

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le finastéride et le dutastéride appartiennent à la classe des inhibiteurs de la 5-alpha réductase (5-ARI). Les 5-ARI bloquent l'enzyme 5-alpha-réductase et réduisent ainsi la conversion de la testostérone en sa forme active, la dihydrotestostérone (DHT). La DHT joue un rôle important dans plusieurs maladies ou affections, notamment l'alopécie androgénétique masculine (MAA) et l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP).

Les comprimés de finastéride 1 mg ont été autorisés dans l'Union européenne (UE) en 1998 et sont utilisés pour traiter, par voie orale, les hommes âgés de 18 à 41 ans présentant une calvitie à un stade précoce (également connue sous le nom de MAA). Depuis 2020, l'usage topique du finastéride est également autorisé, en particulier pour une application cutanée en tant que solution de pulvérisation à une concentration de 2,275 mg/mL pour les mêmes indications. Aux fins des présentes conclusions scientifiques, les termes «usage topique» et «usage cutané» seront utilisés de manière interchangeable. Par ailleurs, le finastéride est autorisé à une concentration de 5 mg par voie orale pour le traitement symptomatique de la HBP et pour la prévention des troubles urologiques depuis 1992. Le finastéride 5 mg à usage oral est également autorisé en association avec le sildénafil, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5, ou avec la tamsulosine, un alpha bloquant, pour les mêmes indications.

Dans l'UE, les gélules de 0,5 mg de dutastéride ont été autorisées en 2001 pour un usage oral. Ce médicament est indiqué à des fins de prise en charge de la HBP symptomatique, dans le but d'atténuer les symptômes et de réduire le risque de rétention urinaire aiguë et l'éventuelle nécessité d'une intervention chirurgicale. Le dutastéride est également autorisé en association avec la tamsulosine pour les mêmes indications.

Sur la base des données évaluées dans le cadre de la procédure, l'exposition cumulée des patients dans le monde est estimée à 270 756 672,5 patients-années pour les médicaments contenant du finastéride utilisés en monothérapie et à 82 197 163,81 patients-années pour les médicaments contenant du dutastéride utilisés en monothérapie. Sur la base des données de la dernière procédure d'évaluation unique du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUSA) pour le finastéride (point de verrouillage des données: 31 août 2023), l'exposition cumulée des patients dans le cas des médicaments à usage oral contenant du finastéride 5 mg est estimée trois fois plus élevée que lorsqu'il s'agit de médicaments à usage oral contenant du finastéride 1 mg.

Alors que le risque de troubles psychiatriques était déjà connu pour les médicaments contenant du finastéride, une procédure de modification de la répartition des tâches (SE/H/xxxx/WS/728) a été finalisée en 2024, et s'est soldée par l'inclusion de l'idéation suicidaire en tant qu'effet indésirable dans les informations sur le produit des médicaments princeps contenant du finastéride 1 mg (Propecia) et du finastéride 5 mg (Proscar) à usage oral avec une fréquence «indéterminée».

En France, des mesures de minimisation des risques concernant les risques de troubles sexuels et psychiatriques associés à l'utilisation du finastéride 1 mg par voie orale sont mises en œuvre depuis 2019 (y compris une mise en garde sur l'emballage extérieur, une fiche d'information destinée aux patients, une rubrique spécifique sur le site web de l'agence nationale et des informations directes par courrier électronique aux médecins). Des cas de troubles psychiatriques, notamment des idées suicidaires et des dysfonctionnements sexuels, sont toujours signalés au niveau national. Par conséquent, la France a estimé qu'il était nécessaire de réévaluer toutes les données disponibles sur l'idéation suicidaire et le suicide liés aux médicaments contenant du finastéride 1 mg à usage oral et leur incidence sur le rapport bénéfice/risque de ceux-ci. La France a également estimé que le champ d'application de l'examen devait comprendre les médicaments contenant du finastéride 5 mg, ainsi que

les produits contenant du dutastéride, compte tenu du mécanisme d'action commun à la classe des 5-ARI.

