groupes placebo et finastéride.
- Débit urinaire maximal : aucune différence significative n'a été observée entre les groupes dutastéride et finastéride.
- Volume prostatique : aucune différence significative n'a été observée entre les groupes dutastéride et finastéride.
- Incidences des EI et arrêts de traitement consécutifs à un EI : aucune différence n'a été observée entre les groupes dutastéride et finastéride.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19/08/2014 au 31/08/2015). L'exposition cumulée depuis la commercialisation est estimée à 23 815 586 patient-années. Aucun nouveau signal n'a été rapporté.

Pour rappel, les risques importants ou potentiels identifiés par l'EMA pour CHIBRO-PROSCAR sont les suivants :

#### Risques importants ou potentiels identifiés

- **Exposition au cours de la grossesse**
- **Utilisation hors-AMM chez la femme et l'adolescent**
- Persistance d'une dysfonction érectile après l'arrêt de CHIBRO-PROSCAR
- Infertilité masculine
- **Troubles dépressifs**
- **Cancer du sein chez l'homme**

<sup>1</sup> Yin T, Qiao Z, Li Y, Li D, Jiang M, An C et al. Comparisons of the Efficacy and Safety of Finasteride and Dutasteride for Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-Analysis. Am J Ther 2015. doi: 10.1097/MJT.0000000000000326

#### Concernant le risque de cancer du sein chez l'homme :

- Le laboratoire a présenté les résultats d'une étude observationnelle de type cas-témoins ayant évalué le risque de développer un cancer du sein chez des hommes atteints d'HBP traités par inhibiteur de la 5- $\alpha$  réductase (finastéride ou dutastéride). Les données sont issues du registre United Kingdom Clinical Practice Research Datalink (CPRD) récoltées chez des hommes de plus de 45 ans traités par finastéride ou dutastéride et ayant développé un cancer du sein entre le 1er janvier 1992 et le 31 décembre 2011. Les résultats n'ont pas mis en évidence d'association entre le risque de développer un cancer du sein et le traitement par inhibiteur de la 5- $\alpha$  réductase (finastéride et dutastéride) chez ces patients.
- Le plan de gestion des risques (PGR) de CHIBRO-PROSCAR comporte, une mesure additionnelle ciblant le risque de cancer du sein chez l'homme. Il s'agit d'une étude pharmaco-épidémiologique de type cas-témoins à partir de registres de 4 pays nordiques (Danemark, Suède, Finlande et Norvège). Les données de la phase 1, dont l'objectif était la détection d'un signal potentiel suggèrent qu'une relation existe entre l'utilisation du finastéride et l'incidence de cancer du sein chez l'homme. Une phase 2 dont l'objectif est l'évaluation du signal détecté est mise en œuvre. Le protocole a été approuvé par l'EMA le 13 avril 2015 (amendée le 7 mai 2015). La disponibilité des résultats finaux de cette étude est prévue en juin 2017.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant la rubrique « effets indésirables », avec ajout des mentions suivantes :

- réactions d'hypersensibilité telle **qu'angioedème**.
- **dépression ; diminution de la libido persistants** à l'arrêt du traitement (de fréquence indéterminée)
- **anomalies de la fonction sexuelle** (troubles de l'érection et de l'éjaculation) **persistants** à l'arrêt du traitement et des douleurs testiculaires notamment.

► Le laboratoire a présenté les résultats d'une analyse post-hoc de tolérance<sup>2</sup> de l'étude pivot MTOPS dont les résultats ont déjà été analysés par la Commission en 2007. Selon cette analyse à caractère exploratoire, l'incidence des vertiges, de l'hypotension orthostatique, de l'impuissance et des troubles de la libido et de l'éjaculation a été significativement plus élevée dans le groupe finastéride par rapport au placebo uniquement au cours de la 1<sup>ère</sup> année de suivi.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance pour cette spécialité.

## **04.3 Données d'utilisation/de prescription**

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), CHIBRO-PROSCAR a fait l'objet de 129 793 prescriptions.

CHIBRO PROSCAR est majoritairement prescrit dans les hyperplasies de la prostate (72% des prescriptions).

## **04.4 Stratégie thérapeutique**

Les données acquises de la science sur l'hypertrophie bénigne de la prostate et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 5 septembre 2012, la place de CHIBRO-PROSCAR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>2</sup> Kaplan SA, Lee JY, Meehan AG, Kusek JW. Time Course of Incident Adverse Experiences Associated with Doxazosin, Finasteride and Combination Therapy in Men with Benign Prostatic Hyperplasia: The MTOPS Trial. J Urol 2016;195:1-5.

Les hommes ayant une hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) non compliquée, avec des symptômes modérés qu'ils jugent acceptables (à condition qu'il n'y ait pas de retentissement sur la vessie, ni sur le haut appareil) ne doivent pas être traités. La mise en route d'un traitement médical dépend essentiellement de la gêne causée par les symptômes et de l'impact sur la qualité de vie du patient. Un volume prostatique important, ne constitue pas à lui seul un critère de mise sous traitement. Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les alpha-bloquants ou les extraits de plantes peuvent être utilisés en 1<sup>ère</sup> intention. Les médicaments de la classe des 5-ARI (AVODART, CHIBRO-PROSCAR) sont prescrits notamment chez les patients à haut risque de progression de la maladie (patients âgés ...) ayant un volume augmenté de la prostate (plus de 30 g), un taux élevé de PSA (supérieur à 1,4 ng/ml). Néanmoins, il ne peut pas toujours être exclu que ces médicaments exposent les patients à un risque accru de survenue de cancer du sein, voire de cancer de la prostate de haut grade. Ces médicaments doivent donc rester des traitements de 2<sup>ème</sup> intention en cas d'échec du traitement avec les médicaments de phytothérapie et/ou avec les alpha-bloquants.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 septembre 2012 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) non compliquée est une affection dont les symptômes peuvent retentir sur la qualité de vie des patients..
- ▀ CHIBRO-PROSCAR est un médicament à visée symptomatique des troubles fonctionnels de l'HBP et préventif de la rétention aiguë d'urine et de la chirurgie en cas de symptômes modérés à sévères de l'HBP.
- ▀ Son rapport efficacité/effets indésirables reste faible.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses (médicaments de phytothérapie, alpha-bloquant) et non médicamenteuses (chirurgie).
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CHIBRO-PROSCAR reste :**

- modéré lorsqu'il est prescrit comme traitement de 2<sup>nde</sup> intention dans le cadre de ses indications AMM
- insuffisant en 1<sup>ère</sup> intention.

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux lorsqu'il est prescrit comme traitement de 2<sup>ème</sup> intention dans le cadre de ses indications AMM**

**▀ Taux de remboursement proposé : 30 %**

**▀ Conditionnement :**

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.