Logo des partenaires sollicités, autorisation à confirmer

Rapport AFU – ICFuro 2017 sur l'état des connaissances

Parcours de soins

Patients avec un cancer de la prostate sous hormono-suppression

Note de cadrage – Octobre 2017

En vue de la validation par :

le CPP AFU et le conseil scientifique de l'ICFuro pour l'attribution de la norme « AFU/ICFuro »

la Commission Recommandations de bonnes pratiques HAS pour l'attribution du label HAS

la Commission Recommandations de bonnes pratiques INCa pour l'attribution du label INCa

SOMMAIRE

1 PRESENTATION DU THEME 6

1.1 SAISINE 6
1.2 EPIDEMIOLOGIE 6
1.3 LE TRAITEMENT HORMONAL DU CANCER DE LA PROSTATE 8
1.4 DENOMBREMENT DE LA FREQUENCE DE PRESCRIPTION DES TRAITEMENTS HORMONO-SUPPRESSEURS DE 1ERE GENERATION SELON LES DIFFERENTES SITUATIONS DE PRISE EN CHARGE DU CANCER DE LA PROSTATE 13
1.5 ENJEUX / JUSTIFICATION DU PROJET 15
1.6 DELIMITATION DU THEME 16
1.6.1 Objectifs du rapport 16
1.6.2 Questions retenues 17
1.6.3 Questions non retenues 19
1.6.4 Professionnels cibles 19
1.6.5 Population cible 20

2 METHODE DE MISE EN ŒUVRE 21

2.1 ETAPES ET CALENDRIER PREVISIONNEL 21
2.2 STRATEGIE BIBLIOGRAPHIQUE 22
2.3 CONSTRUCTION DE L'ARGUMENTAIRE 23
2.4 ORGANISATION DE L'EXPERTISE 23
GROUPE DE TRAVAIL 23
Dispositif de prévention des conflits d'intérêt 23
Rôle des membres du groupe de pilotage et du groupe de travail dans le projet 24
Financement des acteurs 24
RELECTURE NATIONALE 24

3 PRODUCTIONS PREVUES ET OUTILS D'IMPLEMENTATION ET MESURE D'IMPACT ENVISAGES .. 25

3.1 PRODUCTIONS PREVUES 25
3.2 OUTILS D'IMPLEMENTATION 25
3.3 COMMUNICATION ET DIFFUSION 25

4 ANNEXES 27

4.1 ANNEXE 1. GROUPE DE PILOTAGE ET GROUPE DE TRAVAIL 27
1- GROUPE DE PILOTAGE 27
2- GROUPE DE TRAVAIL 27
3- GROUPE DE LECTURE 27

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 28

L'Intergroupe Coopérateur Francophone de Recherche en Onco-Urologie (ICFuro) réunit les groupes coopérateurs, sociétés savantes et chercheurs engagés dans la recherche clinique, fondamentale et translationnelle en onco-urologie, en France et dans les pays francophones. Le consortium ICFuro souhaite promouvoir toutes les facettes de la recherche en onco-urologie et faire émerger des protocoles interdisciplinaires de recherche d'envergure grâce à la diversité de ses membres.

L'ICFuro été labellisé par l'INCa en avril 2015. Il a pour principal objectif de développer et d'accélérer la recherche par :

- l'accès à l'innovation technologique (diagnostique & thérapeutique)
- les études pivotales pour les Autorités de Santé
- les études nationales & internationales (inclusions dans les protocoles)
- les liens entre les disciplines impliquées et les patients

L'ICFuro décline ses stratégies dans cinq domaines ; le premier concerne la structuration de la recherche en Onco-Urologie, les 4 autres des axes spécifiques à différentes étapes de la prise en charge de la maladie cancéreuse :

- Axe 1 : Structuration de la recherche en Onco-Urologie
- Axe 2 : Épidémiologie intégrative et interventionnelle
- Axe 3 : Innovations techniques et dispositifs, nouvelles technologies (chirurgie, radiothérapie, imagerie, etc …)
- Axe 4 : Médicaments et séquences thérapeutiques
- Axe 5 : Sciences humaines et sociales - Qualité de vie, avant, pendant et après le cancer ; évaluations médico-économiques

Ce travail sur « le parcours de soins et les actions d'éducation thérapeutique chez les patients atteints d'un cancer de la prostate, traités par hormono-suppression » s'intègre dans le cadre de l'axe 4 de l'ICFuro « Médicaments et séquences thérapeutiques » et dans celui de l'axe 5 de l'ICFuro « Sciences humaines et sociales, qualité de vie avant, pendant et après le cancer » et sa composante « analyses médico-économiques », mais fait appel également à quelques analyses relevant de l'axe 2 « Épidémiologie intégrative et interventionnelle ».

La démarche a été initiée par le Comité des pratiques Professionnelles (CPP-AFU), le Comité de Cancérologie (CCAFU) et le Comité d'Andrologie et Médecine Sexuelle (CAMS) de l'Association Française d'Urologie (AFU) et proposée à ses partenaires de l'ICFuro.

Liste des associations ou groupes coopérateurs impliqués dans cette revue de littérature
Sociétés savantes
AFU – Association Française d'Urologie
AFIC - Association Française des infirmiers en cancérologie
AFIIU - Association Française des infirmières et infirmiers en Urologie
AIUS - Association Interdisciplinaire post Universitaire de Sexologie
SALF - Société d'Andrologie de Langue Française
SFBC – Société Française de biologie Clinique
SFGG - Société Française de Gériatrie et Gérontologie - Intergroupe Gerico/ Sofog
SFMN – Société Française de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire
SFP – Société Française de Pathologie
SFPC – Société Française de Pharmacie Clinique
SFPO - Société Française de Psycho-Oncologie

SFR – SIGU - Société Française de radiologie – Société d'Imagerie Génito-urinaire
SFRO – Société Française de Radio-Oncologie
SFSP - Société Française de Santé Publique

Groupes coopérateurs de recherche contributeurs

ARTP - Association pour la Recherche sur les Tumeurs de la Prostate
CeRePP - Centre de Recherche sur les Pathologies Prostatiques et Urologiques
GETUG - Groupe d'Etude des Tumeurs Uro-Génitales

Sociétés francophones

AFSOS – Association Francophone pour les Soins Oncologiques de Support
AUQ – Association des urologues du Québec
SBU - Société Belge d'Urologie
SSU - Société suisse d'urologie

Associations de patients

ANAMACaP - Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate
CISS – Collectif Inter-associatif Sur la Santé
LNCC - Ligue Nationale contre le cancer – La Ligue

Cette revue de la littérature fera le point sur :

- le parcours de soins du patient atteint d'un cancer de la prostate localement avancé ou métastatique traité par hormono-suppression ;
- les actions d'éducation thérapeutique.

Dans le cadre de l'ICFuro, ce travail se poursuivra par plusieurs actions :

- dénombrement et analyse des évènements indésirables survenant chez des hommes sous traitement hormono-suppresseur dans la base SNIIRAM ou ObservaPUr ;
- mise en place d'une étude clinique multicentrique et recueil prospectif des données cliniques (outcomes) sur les effets secondaires de l'hormono-suppression et l'Education thérapeutique des patients ;
- élaboration de recommandations de bonne pratique sur des questions impactant les hétérogénéités de pratiques qui sont repérées (axes 4 et 5 de l'ICFuro) ;
- diffusion d'un document d'information destiné aux patients et à l'ensemble des co-intervenants dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique sous hormono-suppression.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A compléter

AFU	Association française d'urologie
ANAMACAP	Association nationale des malades du cancer de la prostate
CCAFU	Comité de cancérologie de l'association française d'urologie
CNAM	Caisse nationale d'assurance maladie
CPRC	Cancer de la prostate résistant à la castration
DPI	Déclaration publique d'intérêts
EAU	« European association of urology »
FDA	« Food and drug administration »
Francim	Réseau français des registres de cancer
GETUG	Groupe d'études des tumeurs uro-génitales
HAS	Haute autorité de santé
INCa	Institut national du cancer
InVS	Institut national de veille sanitaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NCCN	« National comprehensive cancer network »
NICE	« National institute for health and care excellence »
OPEPS	Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé
PSA	« Prostate specific antigen »
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SEAP-HAS	Service évaluation des actes professionnels de la HAS
SFMN	Société française de médecine nucléaire
SFP	Société française de pathologie
SFRO	Société française de radiothérapie oncologique
WW	« Watchful Waiting » ou abstention surveillance clinique

Jevtana	Carbazitaxel
Métastron	Chlorure de strontium 89
Quadramet	Diphosphonate marqué au samarium 153
Taxotère	Docetaxel
Xgeva	Denosumab
Xofigo	Dichlorure de radium 223
Xtandi	Enzalutamide
Zometa	Zoledronate
Zytiga	Acétate d'Abiratérone

1 Présentation du thème

1.1 Saisine

Ce travail s'intègre dans l'axe 5 de l'ICFuro : « Sciences humaines et sociales, qualité de vie avant, pendant et après le cancer et sa composante « analyses médico-économiques », dans celui de l'axe 4 de l'ICFuro « Médicaments et séquences thérapeutiques », et fait appel également à des analyses relevant de l'axe 2 « Épidémiologie intégrative et interventionnelle ».