Le 13 septembre 2024, la France (ANSM) a lancé une procédure basée sur des données de pharmacovigilance, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et a demandé au PRAC d'évaluer l'incidence des préoccupations précitées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du finastéride et du dutastéride d'une part, et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées d'autre part.

Le PRAC a adopté une recommandation le 8 mai 2025, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 duodecies de la directive 2001/83/CE.

Résumé général de l'évaluation scientifique du PRAC

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles concernant les préoccupations en matière de sécurité liées à l'idéation et aux comportements suicidaires associés à l'utilisation de produits médicaux contenant du finastéride et du dutastéride. Il s'agissait notamment de réponses présentées par écrit par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, de données issues d'essais cliniques, de notifications spontanées et de la littérature, de données non cliniques ainsi que d'interventions de tiers.

Le finastéride et le dutastéride appartiennent tous deux à la classe des 5-ARI. En tant que tels, ils inhibent tous deux la 5-alpha-réductase (5-AR) de type II, ce qui freine la conversion de la testostérone en DHT. L'examen a également révélé que les 5-ARI étaient susceptibles de jouer un rôle dans les effets indésirables neuropsychiatriques en altérant les stéroïdes neuroactifs et leurs métabolites. Néanmoins, les effets neuropsychiatriques des 5-ARI n'ont pas encore été entièrement caractérisés.

Les données non cliniques examinées dans le cadre de cette procédure n'ont pas permis de tirer des conclusions. Les résultats de l'ensemble des études sont incohérents et, compte tenu des doses élevées (supérieures à la dose journalière maximale recommandée chez l'humain) utilisées et du recours aux voies non orales, la pertinence clinique et la traductibilité de ces résultats pour l'homme demeurent limitées et incertaines.

L'efficacité des médicaments contenant du finastéride et du dutastéride pour les indications autorisées est considérée comme bien établie et n'a pas été remise en cause au cours de cette procédure. L'efficacité a été précédemment démontrée lors de multiples études et aucune nouvelle donnée d'efficacité n'a été identifiée pendant cet examen.

Sur la base des données de sécurité suivantes, des conclusions ont été tirées pour chaque substance et chaque voie d'administration, ce qui a conduit à une évaluation globale du rapport bénéfice/risque pour chaque formulation.

Médicaments contenant du finastéride 1 mg, à usage oral

Sur la base de l'examen des données de sécurité, aucun événement indésirable lié au suicide n'a été signalé lors des essais cliniques portant sur le finastéride 1 mg à usage oral.

Sur les 739 cas identifiés pour le finastéride et le dutastéride dans EudraVigilance (EV), l'analyse subséquente a permis d'identifier 313 cas uniques concernant le finastéride à usage oral (soit dans sa concentration de 1 mg, soit dans sa concentration de 5 mg, soit selon une concentration non spécifiée). 15 de ces cas ont été qualifiés de probablement liés, dont 14 signalés pour le finastéride 1 mg et un cas mortel. Un déchallenge positif a été observé dans 11 cas concernant le finastéride 1 mg. Par ailleurs, 298 cas concernant le finastéride à usage oral (soit dans sa

concentration de 1 mg, soit dans sa concentration de 5 mg, soit selon une concentration non spécifiée) ont été évalués comme potentiellement liés, dont 248 portant sur l'utilisation de finastéride 1 mg. Ces résultats sont considérés comme étayant une association causale entre la prise de finastéride par voie orale et l'idéation suicidaire. Par conséquent, le PRAC a confirmé l'existence d'un lien de causalité entre le finastéride à usage oral et l'idéation suicidaire. Cette dernière doit donc être mentionnée en tant qu'effet indésirable dans les informations sur le produit des médicaments contenant du finastéride 1 mg à usage oral avec une fréquence «indéterminée». Le PRAC a noté que les informations sur le produit des médicaments contenant du finastéride 1 mg à usage oral contenaient déjà une mise en garde relative aux troubles de l'humeur, y compris à l'idéation suicidaire.

