

Médicament émergent

LE DUTASTÉRIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERPLASIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



N° 43 MAI 2003

Dénomination générique

(commerciale) : Dutastéride (Avodart®)

Fabricant : GlaxoSmithKline

Indication : Le traitement de l'hyperplasie bénigne symptomatique de la prostate (HBP)¹.

État actuel : Le 10 octobre 2002², la FDA aux États-Unis a autorisé la mise sur le marché du dutastéride, dont la commercialisation en Europe a été approuvée en décembre 2002³. Le fabricant prévoit lancer le dutastéride dans les principaux marchés européens au premier semestre de 2003. Il entend également présenter à la FDA et à l'Union européenne une demande d'autorisation d'utilisation du médicament dans l'alopécie⁴. Il s'attend à ce que la FDA accorde son approbation à cet égard en 2005⁴. À l'heure actuelle, Santé Canada étudie la demande de commercialisation du dutastéride. La date de mise sur le marché canadien n'a pas encore été fixée (entretien personnel du 22 janvier 2003 avec Clotilde St-Onge, GlaxoSmithKline, Mississauga (Ontario)).

Description : Le dutastéride est un inhibiteur sélectif des isoformes 1 et 2 de la 5 α -réductase^{1,5}. L'isoforme 2 de l'enzyme est active principalement dans les tissus reproducteurs comme la prostate, alors que l'isoforme 1 est présente dans le foie et la peau. La 5 α -réductase est une enzyme intracellulaire qui catalyse la conversion de la testostérone en 5 α -dihydrotestostérone (DHT). La DHT est l'élément prépondérant à l'origine de l'augmentation de taille de la prostate aboutissant à l'HBP. L'incidence de l'HBP s'accroît avec l'âge pour atteindre un sommet de 90 % chez les hommes âgés de 80 ans ou plus.

Traitements existants : À l'heure actuelle, le traitement de l'HBP englobe l'utilisation d'alphabloquants (p. ex., alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine et térazosine) ainsi que du finastéride, inhibiteur de la 5 α -réductase. L'action de celui-ci ne porte que sur l'isoforme 2 de la 5 α -réductase, soit celle dont l'action est centrée sur la prostate.

Coût : Aux États-Unis, le coût de l'approvisionnement de 30 jours en dutastéride s'élève à 74,77 \$US, un coût semblable à celui du finastéride⁶. Le coût du médicament au Canada n'est pas encore connu.

Données probantes : Trois essais cliniques, identiques, à contrôle parallèle, multicentriques, à double insu, contrôlés par placebo, comptant dans l'ensemble 4 325 hommes présentant des symptômes modérés ou graves d'HBP, évaluent l'emploi du dutastéride^{5,7}. Les participants, répartis de façon aléatoire dans les groupes du dutastéride à la dose de 0,5 mg par jour et du placebo, ont été suivis pendant une période de 24 mois ponctuée d'évaluations fréquentes. Pour être admis à l'essai, les participants devaient avoir un score d'au moins 12 selon l'indice des symptômes de l'American Urological Association (AUA-SI) (moyenne de référence

Médicament émergent

LE DUTASTÉRIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERPLASIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



de 17, un score plus élevé indique des symptômes plus graves), un débit urinaire de pointe de 15 mL/s ou moins, la taille de la prostate d'au moins 30 cm³ (mesurée à l'échographie) et une concentration sérique d'antigène spécifique de la prostate allant de 1,5 à 10 ng/mL.

L'analyse des données regroupées des trois études démontre que l'emploi du dutastéride s'accompagne d'une baisse statistiquement significative de la fréquence des interventions chirurgicales (2,2 % chez les patients traités par le dutastéride contre 4,1 % chez les patients sous placebo, $p < 0,001$) et d'une diminution statistiquement significative de l'incidence de la rétention urinaire aiguë (1,8 % concernant le dutastéride contre 4,2 % concernant le placebo, $p < 0,001$). Le score des symptômes s'améliore au troisième mois et il atteint le seuil de signification statistique au sixième mois ($p < 0,001$). Après 24 mois, l'écart moyen de score AUA-SI est de -2,1 (gamme de -1,9 à -2,2 unités dans chacune des trois études, $p < 0,001$).

Un essai clinique compare le dutastéride et le finastéride. Aucun renseignement sur cet essai n'est encore disponible, mais les résultats devraient paraître au milieu de 2003⁸.