Il est justifié par la constatation d'une disparité des pratiques évaluées tant sur la prescription des traitements hormono-suppresseurs que les modalités du suivi des patients sous hormono-suppression (osseux, cardiologique, psychologique, sexuel), ou la définition des critères d'inefficacité des traitements.

1.2 Epidémiologie

Cancer de la prostate : incidence, survie
Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers en France. Il se situe pour les hommes devant le cancer colorectal et celui du poumon. Le cancer de la prostate représente à lui seul 16% des cas incidents de l'ensemble des cancers. En France, le nombre de nouveaux cas observés en 2009 s'élevait à plus de 53465 (Institut national du cancer, 2016). Après une forte augmentation de l'incidence entre 1980 (24,8/100 000) et 2005 (124,5/100 000) du fait de l'usage large du PSA et de l'amélioration des moyens diagnostiques, on observe une baisse très nette depuis (97,7/100 000, en 2011). Plus l'âge est élevé, plus la baisse est ancienne.

Les dernières publications de l'INVs et du réseau FRANCIM considèrent que toute projection d'incidence, même à 3 ans, est actuellement hasardeuse étant donné les fluctuations observées liées aux pratiques médicales sur la période la plus récente. L'estimation, pour l'année 2012 (56841 nouveaux cas), est fondée sur une hypothèse de stabilité de l'incidence entre 2009 et 2012 (INVs INCa Francim, 2010) (Rébillard et al., 2013) (Grosclaude et al., 2015). Cette estimation, évoquée avec réserve, ne peut être considérée comme un chiffre de référence.

L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans (Institut national du cancer, 2014).

Le cancer de la prostate se situe au 5ème rang des décès par cancer tous sexes confondus. Il représente 7,5 % de l'ensemble des décès par cancer et se situe au 3ème rang de décès par cancer chez l'homme (Institut national du cancer, 2016). En France, plus de 8900 décès par cancer de la prostate sont observés chaque année. Les taux de mortalité augmentent régulièrement avec l'âge et l'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans (INVs INCa Francim, 2010) (Rébillard et al., 2013) (Grosclaude et al., 2015). L'évolution de la mortalité est très différente de celle de l'incidence puisqu'on observe une baisse régulière depuis la fin des années 1990 (de 18/100 000 en 1990 à 10,5/100 000 en 2011). La baisse

est d'autant plus ancienne que les sujets sont jeunes (Grosclaude et al., 2015). Cette baisse est liée notamment à la pratique large du test PSA dans un objectif de détection précoce / dépistage individuel (72% des hommes ont au moins un dosage de PSA tous les 3 ans) (Tuppin et al., 2012) permettant de diagnostiquer des cancers à des stades relativement précoces et donc potentiellement de bon pronostic, à l'amélioration des prises en charge dont notamment celles récentes des formes évoluées résistant à la castration (Rébillard et al., 2013).

Si le suivi de la recommandation USPSTF de ne plus pratiquer de dosage du PSA aux États-Unis a entraîné une diminution nette du nombre d'hommes réalisant le test (Drazer et al. 2015), on a noté également en France une baisse du niveau de détection par le PSA, qui reste néanmoins élevé par rapport aux pays comparables (Tuppin et al. 2016b). La proportion d'hommes de plus de 40 ans sans cancer connu ayant réalisé au moins un test du PSA était de 27% en 2014, contre 30% en 2009. Cette diminution est aussi retrouvée sur une période triennale, puisque 62% des hommes âgés de 50 à 69 ans avaient réalisé au moins un dosage du PSA entre 2012 et 2014, contre 77% dans la période 2008-2010 ; cette tendance semble avoir commencé à s'inverser en 2015 (Tuppin et al. 2016b). Concernant les hommes de plus de 75 ans, ils restent 68% à avoir réalisé au moins un dosage du PSA sur cette même période de 3 ans, 2012-2014, contre 77% entre 2008 et 2010, tranche d'âge où l'objectif de diagnostic précoce est jugé sans bénéfice.

L'analyse récente des informations provenant du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram), chez les hommes d'âge supérieur ou égal à 40 ans, suggère que la proportion des hommes sans CaP repérable dans le Sniiram et avec au moins un dosage de PSA dans l'année était stable, autour de 30%, entre 2009 et 2011, diminuait à 26,9% en 2014, puis remontait à 28,9% en 2015, représentant 3,4 millions d'hommes (Tuppin et al., 2016). Cette proportion demeurait toujours élevée (33%) pour les hommes de 85 ans et plus. Entre 2013 et 2015, 48% des hommes de 40 ans et plus avaient eu au moins un dosage du PSA ; ils étaient environ 90% entre 65 et 79 ans. La proportion d'hommes avec au moins une biopsie de la prostate diminuait de 0,57% en 2009 à 0,38% en 2014 et atteignait 0,41% en 2015, soit 48 700 hommes. La proportion d'hommes présentant un CaP nouvellement pris en charge demeurait stable, légèrement inférieure à 0,4% entre 2009 et 2015, mais le nombre d'hommes augmentait (41 704 en 2014, 45 046 en 2015). La proportion d'hommes ayant eu une IRM de l'abdomen et du petit bassin avec injection intraveineuse de produit de contraste et une biopsie augmentait entre 2013 (18%) et 2015 (27%) (Tuppin et al., 2016).

Un débat s'est instauré aux Etats-Unis suite à l'observation d'une augmentation des CaP diagnostiqués à un stade évolué ou métastatique, attribuée à la moindre prescription du PSA suite aux recommandations de l'USPSTF. En effet, l'un des bénéfices avéré de la détection précoce a été la diminution considérable des formes métastatiques au diagnostic, limitant la morbidité et les coûts des traitements des formes avancées. De plus, l'incidence des cancers métastatiques s'est accrue entre 2007 et 2013 de 72% par rapport à 2004, particulièrement dans la tranche 55-69 ans, patients les plus à même de bénéficier d'un traitement curatif (92% d'augmentation de 2004 à 2013) (Weiner, Matulewicz, Eggener, & Schaeffer, 2016).

L'âge médian de décès par cancer de la prostate se situe après 80 ans (Rébillard et al., 2013).

L'étude de cohorte de « haute résolution » Francim (Jegu et al., 2010) a montré, à partir des données issues de plusieurs départements français couverts par un registre général de cancer, que la plupart des cancers de la prostate diagnostiqués en France en 2001 étaient de stade localisé (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Parmi les 2181 cas étudiés, la proportion de personnes ayant un cancer de la prostate localement évolué (T3-4 N0 M0) atteignait 3% et celle de cancers métastatiques N+ ou M+ 10,4% (Jegu et al., 2010).

D'après Grosclaude et al. (Grosclaude et al., 2016), deux études réalisées sur des échantillons représentatifs des cas recensés par les registres et décrivant de façon plus détaillée les cas diagnostiqués en 2001 et 2008 en France permettent de comparer les stades au diagnostic à ces deux périodes. On observe que la proportion de tumeurs diagnostiquées en l'absence de signe clinique (T1N0M0) est passée de 26,8 à 45,3%. Dans le même temps, la proportion de cas diagnostiqués à un stade évolué (atteinte extra-prostatique T3-4 ou atteinte ganglionnaire N+ ou métastatique M+) a diminué de 21,7 à 11,3%. Rapporté à l'incidence de ces deux années, le nombre de ces cas graves serait, respectivement, d'environ 7 000 en 2001 et un peu plus de 5 000 en 2008. On observe aussi que la proportion de cas diagnostiqués avec un taux de PSA inférieur à 4 ng/ml est passée de 4,9 à 7,9% et celle des cas compris entre 4 et 10 ng/ml de 30 à 54,9%.

TABLEAU 1. REPARTITION SELON LE STADE TUMORAL DES HOMMES ATTEINTS D'UN CANCER DE LA PROSTATE EN 2001 EN FRANCE (JEGU ET AL., 2010)

Stade tumoral	Effectif	Proportion (%)
T1 N0 M0	583	27,4
T2 N0 M0	1257	59,2
T3/T4 N0 M0	63	3,0
N+/M+	222	10,4
Inconnu	56	-

1.3 Le traitement hormonal du cancer de la prostate

Dans le traitement du cancer de la prostate, la stratégie thérapeutique dépend du stade TNM de la maladie mais aussi du niveau de risque notamment pour les tumeurs localisées (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). En cas de maladie localement avancée ou métastatique, l'hormono-suppression a pour objectif de diminuer la testostérone circulante en deçà d'un seuil empiriquement fixé à 50 ng/dl, bien que la testostéronémie totale médiane obtenue après orchidectomie soit de 15 ng/dl. Un seuil optimal a été fixé, sur avis d'experts, à 20 ng/ml (Rozet et al., 2016). Plusieurs modalités sont envisageables (cf. Tableau 2 ; Tableau 3 ; Tableau 5 ; Tableau 5).