Dans la littérature, des études ont suggéré un risque accru de suicide lié à la prise de finastéride 1 mg, mais d'importantes limitations ont empêché de tirer des conclusions définitives.

En ce qui concerne les facteurs de risque susceptibles d'accroître le risque de développement d'idéations et de comportements suicidaires, l'examen de la littérature scientifique n'a pas permis de tirer des conclusions définitives. Toutefois, sur la base des données de la littérature disponible sur la MAA ainsi que des données de l'analyse EV, les résultats ont suggéré que les dysfonctionnements sexuels étaient susceptibles de jouer un rôle important dans l'idéation suicidaire de certains patients sous finastéride pour l'indication de MAA. En conséquence, le PRAC a conclu que ces informations devaient figurer dans les informations sur le produit de ces médicaments.

Le PRAC a constaté que la plupart des cas d'idéation suicidaire avaient été signalés dans le cadre du traitement de la MAA par finastéride, malgré une exposition considérablement plus élevée dans le cadre du traitement contre la HBP. Le PRAC a recommandé l'instauration d'une carte patient disponible dans l'emballage du médicament, destinée à accroître la sensibilisation des patients, à les informer des risques de troubles de l'humeur, notamment d'idéation suicidaire (déjà citée dans les informations sur le produit des médicaments contenant du finastéride 1 mg à usage oral) et des risques de dysfonctionnements sexuels susceptibles d'intervenir dans ces réactions, ainsi qu'à leur donner des instructions quant aux mesures à prendre en cas d'apparition de tels effets.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du finastéride 1 mg à usage oral demeure favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des mesures de minimisation des risques, telles que décrites ci-dessus.

Médicaments contenant du finastéride 5 mg, à usage oral

Sur la base de l'examen des données de sécurité, aucun événement indésirable lié au suicide n'a été signalé lors des essais cliniques réalisés sur le finastéride 5 mg.

D'après l'analyse EV, 15 cas uniques concernant le finastéride à usage oral ont été évalués comme probablement liés, dont un cas rapporté avec du finastéride 5 mg. Un cas probable de déchallenge a été recensé et déclaré pour le finastéride 5 mg dans le cadre du traitement de la HBP. Sur les 298 cas concernant le finastéride à usage oral (soit dans sa concentration de 1 mg, soit dans sa concentration de 5 mg, soit selon une concentration non spécifiée) évalués comme potentiellement liés, 15 cas portaient sur l'utilisation de finastéride 5 mg. Ces résultats sont considérés comme étayant une association causale entre le finastéride à usage oral et l'idéation suicidaire. Par conséquent, le PRAC a confirmé l'existence d'un lien de causalité entre le finastéride à usage oral et l'idéation suicidaire, et ce lien doit être reflété en tant qu'effet indésirable dans les informations sur le produit des médicaments contenant du finastéride 5 mg à usage oral avec une fréquence «indéterminée». Le PRAC a constaté que les informations sur le produit des médicaments contenant du finastéride 5 mg à usage oral contenaient déjà une mise en garde relative aux troubles de l'humeur, y compris à l'idéation suicidaire.

Dans la littérature, les études sur la HBP n'ont pas mis en évidence de risque accru de suicide lié au finastéride 5 mg, à l'exception d'une étude portant sur l'utilisation du finastéride pour traiter à la fois la MAA et la HBP et qui a révélé un risque de suicide à des taux groupés. Les données limitées de l'étude sur le risque de suicide ont cependant empêché de tirer des conclusions quant à la valeur probante des éléments de preuve. Le risque plus faible d'idéation suicidaire observé chez les patients prenant du finastéride 5 mg par rapport à ceux prenant du finastéride 1 mg demeure inexpliqué au regard de la littérature examinée.