Effets indésirables :

Comparativement au placebo, le dutastéride ne cause pas d'augmentation ni de diminution notable des effets indésirables graves. L'incidence des effets indésirables attribuables au dutastéride est de 19 % (comparé à 14 % quant au placebo), les troubles sexuels étant les plus fréquents dans les deux groupes. À la fin de la période à l'étude, les effets indésirables imputables au dutastéride comprennent l'impuissance (7 % contre 4 % concernant le placebo, $p < 0,05$), une diminution de la libido (4 % contre 2 %, $p < 0,05$), une diminution du volume de l'éjaculation (2 % contre < 1 %, $p < 0,05$) et la gynécomastie (1 % contre < 1 %, $p < 0,05$). Un patient traité par le dutastéride a présenté un rash allergique grave (mais il prenait d'autres médicaments). Dans les deux groupes, 9 % des participants se sont retirés pour cause d'effets indésirables (dus au médicament ou à la maladie)^{5,7}.

Commentaire :

Dans le traitement de l'HBP pendant une période de deux ans, l'effet du dutastéride sur les paramètres d'importance clinique est supérieur de façon statistiquement significative à celui du placebo. Les résultats attendus de l'essai clinique comparatif entre le finastéride et le dutastéride permettront de déterminer la place de ce dernier dans le traitement de l'HBP. L'efficacité potentielle du dutastéride dans l'alopecie suscite l'intérêt des consommateurs comme en font foi les nombreux sites Internet qui abordent le rôle du médicament dans cette indication. L'hypothèse qui a cours veut que le dutastéride soit plus efficace que le finastéride dans l'alopecie puisqu'il inhibe les isoformes 1 et 2 de la 5 α -réductase et que l'isoforme 1 est présente dans la peau. Toutefois, il n'y a pas encore de données probantes sur l'efficacité du médicament dans cette indication.

Médicament émergent

LE DUTASTÉRIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'HYPERPLASIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

OFFICE CANADIEN DE
COORDINATION DE L'ÉVALUATION
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ



Références :

1. **AVODART™ (dutasteride) soft gelatin capsules** [product monograph]. Research Triangle Park (NC): GlaxoSmithKline; 2002. Available: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2002/21-319s11bl.pdf> (accessed 2003 Jan 21).
2. Shames D. **NDA 21-319/S-001** [FDA approval letter]. Rockville (MD): Division of Reproductive and Urologic Drug Products, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration; 2002. Available: <http://www.fda.gov/cder/foi/appletter/2002/21319se1-001ltr.pdf> (accessed 2003 Jan 21).
3. **GlaxoSmithKline receives European approval for Avodart® for benign prostatic hyperplasia** [press release]. Available: http://www.gsk.com/press_archive/press_12092002a.htm (accessed 2003 Jan 21).
4. **Product pipeline: tomorrow's products**. Uxbridge, Middlesex (UK): GlaxoSmithKline; 2003. Available: http://science.gsk.com/pipeline/pipeline_01.htm (accessed 2003 January 21).
5. Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration. Medical review. In: **Duagen (Dutasteride) soft gel capsules. Company: GlaxoSmithKline. Application no.: 21-319. Approval date: 11/20/2001**. Rockville (MD): The Center; 2001. Available: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21319_Duagen.htm (accessed 2003 Jan 21).
6. Adovart. In: **drugstore.com®** [Web site]. Available: http://www.drugstore.com/qxn00173071200_333181_sespider/avodart/avodart.htm (accessed 2003 Jan 21).
7. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. **Urology** 2002;60(3):434-41.
8. New molecular entities. **Formulary** 2002;37(2):61-3.

Cette publication met en relief des technologies médicales qui ne sont pas encore répandues au Canada, susceptibles d'exercer une incidence de taille sur le système de santé. Le contenu reflète l'expérience préliminaire concernant la technologie en question; toutefois d'autres faits démontrés à son sujet viendront probablement s'ajouter à l'avenir. Ces sommaires ne sont pas conçus pour tenir lieu d'expertise médicale professionnelle. Les renseignements techniques sont rassemblés à titre de service d'information offert aux personnes participant à la planification et à la prestation des soins au Canada.

Ces résumés n'ont pas été critiqués à l'externe par des pairs.

ISSN 1496-9521 (enligne seulement)