TABLEAU 2 : MODALITES D'OBTENTION DE LA CASTRATION CHEZ LE PATIENT HORMONO-NAÏF (ROZET ET AL., 2016)

Modalités	Castration	Limitations
Hormono-suppression de 1ère ligne		

Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible
Oestrogène	Idem orchidectomie Même à 1 mg/Kg	Toxicité cardiovasculaire
Agoniste LHRH	2-4 semaines. Equivalence des différentes formes disponibles (avis d'experts)	- 10-15% de résistance primaire - flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes neurologiques pré-existants)
Antagoniste LHRH Degarelix	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles
Anti-Androgène	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : - moindre survie globale - moindre survie sans progression clinique - plus d'interruption pour effets secondaires

TABLEAU 3 : MODALITES D'OBTENTION DE LA CASTRATION CHEZ LE PATIENT RESISTANT A LA CASTRATION (ROZET ET AL., 2016)

Hormono-suppression de 2nde ligne	
Acétate d'abiratérone	Prescription en situation de résistance à la castration De nouvelles données (Fizazi et al., 2017) (James et al., 2017) préconisent notamment l'indication de l'abiratérone dans le cancer de la prostate hormono-naïf. Ces données ont été considérées dans l'actualisation des recommandations du CCAFU de 2017 (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**)
Enzalutamide	Prescription en situation de résistance à la castration
D'autres inhibiteurs du RA sont en cours d'évaluation dans le cadre d'études de phase III dans les CPRC non métastatiques (M0) comme l'ARN 509 (étude SPARTAN), l'ODM-201 (étude ARAMIS) à côté de l'enzalutamide (étude PROSPER)	

TABLEAU 4 : LES DIFFERENTS TYPES DE MEDICAMENTS HORMONAUX DANS LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROTATE

Niveau 2	Niveau 3	Nom de Présentation
Agonistes de la GnRH	Buséréline	BIGONIST
		SUPREFACT
	Goséréline	ZOLADEX
	Histréline	VANTAS
	Leuproréline	ENANTONE
		LUCRIN
		ELIGARD
	Triptoréline	DECAPEPTYL
		GONAPEPTYL
Antagoniste de la GnRH	Dégarélix	FIRMAGON
Anti-androgènes	Bicalutamide	CASODEX
		BICALU
		ORMANDYL
	Cyprotérone	CYPRO
		ANDROCUR
		ACETATE DE CYPROTERONE
		ACET CYPROT
		KALIALE
	Flutamide	EULEXINE
		FLUTAMIDE
		PROSTADIREX
	Nilutamide	ANANDRON
	Abiratérone	ZYTIGA
	Enzalutamide	XTANDI
Estrogène	Diéthylstilbestrol	DISTILBENE

TABLEAU 5 : MODALITES D'OBTENTION DE LA CASTRATION CHEZ LE PATIENT HORMONO-NAÏF (ROZET ET AL., 2016)

Modalités	Castration	Limitations
Orchidectomie Pulpectomie	En 12 heures	Irréversible
Agoniste LHRH	2-4 semaines. Equivalence des différentes formes disponibles (avis d'experts)	- 10-15% de résistance primaire - flambée par pic initial de testostérone exceptionnellement symptomatique (fortes masses tumorales, symptômes neurologiques pré-existants)
Antagoniste LHRH	En 48 à 72 heures	Injections mensuelles
Anti-Androgène	Augmentation de la testostéronémie	Comparé à la castration : - moindre survie globale - moindre survie sans progression clinique - plus d'interruption pour effets secondaires
œstrogène	Idem orchidectomie Même à 1 mg/Kg	Toxicité cardiovasculaire

A ce jour, les hormonothérapies de nouvelle génération sont indiquées dans le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration. De nouvelles données préconisent notamment l'indication de l'abiratérone dans le cancer de la prostate hormono-naïf. Ces données seront considérées dans la prochaine actualisation des recommandations du CCAFU (Rozet et al., 2016). En effet, aujourd'hui, ce produit a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de 2 essais randomisés de phase III, STAMPEDE (James et al., 2017) et LATITUDE (Fizazi et al., 2017) soulevant la question de son utilité clinique dans le traitement de première ligne du cancer métastatique de la prostate. Conduit sur 1199 patients dans 34 pays, l'essai Latitude visait à établir l'efficacité de l'abiratérone (+ prednisone à 5 mg/j) combiné à la suppression androgénique (ADT) dans le cancer métastatique à haut risque nouvellement diagnostiqué. Avec un taux de survie à 3 ans de 66 %, contre 49 % dans le groupe contrôle (placébo + ADT), l'abiratérone a permis de réduire le risque de décès de 38 % (la médiane de survie globale n'était pas atteinte au moment de la publication, à 30 mois de suivi.) L'abiratérone a aussi permis de doubler la durée de survie sans progression radiologique, à 33 mois contre 14,8 mois. Ces résultats correspondent à la première analyse intermédiaire ; leur validité sera évaluée dans le cadre de cette expertise. Les résultats de l'essai britannique Stampede[1] viennent aussi confirmer les résultats de l'abiratérone, sur un profil de patients beaucoup plus hétérogène. Mené sur un groupe de 1917 patients avec une indication d'hormonothérapie, dont la moitié avec des métastases, l'essai a montré un gain en survie de 37% dans le groupe traité par ADT + abiratérone, par rapport à l'ADT seule. Les principaux troubles associés à ces molécules ainsi que leur impact sur la qualité de vie sont reportés dans le chapitre **Erreur ! Source du renvoi introuvable.Erreur ! Source du renvoi introuvable.**.

La suppression hormonale, par le biais de ces différentes actions biochimiques impactant la testostéronémie (cf. **PARMI** ces patients, 71% ont reçu un agoniste de la LHRH, 12% ont reçu un blocage androgénique complet, 13% un anti-androgène seul, 3,6% un agoniste de la LHRH et 0,5% ont eu une orchiectomie.

[1] http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1702900

FIGURE 1), engendre des effets indésirables au niveau de différentes localisations de l'organisme (cf.

FIGURE 2). A noter que concernant les antagonistes LHRH, la Commission de Transparence de la HAS (cf. HAS février 2015) a analysé les données de tolérance, en particulier à partir de l'étude d'Albertsen (Albertsen et al., 2014). La HAS ajoute que compte tenu de la méthodologie de cette étude qui regroupe des essais cliniques avec des durées d'exposition au Dégarélix différentes, des schémas posologiques hors-AMM, ainsi que de la non exhaustivité des facteurs cardiovasculaires étudiés, ces résultats de tolérance ne peuvent être considérés qu'à titre exploratoire.

Par ailleurs, une analyse d'une base de données médico-administrative d'envergure, conclut à une association non significative de l'hormono-suppression avec le risque d'évènement ischémique (HR=1,2 ; 95%IC [0,7-2,1]) (Scailteux et al., 2017). Parmi ces patients, 71% ont reçu un agoniste de la LHRH, 12% ont reçu un blocage androgénique complet, 13% un anti-androgène seul, 3,6% un agoniste de la LHRH et 0,5% ont eu une orchiectomie.

