



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

01 mars 2006

**OMEXEL L.P. 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/30 (CIP 369 624-9)**

Laboratoires ASTELLAS PHARMA

tamsulosine (chlorhydrate de)

Liste I

Date de l'AMM : 08/08/2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

tamsulosine (chlorhydrate de)

1.2. Originalité

1.3. Indication

Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

1.4. Posologie

Un comprimé pelliculé à 0,4 mg par jour.

OMEXEL LP 0,4 mg peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Le comprimé pelliculé doit être avalé avec un verre d'eau sans être croqué ni mâché afin de ne pas interférer avec la libération prolongée du principe actif.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2005 :

G : système génito urinaire et hormones sexuelles

04 : médicaments urologiques

C : médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

A : alpha-bloquants

02 : tamsulosine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Les alpha-bloquants utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate

alfuzosine : URION, XATRAL 2,5mg, XATRAL LP 10mg.

tamsulosine: JOSIR LP, OMIX (gélules à microgranules LP)

térazosine : DYSALPHA, HYTRINE, et leurs génériques.

doxazosine : ZOAXAN LP

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Inhibiteurs de la 5 alpha réductase

Extraits de plantes : PERMIXON, TADENAN

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

- L'étude de phase III (617-CL-307)¹ qui a été conduite chez 2152 hommes atteints d'hypertrophie bénigne de la Prostate (HBP) sur une période de 12 semaines comprenait quatre bras :
 - OMEXEL LP 0,8 mg, une fois par jour (n=724)
 - tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP, une fois par jour (n=710),
 - OMEXEL LP 0,4mg, une fois par jour (n=361),
 - placebo (n=357).

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité :

- d'OMEXEL LP 0,8 mg une fois par jour par rapport à tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP une fois par jour,
- d'OMEXEL LP 0,4mg et tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP par rapport au placebo (n=357)

Aucune comparaison d'OMEXEL LP 0,4mg et tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP n'était prévue au protocole.

Méthodologie :

- étude randomisée, en double aveugle, multicentrique
- critères d'inclusion : hommes de plus de 45 ans présentant des symptômes obstructifs (incluant vidange incomplète de la vessie, intermittence du jet, diminution du flux urinaire) et/ou des symptômes irritatifs (incluant impériosités, pollakiurie) d'hypertrophie bénigne de la prostate et les caractéristiques suivantes : score international symptomatique de la prostate I-PSS ≥ 13 (moyenne 18-19) ; débit urinaire maximal compris entre 4 et 12 ml/s pour un volume uriné d'au moins 120 ml.
- critère principal d'efficacité : changement moyen du score international symptomatique de la prostate (I-PSS) à 12 semaines par rapport au score à l'inclusion. Ce score est basé sur la mesure de la fréquence de 7 symptômes de l'HBP sur une échelle de 0 à 5 pour un score total de 0 à 35.

Résultats : Changement moyen du score international symptomatique de la prostate (I-PSS) à 12 semaines

	OMEXEL LP 0,8mg (n=707)	OMEXEL LP 0,4mg (n=354)	Tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP (n=700)	Placebo (n=350)
Variation score I-PSS à 12 semaines (pourcentage de réduction par rapport à l'état initial)	8 points* (42,4%)	7,7 points** (41,7%)	8 points** (43,2%)	5,8 points (32%)

* non significatif par rapport à tamsulosine 0,4mg, gélules à microgranules LP

** p<0,001 par rapport au placebo

Le score I-PSS à l'inclusion était de 18,6 dans le groupe OMEXEL LP 0.8mg, 18,5 dans le groupe OMEXEL LP 0,4mg, 18,5 dans le groupe tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP et de 18,3 dans le groupe placebo.

1 Chapple et al. « Tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia (LUTS/BPH) ; efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study, European Urology Supplements 4 (2005), 33-44.

Après 12 semaines de traitement, la supériorité d'OMEXEL LP 0.8 mg par rapport à tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP n'a pas été démontrée. 71,2% des patients du groupe OMEXEL LP 0,4mg et 75,4% ($p < 0,01$ vs placebo) des patients du groupe tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP ($p < 0,001$ vs placebo) ont vu leur score I-PSS s'améliorer.

Conclusion : Chez les hommes souffrant d'HBP modérée, OMEXEL LP 0,4mg a montré une efficacité supérieure sur le score I-PSS par rapport au placebo et du même ordre de grandeur que celle de tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP.