Aucun élément de preuve spécifique n'a été recensé en ce qui concerne le finastéride 5 mg en association à dose fixe avec du tadalafil ou de la tamsulosine à usage oral. Étant donné que ces associations à dose fixe sont autorisées pour la même indication que le finastéride 5 mg en monothérapie, elles doivent suivre les mêmes recommandations.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du finastéride 5 mg à usage oral reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Médicaments contenant du dutastéride, à usage oral

Bien que des événements indésirables liés à la suicidalité aient été rapportés lors d'essais cliniques portant sur le dutastéride et le dutastéride en association à dose fixe avec de la tamsulosine, aucun déséquilibre relatif à ces événements n'a été recensé par rapport au groupe placebo ou à d'autres branches de traitement de comparaison.

Sur les 739 cas identifiés dans l'analyse EV concernant le finastéride et le dutastéride, un seul cas a été signalé où le dutastéride a été évalué comme probablement lié. En outre, 12 cas ont été évalués comme pouvant être liés au dutastéride, dont l'un concernait une utilisation double de dutastéride et de finastéride.

En ce qui concerne la littérature, aucune donnée n'a été recensée indiquant un risque accru de suicide associé au dutastéride.

Sur la base des données examinées dans le cadre de la procédure, le PRAC n'a pas identifié suffisamment de preuves établissant un lien entre l'idéation suicidaire et les médicaments contenant du dutastéride. Toutefois, sur la base du mécanisme d'action commun des médicaments appartenant à la classe des 5-ARI, le PRAC a convenu qu'une mise en garde relative à un risque potentiel de troubles de l'humeur, notamment les humeurs dépressives, la dépression et, moins fréquemment, l'idéation suicidaire, devait être incluse dans les informations sur le produit des médicaments contenant du dutastéride à titre de mesure de précaution.

Aucun élément de preuve spécifique n'a été recueilli en ce qui concerne le dutastéride en association à dose fixe avec la tamsulosine à usage oral. Étant donné que ces médicaments sont autorisés pour la même indication que le dutastéride en monothérapie, ils doivent suivre les mêmes recommandations.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du dutastéride à usage oral restait favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit décrites ci-dessus.

Médicaments contenant du finastéride, à usage cutané

Aucune donnée pertinente de la littérature n'a été recensée concernant le risque d'idéation et de comportements suicidaires lié au finastéride topique.

En outre, aucun cas possible ou probable lié au finastéride à usage topique en monothérapie n'a été identifié dans l'analyse EV (c'est-à-dire sans le facteur de confusion que constitue l'utilisation de

finastéride à usage oral), et aucun événement indésirable lié au suicide n'a été signalé lors des essais cliniques et des études non cliniques.

Les données de la littérature ont démontré une exposition systémique plus faible par rapport au finastéride à usage oral, bien que celle-ci n'exclue pas totalement le risque d'effets indésirables systémiques. Le PRAC a noté que les informations sur le produit des médicaments contenant du finastéride à usage cutané comprenaient déjà une mise en garde relative aux troubles de l'humeur associés au finastéride 1 mg à usage oral, y compris à l'idéation suicidaire, ainsi qu'à la possibilité d'une exposition systémique au finastéride à usage topique. Compte tenu de l'insuffisance des éléments de preuve permettant de confirmer un lien de causalité entre le finastéride topique et le risque d'idéation suicidaire, et compte tenu de la mise en garde existante dans les informations sur le produit concernant les risques de troubles de l'humeur associés à l'utilisation du finastéride oral, le PRAC a convenu qu'aucune mise à jour des informations sur le produit pour le finastéride à usage cutané n'était nécessaire.

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du finastéride destinés à un usage cutané reste favorable et qu'aucune modification des informations sur le produit n'est justifiée sur la base des données évaluées dans le cadre de la procédure.