FIGURE 1 : MECANISME D'ACTION DES ANTI-ANDROGENES

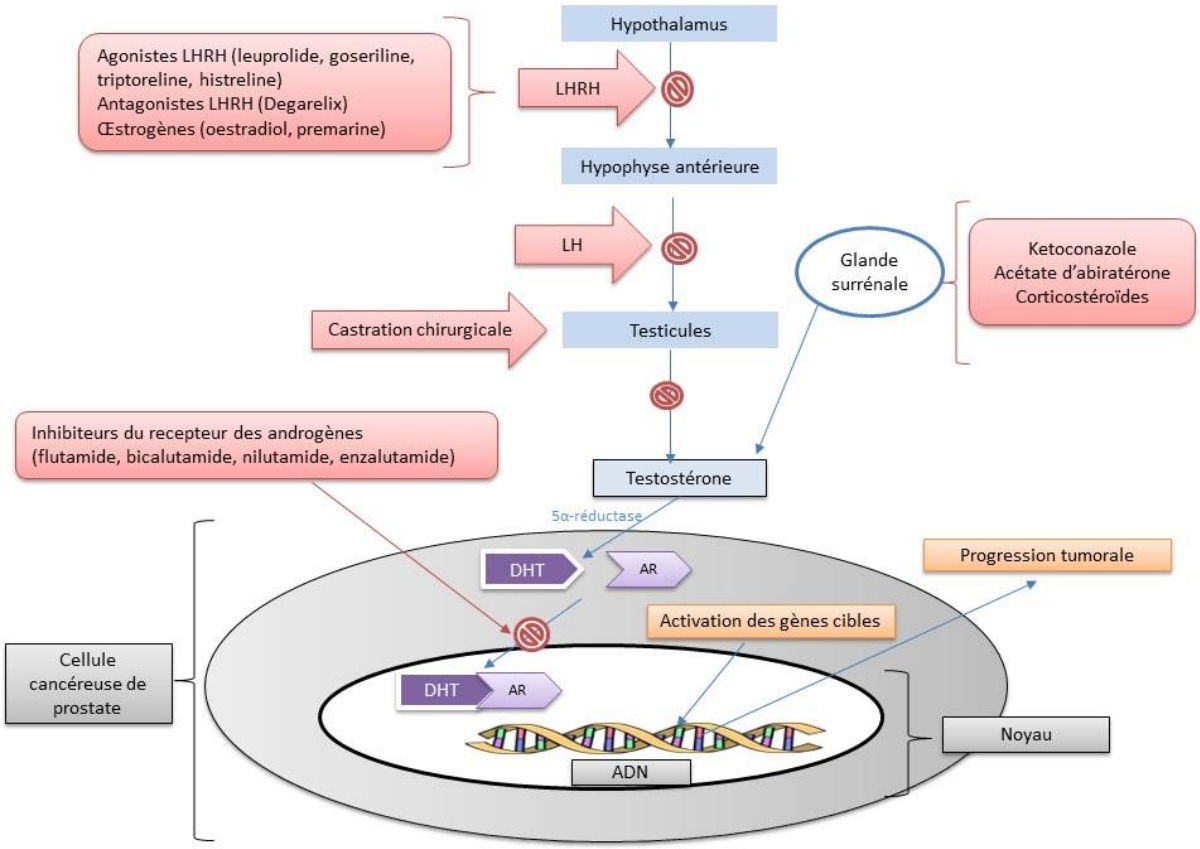
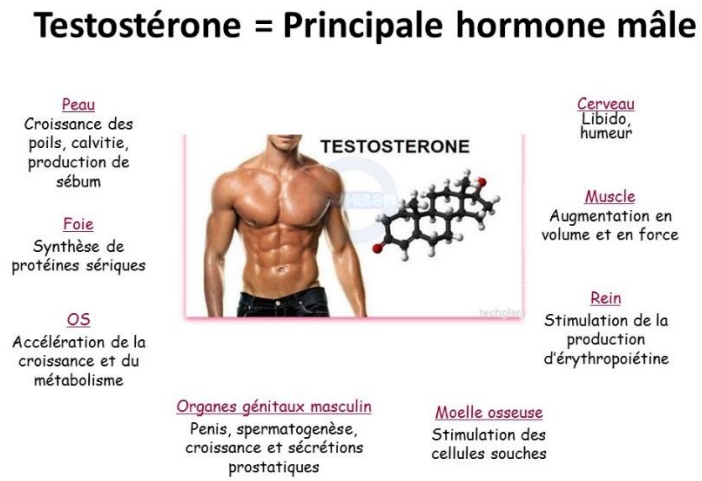


FIGURE 2 : SCHEMA TOPOGRAPHIQUE DES ACTIONS DES ANDROGENES



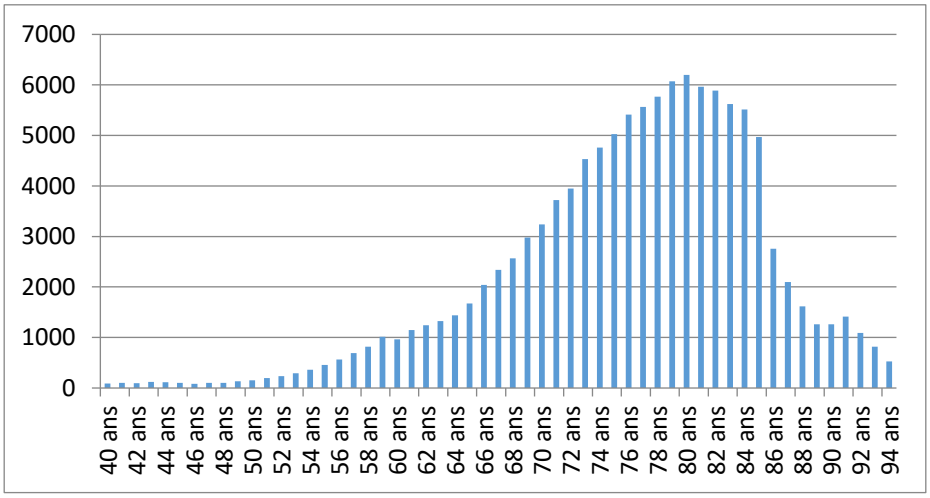
1.4 Dénombrement de la fréquence de prescription des traitements hormono-suppresseurs de 1ère génération selon les différentes situations de prise en charge du cancer de la prostate

Les données de l'Assurance maladie permettent relativement aisément de dénombrer les prescriptions de traitement hormono-suppresseur. Ces traitements sont chez l'homme quasi exclusivement prescrits à des patients atteints d'un cancer de la prostate.

L'étude ObservaPUr réalisée en 2009 (E Vicaut, B Lukacs) pour le rapport OPEPS[2] présentait des résultats sur les volumes de prescription des traitements hormono-suppresseurs et l'âge des patients sous traitement (cf. Figure 3) :

- En 2005, 122 282 hommes avaient reçu un traitement par hormonothérapie ;
- L'âge médian était de 77 ans ;
- Parmi eux, 2 234 avaient eu une prostatectomie avant le début de l'hormonothérapie.

FIGURE 3. NOMBRE DES HOMMES PAR CLASSE D'AGE RECEVANT UNE HORMONOTHERAPIE EN 2005[3]



Une enquête nationale exploitant une base de données française médico-administrative de grande envergure inclut des patients entre le 1er juillet 2010 et le 31 décembre 2011 qui sont suivis jusqu'au 31 décembre 2013 (Scailteux et al., 2017). Parmi 35118 « nouveaux » patients sous hormono-suppression, 71% recevaient un agoniste de la LHRH, 12% un blocage androgénique complet, 13% un anti-androgène, 3,6% un antagoniste de la LHRH et 0,6% ont eu une orchidectomie. Il n'est, en revanche, pas facile d'identifier les raisons de cette prescription d'hormono-suppression qui recouvre plusieurs situations cliniques :

- Maladie métastatique osseuse ou viscérale (traitement HTT continu *a priori*)
  - synchrone, révélée lors du diagnostic de cancer
  - métachrone, survenue au cours de l'évolution d'un cancer connu
- Maladie métastatique ganglionnaire
- Cancer localement avancé
  - traitement combiné à la radiothérapie pour une durée de 6 mois (risque intermédiaire faible) ou 18 mois à 3 ans (risque intermédiaire fort ou haut risque)

[2] lien de téléchargement du fichier de l'étude scientifique sur dépistage individuel et le traitement du cancer prostate pour l'OPEPS. http://www.urofrance.org/fileadmin/medias/afu-info/2009-05-n38/OPEPS-etude-cancer-prostate.pdf
[3] Analyse ObservaPUr pour l'OPEPS

- Cancer localisé : réduction volumique avant traitement par curiethérapie
- Homme âgé ou présentant des co-morbidités significatives, non éligible à un traitement curatif et mis sous hormono-suppression à la place d'un « watchful waiting » (traitement intermittent le plus souvent).
- en intégrant par ailleurs les stratégies de traitement continu ou intermittent.

Ces motivations peuvent être extrapolées des études des bases médico-administratives et du travail des registres. A titre d'exemple, les situations de prescription d'une suppression androgénique dans les 6 mois suivant le diagnostic d'un cancer de la prostate, en 2014 (37641 hommes) permettent d'évaluer un certain nombre des situations de soins dans lesquelles sont prescrits les traitements hormono-suppresseurs (Données SNIIRAM – BEH novembre 2016) :

- Dès le diagnostic (cf. Tableau 6) :
  - En monothérapie pour les maladies métastatiques ± associées désormais à une chimiothérapie pour certains des patients ;
  - Combiné avec la radiothérapie pour les cancers localement évolués ;
  - En adjuvant d'une prostatectomie en cas de positivité des ganglions ou extension extra-capsulaire ou des vésicules séminales ;
- Dans une prise en charge différée :
  - en cas de ré-élévation du PSA en cas de récidive locale après traitement local
  - au décours d'une option de surveillance et traitement hormono-suppresseur lors de l'apparition d'une évolution significative de la maladie (watchful waiting).
- En intégrant là aussi les stratégies de traitement continu ou intermittent.