- Une étude², randomisée en double-aveugle, a évalué l'impact d'OMEXEL LP 0,4mg ($n=61$) sur les réveils nocturnes par rapport au placebo ($n=56$) chez 117 hommes de plus de 45 ans présentant des symptômes obstructifs et/ou irritatifs d'HBP. Les résultats observés sur le critère principal de l'étude (durée moyenne de sommeil ininterrompu défini comme le temps entre l'endormissement et le premier réveil pour miction) ne sont pas statistiquement différents entre OMEXEL LP 0,4mg et le placebo (81 minutes vs 60 minutes, $p=0,198$).

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude de phase III (Chapple et al.), la fréquence des événements indésirables a été plus élevée sous OMEXEL LP 0,4mg que sous placebo en ce qui concerne les troubles de l'éjaculation et les effets dus à l'activité alpha-bloquante (notamment cardiovasculaire) sans que ces différences soient statistiquement significatives. La fréquence des effets indésirables a été similaire dans les groupes traités (11,1% dans le groupe OMEXEL LP 0,4mg vs 11,6% dans le groupe tamsulosine 0,4mg, gélules à microgranules LP).

Dans la seconde étude (Djavan et al.), les effets indésirables ont été observés chez 8,2% des patients sous OMEXEL LP 0,4mg et 12,5% des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les vertiges dans le groupe OMEXEL LP 0,4mg (3,3% vs 0%) et les rhinopharyngites dans le groupe placebo (3,6% vs 0%).

Par ailleurs, le laboratoire a déposé quatre autres études de tolérance (deux vs tamsulosine 0,4mg, gélules à microgranules LP et deux vs alfuzosine LP 10mg) ; celles-ci ayant été menées exclusivement chez les volontaires sains, elles ne seront pas prise en compte dans cet avis.

Enfin, selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : étourdissements, éjaculation anormale, hypotension orthostatique, palpitations, constipation, diarrhée, nausées, vomissement, asthénie, céphalées, rhinites, congestions nasales, rash, prurit, urticaire.

3.3. Conclusion

Les études fournies montrent que l'efficacité d'OMEXEL LP 0,4mg dans le traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate sont du même ordre de grandeur que ceux de la tamsulosine 0,4mg, gélules à microgranules LP (OMIX, JOSIR). Néanmoins, ces études ne permettent pas de mettre en avant une meilleure tolérance d'OMEXEL LP 0,4mg par rapport à la tamsulosine 0,4mg, gélules à microgranules LP. Aucune étude réalisée chez des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la Prostate et comparant OMEXEL LP 40 mg et l'alfuzosine LP 10 mg n'a été fournie.

2 Djavan B. et al., The impact of tamsulosin oral controlled absorption system (OCAS) on nocturia and quality of sleep : preliminary result of a pilot study, European Urology Supplements 4 (2005), 61-68.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'hypertrophie bénigne de la prostate non compliquée est une affection dont les symptômes peuvent retentir sur la qualité de vie des patients.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité dans cette indication est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

OMEXEL LP 0,4mg (gel matriciel) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la tamsulosine 0,4 mg, gélules à microgranules LP.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique³

Les hommes ayant une HBP non compliquée, avec des symptômes modérés qu'ils jugent acceptables (à condition qu'il n'y ait pas de retentissement sur la vessie, ni sur le haut appareil) ne doivent pas être traités.

La mise en route d'un traitement médical dépend essentiellement de la gêne causée par les symptômes et de l'impact sur la qualité de vie du patient. Le volume prostatique important, ne constitue pas à lui seul un critère de mise sous traitement.

Lorsqu'un traitement médicamenteux s'avère nécessaire, les alpha-bloquants, les inhibiteurs de la 5-alpha réductase ou les extraits de plantes peuvent être utilisés.

4.4. Population cible

La population cible d'OMEXEL LP 0,4mg est représentée par les hommes souffrant d'HBP dont la gêne fonctionnelle justifie un traitement médicamenteux.

- Environ 1,14 millions d'hommes de plus de 50 ans souffrent de HBP avec une gêne fonctionnelle modérée ou sévère.
- Parmi eux, un certain nombre bénéficient d'un traitement chirurgical ou d'une abstention thérapeutique avec surveillance, nombre pour lequel les données ne sont pas disponibles.

Selon ces considérations, la population pouvant bénéficier d'un traitement médicamenteux pour HBP pourrait atteindre un maximum de 1 million de personnes. Parmi eux, la part de ceux relevant d'un alpha-bloquant est difficile à estimer.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 35%

³ « Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hypertrophie bénigne de la prostate », ANAES, 2003.