Tous les médicaments contenant du finastéride et du dutastéride

Une communication directe aux professionnels de santé (DHPC) a également été convenue, ainsi qu'un plan de communication visant à informer les professionnels de santé concernés des nouvelles mesures prises pour minimiser le risque d'idéation suicidaire relatif aux médicaments contenant du finastéride et du dutastéride.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a pris en considération la procédure basée sur des données de pharmacovigilance relatives aux médicaments contenant du finastéride et du dutastéride, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.
- Le PRAC a examiné les données disponibles concernant l'idéation et les comportements suicidaires associés à l'utilisation de médicaments contenant du finastéride et du dutastéride. Il s'agissait notamment de réponses transmises par écrit par les titulaires d'autorisations de mise sur le marché, de données provenant d'essais cliniques, de notifications spontanées et issues de la littérature, de données non cliniques ainsi que d'interventions de tiers.
- Sur la base des cas évalués d'idéation ou de comportements suicidaires rapportés sous finastéride à usage oral, le PRAC a confirmé un lien de causalité entre le finastéride administré par voie orale et l'idéation suicidaire. Par conséquent, l'idéation suicidaire doit être reflétée en tant qu'effet indésirable dans les informations sur le produit de tous les médicaments contenant du finastéride 1 mg ou du finastéride 5 mg à usage oral.
- Le PRAC a noté que les informations sur le produit de l'ensemble des médicaments contenant du finastéride 1 mg ou du finastéride 5 mg à usage oral comprenaient déjà une mise en garde relative aux troubles de l'humeur, y compris à l'idéation suicidaire.
- Le PRAC a conclu que les dysfonctionnements sexuels (un effet indésirable connu du finastéride) pouvaient contribuer à l'idéation suicidaire chez certains patients sous finastéride 1 mg à usage oral et a recommandé que ce phénomène soit intégré aux informations sur le produit de ces médicaments.

- Le PRAC n'a pas recensé suffisamment de preuves établissant un lien entre l'idéation suicidaire et les médicaments contenant du dutastéride. Toutefois, en raison du mécanisme d'action commun des médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de la 5-alpha réductase, le PRAC a convenu qu'une mise en garde relative au risque potentiel de troubles de l'humeur, y compris les humeurs dépressives, la dépression et, moins fréquemment, l'idéation suicidaire, devait figurer dans les informations sur le produit des médicaments contenant du dutastéride à usage oral par mesure de précaution.
- Le PRAC a constaté que la plupart des cas d'idéation suicidaire avaient été signalés à la suite d'un traitement par finastéride contre l'alopecie androgénétique, malgré une exposition considérablement plus élevée en cas de traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate. Le PRAC a donc recommandé qu'une carte patient soit fournie à l'intérieur de l'emballage des médicaments contenant du finastéride 1 mg à usage oral afin d'informer les patients des risques de troubles de l'humeur et de dysfonctionnements sexuels susceptibles de causer ces réactions, et de donner des instructions sur la marche à suivre en cas de survenue de ces troubles. Cette mesure supplémentaire de minimisation des risques doit s'inscrire dans un plan de gestion des risques.
- Le PRAC n'a pas recensé d'éléments de preuve suffisants établissant un lien entre l'idéation suicidaire et les médicaments contenant du finastéride à usage cutané qui nécessiterait la mise à jour de la mise en garde existante relative aux troubles de l'humeur.

Compte tenu de ce qui précède, le comité considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du finastéride 1 mg, du finastéride 5 mg ou du dutastéride à usage oral reste favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des mesures de minimisation des risques, le cas échéant.

En conséquence, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du finastéride 1 mg, du finastéride 5 mg ou du dutastéride à usage oral.

Le comité considère également que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du finastéride à usage cutané demeure favorable et recommande le maintien des autorisations de mise sur le marché.

Position du CMDh

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales et les motifs de recommandation formulés par le PRAC.

Conclusion générale

En conséquence, le CMDh considère que le rapport bénéfice- risque des médicaments contenant du finastéride 1 mg, du finastéride 5 mg ou du dutastéride à usage oral, reste favorable, sous réserve de la modification des informations sur le produit, de mesures et de conditions de minimisation des risques, le cas échéant. Par conséquent, le CMDh recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du finastéride 1 mg, du finastéride 5 mg ou du dutastéride à usage oral.

Selon la DCM, le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du finastéride à usage cutané reste favorable et le maintien des autorisations de mise sur le marché est recommandé.