TABLEAU 6 : VOLUME GLOBAL DE PATIENTS RECEVANT UNE HORMONOTHERAPIE DE 1ERE GENERATION DÈS LE DIAGNOSTIC

Population **37641 hommes**		Age (ans)	50 et plus
		Effectif	37641
% de patients recevant une hormono-suppression			**32,5**
Total traitements et prise en charge dans les 6 premiers mois:			65,9
Hormonothérapie en monothérapie		**Hormonothérapie** (total)	32,5
		HTT en monothérapie	21,2
		Pulpectomie + orchidectomie	0,3
		Chimiothérapie associée	0,7
HTT en traitement combiné	**HTT et traitement chirurgical**	**Prostatectomie totale** (total)	26,2
		+ HTT adjuvante	1,2
		+ Radio-hormonoTT adjuvante	0,2
		Curage ganglionnaire (total)	17,2
		Curage isolé suivi d'une HTT	0,3
		HIFU	0,6
		Cryothérapie	0,0
	HTT et radiothérapie	**Curiethérapie** (total)	1,1
		Radiothérapie (total)	15,4
		Traitement combiné radio-hormonoTT	8,5
Surveillance et observation pendant les 6 premiers mois: (délai, surveillance active ou watchfull waiting ?)			34,1

Les associations entre plusieurs traitements sont considérées comme sans aucun des autres traitements étudiés.

Une étude observationnelle, conduite entre octobre 2006 et mars 2007 chez 208 urologues et radiothérapeutes, suggère que l'hormonothérapie est prescrite en monothérapie chez 47,7% des patients (n= 566) (de la Taille, 2009). Elle était adjuvante ou néoadjuvante à une radiothérapie chez 29,5% (n= 350) et 13,5% (n= 160) des malades, et était adjuvante à la chirurgie chez 7,5% d'entre eux (n= 89). Les autres traitements associés sont les

bisphosphonates, une chirurgie ou une chimiothérapie par taxanes. Des anti-androgènes étaient associés aux analogues de GnRH dans 74,8% des cas (n= 888). Le blocage androgénique complet était alors majoritairement de courte durée chez 61,8% (n= 549) des patients concernés, contre 37,8% (n= 336) pour lesquels le BAC était à visée longue (de la Taille, 2009).

1.5 Enjeux / Justification du projet

Ce travail est justifié par la constatation d'une disparité des pratiques évaluées tant sur la prescription des traitements hormono-suppresseurs que les modalités du suivi des patients sous hormono-suppression (osseux, cardiologique, psychologique, sexuel), ou la définition des critères d'inefficacité des traitements.

En effet, des effets indésirables (EI) sont engendrés par la suppression hormonale nécessitant des prises en charge parfois lourdes. Ces effets secondaires de la suppression hormonale sont observés sur plusieurs niveaux en particulier sur le plan physique, psychique, métabolique, sexuel ... Ces EI ainsi que leurs traitements impactent de manière non négligeable la qualité de vie de ces patients et sont pris en charge de manière hétérogène engendrant des inégalités dans la prise en charge.

Ainsi, la prise en charge des patients sous hormonothérapie de première ligne (analogues ou antagonistes LH-RH, anti-androgènes) parfois associée à une chimiothérapie et de deuxième ligne (acétate d'abiratérone, enzalutamide), justifie une harmonisation du parcours de soins de ces patients, tant sur le plan des examens préalables et de contrôle à pratiquer, que sur la complémentarité qui doit être mise en place entre médecins spécialistes et généralistes, les soignants et personnels intervenant dans la prise en charge au sens large des patients atteints de cancer et de leurs proches. Le rôle du patient doit par ailleurs être redéfini en tant qu'acteur « éduqué » de sa prise en charge. A cet effet, ce rapport sera complété par un autre travail sur les « actions d'éducation thérapeutique » chez ces patients.

De plus, la pratique et les recommandations évoluent et de plus en plus de patients vont recevoir l'association de plus d'une chimiothérapie à l'hormono-suppression pour la prise en charge des cancers de la prostate métastatique hormono-naïfs. Il est important de mesurer l'effet que pourrait avoir cette nouvelle attitude.

Le parcours de soins concerne la prise en charge globale de l'individu : prévention, dépistage, diagnostic, traitement, suivi, gestion des effets secondaires et co-morbidités, prévention tertiaire (effets indésirables précoces et tardifs), coût des pratiques, reste-à-charge pour le patient, et dimension familiale et sociale. Il s'agit d'un schéma coordonné (respect des délais et conduite des soins dans des structures adaptées, selon les bonnes pratiques), imposant une collaboration entre les acteurs (médecins généralistes et spécialistes, médecins et soignants, médecine de ville et hôpital, actes externes et hospitalisation, ...) et intégrant l'implication du patient et son accès à l'éducation thérapeutique.

Aujourd'hui, la question se pose de mieux définir, structurer et diffuser l'éducation thérapeutique des patients sous hormono-suppression en prenant en compte la nécessaire personnalisation des prises en charge et favorisant la participation et l'implication effective du patient et de son entourage dans sa prise en charge. Il a été ainsi jugé pertinent de développer

pour les patients un outil qui leur permettra de mieux vivre dans cette maladie chronique des effets secondaires des traitements proposés.

L'éducation thérapeutique est une des formes déterminantes de la Santé (hygiène, mode de vie, éducation, milieu professionnel et environnement, repérage d'évènements intercurrents). Elle s'inscrit dans une prise en charge complète du patient. Elle contribue à l'autonomie du patient, facilite son adhésion au traitement et permet l'amélioration de sa qualité de vie. Il s'agit d'une action coordonnée des auteurs de la prévention, du sanitaire, du médico-social et du social.

Pour le patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique, l'éducation thérapeutique lui donne les compétences nécessaires pour :

- identifier son niveau de risque de développer un EI après suppression hormonale ;
- prévenir la survenue de ces EI (hygiène de vie, ….) ;
- anticiper la survenue de ces EI (examens, fréquence, …) ;
- prendre en charge ces EI de manière médicamenteuse ou non médicamenteuse.

1.6 Délimitation du thème

1.6.1 Objectifs du rapport

Ce rapport concerne tout patient adulte atteint d'un cancer de la prostate sous hormono-suppression. L'effet des nouvelles prises en charge, associant la chimiothérapie à l'hormono-suppression dans le traitement du cancer métastatique hormono-naïf, sera pris en compte. Un travail complémentaire est en cours concernant la prise en charge médicamenteuse du cancer métastatique de la prostate résistant à la castration (CPRC). Ce rapport vise à :
dresser un état des connaissances sur (cf.
Les objectifs secondaires issus de la rédaction de ce rapport porteront sur :

- l'actualisation des données relatives au dénombrement des traitements hormono-suppresseurs selon les différentes situations de prise en charge du cancer de la prostate (cf. Figure 3) ;
- la possibilité d'une analyse, à partir des données du SNIIRAM via la CNAMTS et ObservaPUr, des flux, des indications, des séquences de prise en charge, des durées de prescription, des bilans réalisés dans le suivi, des modifications de prise en charge thérapeutique, des interruptions, du bilan lors d'une suspicion de récidive, du passage en CPRC, du traitement induit,…)

Les données de l'Assurance maladie permettent relativement aisément de dénombrer les prescriptions de traitement hormono-suppresseur. Ces traitements sont chez l'homme quasi exclusivement prescrits à des patients atteints d'un cancer de la prostate.

- Figure 4) :
    - le parcours des soins de ces patients : prévention des EI (prévention tertiaire), détection de ces EI, prise en charge médicamenteuse ou non médicamenteuse des EI, suivi et gestion des co-morbidités, coût des pratiques, reste-à-charge pour le patient, et dimensions familiales et sociales,

- la collaboration entre les acteurs ;

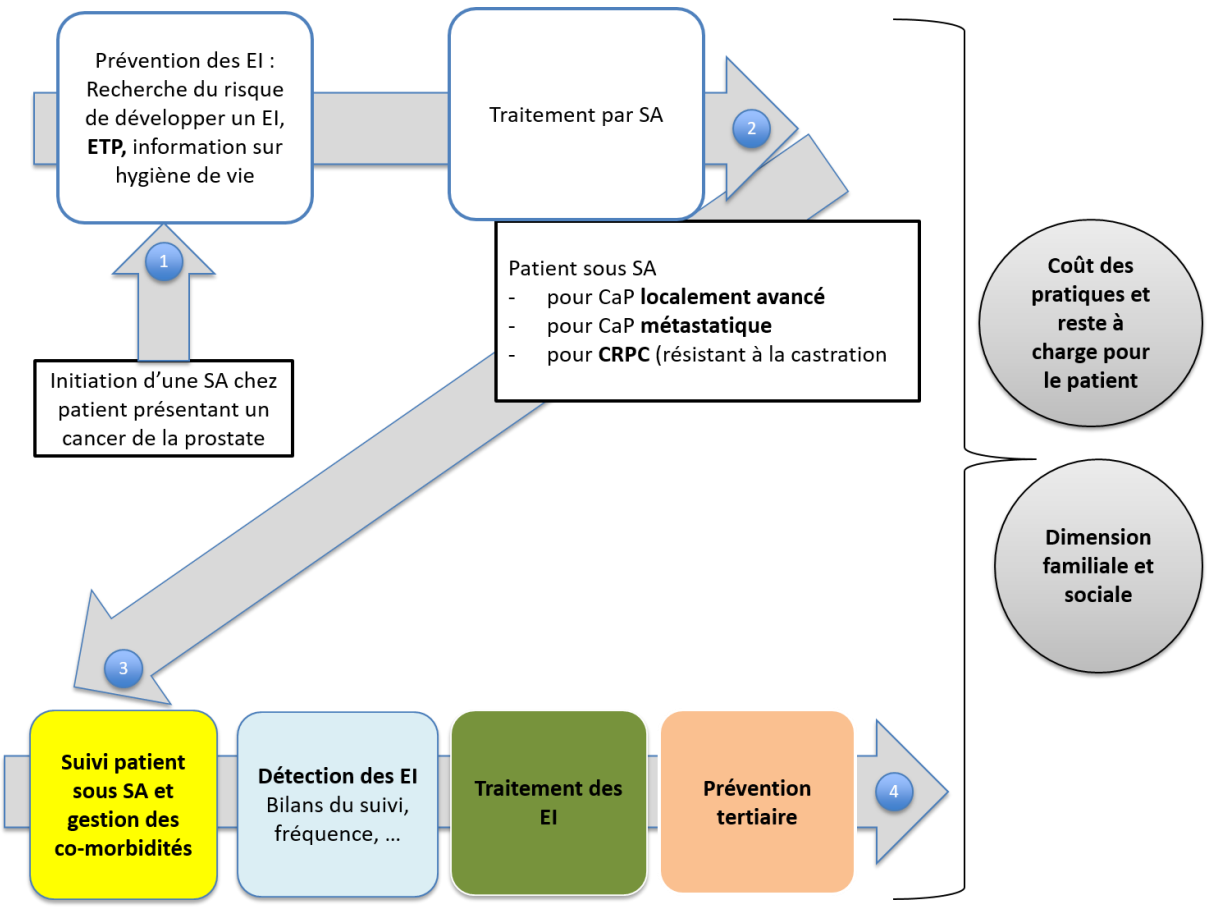
- développer pour les patients un outil portant sur l'éducation thérapeutique.

Les objectifs secondaires issus de la rédaction de ce rapport porteront sur :

- l'actualisation des données relatives au dénombrement des traitements hormono-suppresseurs selon les différentes situations de prise en charge du cancer de la prostate (cf. Figure 3) ;
- la possibilité d'une analyse, à partir des données du SNIIRAM via la CNAMTS et ObservaPUr, des flux, des indications, des séquences de prise en charge, des durées de prescription, des bilans réalisés dans le suivi, des modifications de prise en charge thérapeutique, des interruptions, du bilan lors d'une suspicion de récidive, du passage en CPRC, du traitement induit,…)

Les données de l'Assurance maladie permettent relativement aisément de dénombrer les prescriptions de traitement hormono-suppresseur. Ces traitements sont chez l'homme quasi exclusivement prescrits à des patients atteints d'un cancer de la prostate.

FIGURE 4. PARCOURS DE SOIN RELATIF A LA PRISE EN CHARGE DES EI DES HORMONO-SUPPRESSIONS EN FONCTION DE L'ETAT EVOLUTIF DU CANCER DE LA PROSTATE



Ce guide ne prétend pas envisager tous les cas particuliers notamment toutes les co-morbidités d'une population relativement âgée telle que celle des patients atteints d'un cancer

de la prostate métastatique, mais principalement ceux qui peuvent interférer avec la prescription de l'hormono-suppression.

1.6.2 Questions retenues

Plusieurs éléments ont justifié le choix de ces questions :

- l'évolution des connaissances sur ces traitements et sur leur impact dans la pratique clinique ;
- les disparités qui pourraient émerger dans la pratique clinique et entraîner une éventuelle inégalité dans la pratique des soins ;
- l'absence de ce type d'évaluation au plan national.

PICO :

- Population :
  - tout patient avant, pendant ou après traitement par hormono-suppression pour cancer de la prostate, quel que soit le stade de la maladie
  - en isolant la situation des patients traités par hormono-suppression pour cancer de la prostate métastatique et celle des patients avec des EI générés par les traitements locorégionaux
- Intervention ou dimension : traitements médicamenteux ou chirurgicaux, Education thérapeutique, examens, facteurs de risque, …
- Outcomes : Qualité de vie, mortalité (focus facteurs morbidité surajoutés), anxiété, stress, acceptation, dynamique ETP, observance, compréhension

Questions identifiées :

Les principales questions qui ont été retenues ont porté sur l'impact de l'hormono-suppression sur :

- le cardio-métabolisme ;
- les fonctions ostéo-musculaires ;
- les fonctions supérieures, thymie, fatigue ;
- la gynécomastie et les bouffées de chaleur ;
- la fonction sexuelle ;
- la prise en charge gériatrique

Le bilan pré-thérapeutique, la surveillance et la prévention de ces effets indésirables ont été discutés.

D'autres questions ont porté sur :

- l'impact de l'hormono-suppression sur la qualité de vie ;
- l'impact sur la qualité de vie de l'adjonction à l'hormono-suppression d'une chimiothérapie, voire d'une radiothérapie tout en prenant en compte les suites chirurgicales ;
- la comparaison de la toxicité et de la qualité de vie en fonction des protocoles (intermittent vs continu, 6 mois vs plus long terme : 18 mois à 3 ans) ;
- la prévention de la survenue d'une complication potentielle en fonction du profil du patient et le rôle d'une activité physique et de la nutrition.

Pour chacun de ces effets indésirables, les particularités des populations sont identifiées afin de définir le choix thérapeutique adapté ainsi que la durée du traitement, les associations thérapeutiques et les conseils hygiéno-diététiques :

- patients âgés,
- cancer localisé, localement avancé, métastatiques ou CPRC,
- traitement avec ou sans chimiothérapie, …
- sujet symptomatique (douleur, si elle est mesurée, co-morbidités, …)
- facteurs de risque de survenue de complications.

Les questions auxquelles les données de la littérature ne permettent pas de répondre font l'objet d'une discussion permettant d'identifier les axes de recherche potentiels. Les équipes de recherche à solliciter peuvent être identifiées via le travail de l'ICFuro avec la société La Mètis[4]. Les bases de données clinico-biologiques peuvent être exploitées à cet effet (ObservaPur).

Au total, l'objectif de ce travail est de proposer pour un patient avec un cancer de la prostate principaux éléments de prévention et de prise en charge des effets secondaires de l'hormono-suppression qui alimenteront le Programme Personnalisé de Soins (PPS) type « cancer de la prostate sous hormono-suppression »

D'après l'Institut national du cancer[5], le PPS comporte une description du traitement particulier proposé à chaque patient. Ce programme est élaboré au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, puis proposé au patient lors d'une consultation spécifique dans le cadre du dispositif d'annonce. A l'issue de cette consultation, le médecin remet au patient un document, le programme personnalisé de soins, parfois abrégé en PPS, qui indique le ou les traitements à réaliser, leur durée, le lieu et les dates prévisibles auxquelles ils doivent se dérouler. Le programme personnalisé de soins est adapté ou interrompu en fonction de la réaction du patient aux traitements ou de leur efficacité, et de l'évolution de la maladie.

1.6.3 Questions non retenues

Les questions qui ne sont pas à traiter dans le cadre de cette expertise sont les suivantes :

- Quelles sont les modalités de l'HT (protocoles en termes d'efficacité) chez les patients avec un cancer de la prostate métastatique ?
- Quelles sont les données médico-économiques ?

Ce guide a pour objectif de définir un parcours de soins ; il n'a pas pour vocation d'élaborer des recommandations de bonnes pratiques. Il devra permettre :

- une gestion plus coordonnée de la prise en charge avec une approche prospective ;
- l'identification des points critiques du parcours de soins et l'harmonisation des pratiques en regard ;
- l'implication de la personne malade, voire de son entourage, notamment par l'éducation thérapeutique.

[4] http://lametis-dev.azurewebsites.net/app/
[5] http://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/programme-personnalise-de-soins

1.6.4 Professionnels cibles

Les documents produits par ce projet s'adresseront à tous médecins intervenant dans la prise en charge du cancer de la prostate notamment les urologues et les oncologues ainsi qu'aux soignants, aidants et paramédicaux (nutrition, psycho, rééducation physique).

Les « médecins spécialistes en médecine générale » sont aussi identifiés comme cible de cette revue de la littérature.

En prenant en compte la prévention et la gestion des complications dans les indications de pratiques mais aussi une éducation thérapeutique ciblée, ce travail devra permettre à l'ensemble des acteurs de proposer une prise en charge ciblée des hommes atteints d'un cancer de la prostate candidats à une suppression hormonale. Il devra aussi apporter des arguments permettant de limiter certains recours aux traitements curatifs des complications dans le but d'éviter leurs éventuels effets indésirables qui pourraient en résulter, et ainsi d'améliorer la qualité des soins du cancer de la prostate et le service médical rendu aux patients.

1.6.5 Population cible

Les patients concernés sont l'ensemble des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate, métastatiques ou non, candidats à un traitement par suppression hormonale dont le dossier doit faire l'objet d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) d'onco-urologie pour déterminer s'ils sont susceptibles de bénéficier d'une telle prise en charge et si les complications potentielles attendues peuvent être évitées ou réduites.

2 Méthode de mise en œuvre

Ce rapport s'appuie sur la méthode de la HAS, éditée en avril 2012 (HAS, 2012). Son élaboration repose sur une analyse de la littérature et fait appel à un groupe de travail et un groupe de lecture. Le rapport est donc établi sur la base :

- d'une recherche systématique des preuves ; les études sont classées par question HTA[6] ;
- d'une analyse des données de la littérature
- de l'avis argumenté du groupe de travail.

Ce guide est accompagné :

- d'une synthèse des points critiques du parcours qui comporte également les principales figures et tableaux de la stratégie thérapeutique et du suivi ;
- d'un schéma du parcours du patient identifiant les professionnels concernés aux différentes étapes de la prise en charge.

2.1 Etapes et calendrier prévisionnel

Ce calendrier sera adapté en fonction du volume de la littérature qui sera retenue par la stratégie bibliographique et de la disponibilité des membres du groupe de travail. Les réunions du groupe de travail sont prévues à la Maison de l'Urologie (MUR) – 11 rue Viète – Paris XVIIème.

TABLE 1. ETAPES ET CALENDRIER DU PROJET

Etapes	Livrables	Dates
Identification du besoin et initiation du projet	note de cadrage	Juin 2016
1ère réunion du groupe de pilotage (ou chef de projet + 2 coordonnateurs)	note de cadrage validée	Août 2016
Recherche et sélection bibliographiques	Corpus documentaire	Août 2016
Constitution de l'expertise - Analyse des DPI	Groupe de travail pluridisciplinaire	Août 2016
1ère réunion du groupe de travail	Validation de la méthode de travail, des questions cliniques, du plan de l'argumentaire, de la stratégie bibliographique, du calendrier du projet ; communication sur le rôle des participants	**22 septembre 2016 (9h30-13h)**
Construction de l'argumentaire	1ère version de l'analyse des données	Novembre 2016 – Janvier 2017

[6] Health Technology Assessment

2ème réunion du groupe de travail	Validation de l'argumentaire et rédaction des conclusions	Janvier 2017
3ème réunion du groupe de travail		Juin 2017
4ème réunion du groupe de travail		Octobre 2017
Relecture nationale		Mars – Avril 2018
5ème réunion du groupe de travail	Commentaires colligés	Mai 2018
Publication – Diffusion	Articles	2nd trimestre 2018

2.2 Stratégie bibliographique

La recherche documentaire porte sur :

- les recommandations de bonnes pratiques publiées sur les sites internet depuis moins de 5 ans ou de moins de 10 ans si un thème n'est pas traité dans les recommandations les plus récentes :
  - recommandations des principales agences d'évaluation, notamment Haute Autorité de Santé (HAS), Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM), National Institute for Clinical Excellence (NICE), etc.,
  - recommandations des sociétés savantes, en particulier françaises, européennes et nord-américaines ;
  - recommandations des organisations professionnelles.

  Les recommandations sont sélectionnées si elles comportent :
  - une description précise de la méthode utilisée pour leur élaboration ;
  - une recherche documentaire ;
  - une analyse critique de la littérature ;
  - une gradation des recommandations suivant les niveaux de preuve, explicitée et valide ;
  - la description des liens d'intérêts des auteurs.
- Les publications portant sur (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :
  - l'analyse des pratiques et de l'organisation des soins en France ; recherche effectuée dans la base de données BDSP (Banque de données en santé publique) ;
  - sur les effets indésirables de l'hormono-suppression dans le cancer de la prostate ; recherche, dans la base de données Medline à partir des mots clés : « prostate cancer », « hormonotherapy OR hormone deprivation) », « adverse effects OR quality of life » ;
  - sur les mesures d'accompagnement, de prévention ou les mesures correctrices.

Les revues générales, les éditoriaux et les communications à des congrès ne sont pas recherchés, ni retenus. Les membres du groupe de travail ont complété le corpus documentaire par les études qui n'étaient pas indexées sur Medline® à la date de la conduite de la recherche bibliographique qui ont été jugées d'intérêt.

2.3 Construction de l'argumentaire

Les études sont classées par question HTA. Le rapport sera établi sur la base :

- d'une recherche systématique des preuves
- d'une analyse des données de la littérature
- de l'avis argumenté du groupe de travail.

2.4 Organisation de l'expertise

Groupe de travail

Le travail est réalisé de façon multidisciplinaire dans le cadre du champ d'activité de l'axe 5 de l'ICFuro : « Sciences humaines et sociales, qualité de vie avant, pendant et après le diagnostic d'un cancer » et dans celui de l'axe 4 de l'ICFuro « Médicaments et séquences thérapeutiques ». Il fait également appel à quelques analyses relevant de l'axe 2 de l'ICFuro « Épidémiologie intégrative et interventionnelle ».

Ce groupe de travail comprend principalement des représentants de l'Association Française d'Urologie (AFU), du Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-génitales (GETUG), de la Société Française de Psycho-Oncologie (SFPO), des spécialistes cardiologues, rhumatologues, onco-gériatres, ainsi que des membres français ou francophones représentants des partenaires de l'ICFuro (AIUS, SFGG/SoFOG, SFPC, SFPO, SFRO, …).

Les membres du groupe de travail sont recrutés sur propositions de chaque société savante partenaire de l'ICFuro. Sont pris en compte la connaissance de la pratique urologique et des autres pratiques en lien avec la thématique, la capacité à juger de la pertinence clinique des études publiées, l'équilibre des modes d'exercice (libéral, public, universitaire ou non) et la répartition géographique.

Des représentants de patients (Ligue et ANAMACaP) et des représentants d'agences publiques (INCa, HAS, …) sont associés.

Dispositif de prévention des conflits d'intérêt

Les membres de chacun des groupes devront donner leur accord pour participer à ce travail et fournir leur déclaration publique d'intérêts (DPI) selon le formulaire de l'INCa ou de la FSM[7]. Les DPI sont analysées par le comité d'Ethique de l'AFU. Elles sont disponibles au secrétariat de la Délégation Générale de l'AFU.

Les compétences avérées seront retenues en priorité. Les situations à risque de conflits d'intérêts feront l'objet d'une analyse contextuelle confrontant les liens d'intérêts au sujet et à la portée de l'expertise. Des experts ayant un risque de conflit majeur sur une seule des questions de l'expertise pourront être sélectionnés pour apporter leur expertise sur les autres questions. Ils seront alors exclus des débats et de la formulation des recommandations et de l'intégration des commentaires issus de la relecture nationale pour la question d'intérêt.

[7] Fédération des Spécialités Médicales : http://www.specialitesmedicales.org/666_p_33997/declaration-d-interets-de-la-fsm.html

Rôle des membres du groupe de pilotage et du groupe de travail dans le projet

Acteurs	Missions
Coordonnateurs	• Mettre en place la convention de partenariat entre les 4 sociétés savantes promotrices • Proposer des membres pour le groupe de travail • Définir le projet (cadrage) • Coordonner le projet et assurer son bon déroulement • Assurer la cohérence scientifique du projet • Animer le groupe de travail et assurer sa cohésion • Organiser et gérer les réunions de travail • Réaliser la recherche bibliographique • Effectuer la sélection bibliographique • Effectuer l'analyse critique et l'extraction des données • Rédiger les différents documents de travail • Valider la version finale du document avant publication • Gérer et contrôler les épreuves avant publication • Animer la diffusion nationale • Participer en tant qu'expert au groupe de travail (voir ci-dessous)
Groupe de travail	• Participer aux réunions prévues • Emettre un avis critique sur la sélection bibliographique (sur proposition du groupe de pilotage) • Compléter la bibliographie le cas échéant • Emettre un avis critique sur la synthèse de la littérature (sur proposition du groupe de pilotage) • Proposer des conclusions adaptées aux données analysées • Participer à la construction du plan de communication

Financement des acteurs

Ce projet sera financé par l'AFU pour l'ICFuro. Les experts seront pris en charge par leurs sociétés savantes respectives pour leur frais de déplacement et d'hébergement.

L'AFU mettra à disposition des experts pour les réunions ses salles de travail de la Maison de l'Urologie, 11 rue Viète, Paris 17ème.

Relecture nationale

L'étape de la relecture nationale doit permettre de :

- recueillir les avis d'experts potentiellement divergents pour s'assurer de la qualité du document ;
- anticiper des éventuels freins à l'implémentation des recommandations.

Le document présentant les recommandations sera soumis pour avis auprès d'un groupe de professionnels représentatif des spécialités médicales et paramédicales impliquées dans la prise en charge du cancer de la prostate métastatique, des modes d'exercice (public, libéral, ESPIC) et des répartitions géographiques. Ces professionnels seront identifiés avec l'appui des sociétés savantes impliquées dans le projet et des 25 réseaux régionaux de cancérologie. L'ensemble des commentaires colligés sera revu avec les membres du groupe de travail ; ces commentaires permettront la finalisation du document avant sa validation finale puis diffusion.

Plusieurs représentants des sociétés savantes ou groupes coopérateurs sollicités pour la réalisation de ce projet dans le cadre de l'ICFuro seront impliqués

3 Productions prévues et outils d'implémentation et mesure d'impact envisagés

3.1 Productions prévues

- Note de cadrage : elle sera diffusée aux tutelles et agences de santé qui pourront si elles le souhaitent participer au travail proposé
- Argumentaire scientifique
- Synthèse (4 pages)
- Articles dans des revues à comité de lecture

3.2 Outils d'implémentation

- Documents destinés aux patients
- Documents destinés aux médecins
- Listes de critères d'évaluation des pratiques, indicateurs, outils d'implémentation, enquêtes de pratique
- Articles dans des revues françaises ;

Une version « grand public » de ces recommandations sera éditée ; ex : fiche d'information destinée aux patients et aux médecins traitants ;

- Avis d'experts destiné à la HAS ou à l'INCa ;
- Items relatifs à une enquête d'analyse des pratiques / question.
- Outil informatique à l'attention des patients (application tablette ?)

3.3 Communication et diffusion

Ces conclusions seront :

- présentées lors du congrès français d'urologie en novembre, aux urologues, …
- publiées dans :
  - le Bulletin du cancer,
  - Progrès en Urologie,

- …

- diffusées vers les tutelles et instances nationales et régionales.

Les documents seront accessibles sur le site de l'AFU (www-urofrance.org) et sur celui des autres des sociétés savantes partenaires, permettant non seulement un accès aux urologues, médecins nucléaires et oncologues, mais aussi aux autres spécialités médicales dont la médecine générale ainsi qu'au grand public.

Une actualité avec un renvoi vers le lien de l'AFU sera ajoutée au niveau des sites internet de chacune des sociétés savantes impliquées dans le projet.

4 Annexes

4.1 Annexe 1. Groupe de pilotage et groupe de travail

1- Groupe de pilotage

Gestion de projet
Diana Kassab-Chahmi, Méthodologiste - chef de projet, AFU/ICFuro, Paris
Coordination scientifique
Jean-Luc Descotes, urologue, AFU, CHU, Grenoble
Nadine Houédé, oncologue médicale, ICFuro, CHU, Nîmes
Xavier Rébillard, urologue, AFU, Clinique BeauSoleil, Montpellier
Chargés de projet
Jean-Baptiste Beauval, urologue, Toulouse
Guillaume Ploussard, urologue, Toulouse

2- Groupe de travail

Philippe Beuzeboc, oncologue médical, GETUG, Institut Curie, Paris
Pierre Bondil, urologue-sexologue, AFSOS/AIIUS, CH Chambéry
Cyrille Confavreux, rhumatologue, SFR, Lyon
Florian Corréard, Pharmacien, SFPC, PUI Timone, Marseille
Tristan Cudennec, oncogériatre, SoFOG/SFGG, Boulogne-Billancourt
Gwenaëlle Gravis, oncologue médicale, GETUG, Institut Paoli Calmettes, Marseille
Christophe Hennequin, radiothérapeute, SFRO, Hôpital Saint Louis, Paris
Florence Joly, oncologue médicale, GETUG, Caen
Cédric Lemogne, psychiatre, SFPO, Paris
Franck Paganelli, cardiologue, SFC, Marseille
Françoise Picard, IDE, AFIIU, Paris
François Rozet, urologue, responsable du comité de cancérologie « Prostate » - AFU, Institut Mutualiste Montsouris (IMM), Paris
Lucie-Marie Scailteux, Assistante Hospitalo-Universitaire, CHU Rennes
Guy Volk, représentant des patients, ANAMACaP, Sarrebourg

3- Groupe de lecture

A compléter
Laurence Albigès, oncologue médicale, responsable axe 4 ICFuro, GETUG, Paris
Philippe Bergerot, La Ligue contre le cancer, Paris
Nicolas Mottet, urologue, Saint-Etienne
Raphaële Renard-Penna, radiologue, SFR/SIGU, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris
Stéphane Supiot, radiothérapeute, SFRO, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Nantes
Bertrand Tombal, urologue, SBU, Bruxelles
Sébastien Vincendeau, urologue, AFU, CHU, Rennes

Références bibliographiques

1. Albertsen, P. C., Klotz, L., Tombal, B., Grady, J., Olesen, T. K., & Nilsson, J. (2014). Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol, 65*(3), 565-573. doi:10.1016/j.eururo.2013.10.032

2. de la Taille, A. (2009). [Circumstances of prescription of hormone therapy for patients with prostate cancer]. *Prog Urol, 19*(5), 313-320. doi:10.1016/j.purol.2009.01.009

3. Fizazi, K., Tran, N., Fein, L., Matsubara, N., Rodriguez-Antolin, A., Alekseev, B. Y., . . . Investigators, L. (2017). Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1704174

4. Grosclaude, P., Belot, A., Daubisse Marliac, L., Remontet, L., Leone, N., Bossard, N., . . . reseau, F. (2015). [Prostate cancer incidence and mortality trends in France from 1980 to 2011]. *Prog Urol, 25*(9), 536-542. doi:10.1016/j.purol.2015.04.011

5. Grosclaude, P., Remontet, L., Daubisse Marliac, L., Velten, M., Uhry, Z., Leone, N., & et le réseau, F. (2016). LE CANCER DE LA PROSTATE : INCIDENCE, SURVIE ET MORTALITÉ EN FRANCE. *Cancer de la prostate : actualité épidémiologique en France, BEH 39-40*, 693-699.

6. HAS. (2012). GUIDE MÉTHODOLOGIQUE - Élaboration du guide et des outils parcours de soins pour une maladie chronique. *http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/methode_parcours_de_soins_web.pdf*.

7. Institut national du cancer, I. (2014). Implication des urologues en cancérologie. *http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Implication-des-urologues-en-cancerologie*.

8. Institut national du cancer, I. (2016). Evolution de l'incidence et de la mortalité nationales par localisation cancéreuse entre 1980 et 2012. *http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie/Incidence-mortalite-nationale/Estimations-2012-incidence-mortalite-tendances-1980-2012/Evolution-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-nationales-par-localisation-cancereuse-entre-1980-et-2012*.

9. INVs INCa Francim, e. a. (2010). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. *http://invs.santepubliquefrance.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf*.

10. James, N. D., de Bono, J. S., Spears, M. R., Clarke, N. W., Mason, M. D., Dearnaley, D. P., . . . Investigators, S. (2017). Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1702900

11. Jegu, J., Tretarre, B., Velten, M., Guizard, A.-V., Danzonb, A., Buemi, A., . . . Grosclaude, P. (2010). Prostate cancer management and factors associated with radical prostatectomy in France in 2001. *Progrès en Urologie, 20*(1), 56-64.

12. Rébillard, X., Grosclaud, P., Leone, N., Velten, M., Coureau, G., Villers, A., . . . CCAFU, e. l. m. d. (2013). Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer urologique en France en 2012 - Incidence and Mortality of urological cancers in 2012 in France. *Progrès en Urologie, Suppl. 2*, S11-S20.

13. Rozet, F., Hennequin, C., Beauval, J.-B., Beuzeboc, P., Cormier, L., Fromont, G., . . . Méjean, A. (2016). Recommandations en onco-urologie 2016-2018 du CCAFU : Cancer de la prostate CCAFU french national guidelines 2016-2018 on prostate cancer. *Progrès en Urologie, 27*(S1), S95–S143.

14. Scailteux, L. M., Vincendeau, S., Balusson, F., Leclercq, C., Happe, A., Le Nautout, B., . . . Oger, E. (2017). Androgen deprivation therapy and cardiovascular risk: No meaningful difference between GnRH antagonist and agonists-a nationwide population-based cohort study based on 2010-2013 French Health Insurance data. *Eur J Cancer, 77*, 99-108. doi:10.1016/j.ejca.2017.03.002

15. Tuppin, P., Leboucher, C., Dougé, M., Peyre-Lanquar, G., Gabach, P., Descotes, J.-L., & Rebillard, X. (2016). DÉPISTAGE INDIVIDUEL DU CANCER DE LA PROSTATE CHEZ LES HOMMES DE 40 ANS ET PLUS, FRANCE, 2009-2015. DONNÉES DU SYSTÈME NATIONAL D'INFORMATION INTER-RÉGIMES DE L'ASSURANCE MALADIE *Cancer de la prostate : actualité épidémiologique en France, 39-40*, 700-706.

16. Tuppin, P., Samson, S., Perrin, P., Ruffion, A., Millat, B., Weill, A., . . . Allemand, H. (2012). [Prostate-specific antigen use among men without prostate cancer in France (2008-2010)]. *Bull Cancer, 99*(5), 521-527. doi:10.1684/bdc.2012.1580

17. Weiner, A. B., Matulewicz, R. S., Eggener, S. E., & Schaeffer, E. M. (2016). Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). *Prostate Cancer Prostatic Dis, 19*(4), 395-397. doi:10.1038/pcan.2016.30