



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 octobre 2015

SILODYX 4 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 374 907 5 7)

SILODYX 8 mg, gélule

B/30 (CIP : 34009 374 934 2 0)

Laboratoire ZAMBON FRANCE

DCI	silodosine
Code ATC (2015)	G04CA04 (alpha-bloquant utilisé dans l'hypertrophie bénigne de la prostate)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale : 29/01/2010 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles G04 : Médicaments urologiques G04C : Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate G04CA : Alpha-bloquants G04CA04 : Silodosine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 12/11/2010 par arrêté du 08/11/2010 (JO du 11/11/2010).

Dans son avis d'inscription du 19 mai 2010, la Commission a considéré que le service médical rendu de SILODYX était modéré dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte. »

03.2 Posologie

« La dose recommandée est d'une gélule de SILODYX 8 mg chaque jour. Chez les populations particulières, la dose recommandée est d'une gélule de SILODYX 4 mg chaque jour (voir ci-dessous).

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère ($\text{Clcr} \geq 50$ et ≤ 80 mL/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($\text{Clcr} \geq 30$ et < 50 mL/min) est de 4 mg une fois par jour, pouvant être portée à 8 mg une fois par jour au bout d'une semaine de traitement, selon la réponse spécifique du patient. L'utilisation du médicament chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($\text{Clcr} < 30$ mL/min) n'est pas recommandée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

En l'absence de données, l'utilisation chez l'insuffisant hépatique sévère n'est pas recommandée.

Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de SILODYX dans la population pédiatrique dans l'indication. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises depuis le précédent examen par la Commission en 2010, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité.

- Les résultats de **deux analyses groupées** des trois études de phase III (2 études américaines et 1 étude européenne, déjà analysées par la CT au moment de l'inscription). Une analyse évaluant l'efficacité de SILODYX chez 1494 patients (Novara, 2014)¹, l'autre ciblée sur l'amélioration de la nycturie (Eisenhardt, 2014)². Ces résultats confirment les résultats de ces études versus placebo déjà prises en compte par la Commission.
- Une étude européenne, non comparative, ayant inclus 1 036 patients (étude SiRE : **Silodosin in Real-life Evaluation study**, 2014)^{3,4}. Cette étude avait été incluse dans le PGR pour apporter des preuves additionnelles d'efficacité/tolérance en post-AMM dans la population cible. En février 2015, le paragraphe suivant a été ajouté en section 5.1 du RCP pour faire état des résultats de cette étude : « Dans un essai clinique de phase IV réalisé en Europe, 77,1 % de la cohorte de patients, dont le score total IPSS moyen était de 18,9 points à l'inclusion, étaient répondeurs à la silodosine (soit une amélioration du score IPSS d'au moins 25 % par rapport à l'inclusion). Environ la moitié de ces patients a rapporté une amélioration des symptômes les plus gênants décrits à l'inclusion (nycturie, fréquence des mictions, diminution du jet urinaire, urgenturie, goutte terminale et vidange incomplète), selon les données du questionnaire ICS (International Continence Society). » Mais la méthodologie de cette étude ne permet pas de tirer de conclusion sur la quantité d'effet de la silodosine en comparaison au placebo ou à un autre médicament indiqué dans le traitement symptomatique de l'HBP.
- Une étude, non comparative, conduite en France lors de la mise sur le marché de SILODYX évaluant l'évolution des symptômes et la satisfaction de 914 patients suivis par des urologues au cours de l'année 2011 (étude URODATA, Descazeaud, 2014)⁵. La méthodologie de cette étude ne permet pas de tirer de conclusion solide sur la quantité d'effet de la silodosine en l'absence de groupe contrôle.

Au total, ces données ne sont donc pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission. La silodosine est plus efficace qu'un placebo pour le traitement symptomatique de l'hypertrophie bénigne de la prostate.

¹ Novara G, Chapple CR, Montorsi F. A pooled analysis of individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male LUTS suggestive of benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2014;114(3):427-33.

² Eisenhardt A, Schneider T, Cruz F, Oelke M. Consistent and significant improvement of night-time voiding frequency (nocturia) with silodosin in men with LUTS suggestive of BPH: pooled analysis of three randomized, placebo-controlled, double-blind phase III studies. *World J Urol* 2014;32(5):1119-25.

³ « Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of LUTS in patients with benign prostatic hyperplasia: a European phase IV clinical study, EUDRACT 2011-000045-20 ».

⁴ Recordati S.p.A. Effectiveness and safety of silodosin in the treatment of LUTS in patients with BPH : a European phase IV clinical study (the Silodosin in Real-life Evaluation study). Clinical study report KMD 3213 IT-CL 0376 (EUDRACT No: 2011-000045-20), 21 March 2014.

⁵ Descazeaud A et al. Evolution des symptômes du bas appareil urinaire sous silodosine : facteurs influençant la satisfaction des patients. *Prog Urol* 2014;24:196-202.

04.2 Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance : données du PSUR couvrant la période du 31/01/2014 au 30/01/2015 et données cumulées depuis l'année 2010, la silodosine ayant été mise sur le marché européen le 14/06/2010 (en Allemagne).

L'exposition cumulée à la silodosine, basée sur les ventes, a été estimée à fin janvier 2015 à 1 241 040 patients-années pour les gélules à 8 mg et 208 455 pour les gélules à 4 mg, soit un total de 1 449 495 patients-années.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- troubles de l'éjaculation, éjaculation rétrograde ou absence d'éjaculation ;
- des cas d'hypotension et d'hypotension orthostatique ;
- sensations vertigineuses et céphalées ;
- malaise/fatigue ;
- diarrhées et nausées.

► Les données de tolérance provenant des deux nouvelles études sont les suivantes :

Etude observationnelle européenne (étude SiRE post-AMM)

Des effets indésirables ont été rapportés chez 26,8% des 1 036 patients.

Les plus fréquents ($\geq 1\%$) ont été :

- troubles de l'éjaculation : 17,9%
- dysfonction érectile : 1,5%
- diarrhée : 1,3%
- sensation vertigineuse : 1,9%.

Les EI ont été jugés graves chez 32 patients (3,1%), dont 2 décès non imputables au traitement.

Cinq autres effets graves potentiellement imputables au traitement ont été rapportés :

- 1 cas (attendu) de sensation vertigineuse ;
- 4 cas inattendus : syncope et perte auditive aiguë, ischémie cérébrale, tachycardie, accident ischémique transitoire, en relevant que les maladies/traitements concomitants pouvaient aussi être en cause.

Le traitement a été interrompu chez 7,4% des patients, notamment pour troubles de l'éjaculation (2,4%), sensations vertigineuses (0,6%), ou hypotension (0,3%).

Etude observationnelle française (URODATA)

Des effets indésirables (EI) ont été rapportés chez 21,2% des 914 patients, les plus fréquents ($\geq 1\%$) ayant été :

- troubles de l'éjaculation (rétrograde, trouble ou défaillance) : 17,2%
- sensations vertigineuses : 1,2%
- dysfonction érectile : 1%.

Le traitement a été arrêté en raison de troubles de l'éjaculation chez 7,1% des patients.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées.

Les effets indésirables suivants observés en post-AMM ont été ajoutés à la section 4.8 du RCP :

Peu fréquent :

- Tachycardie
- Hypotension
- Rash cutané, prurit, urticaire et éruption d'origine médicamenteuse
- Tests de la fonction hépatique anormaux.

Rare :

- Palpitations.
- Perte de conscience.

Très rare :

- Réactions de type allergique, y compris gonflement facial, langue gonflée et œdème pharyngé.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités à base de silodosine. Les effets indésirables les plus fréquents sont les troubles de l'éjaculation, qui peuvent affecter temporairement la fertilité masculine. Ces troubles sont réversibles en quelques jours après l'arrêt du traitement. Le risque d'hypotension orthostatique sous silodosine apparaît faible. Selon le RCP, « L'incidence de l'hypotension orthostatique liée à la silodosine est très faible. Cependant, une baisse de la pression artérielle peut survenir chez certains patients et, dans de rares cas, entraîner une syncope. » Par ailleurs, « des cas de syndrome de l'iris hypotonique peropératoire ont été signalés lors d'interventions chirurgicales de la cataracte chez certains patients suivant ou ayant précédemment suivi un traitement par α 1-bloquants. »

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), SILODYX a fait l'objet de 175 210 prescriptions (127 196 prescriptions de SILODYX 8 mg et 48 014 prescriptions de SILODYX 4 mg).

SILODYX est majoritairement prescrit dans les hyperplasies de la prostate (74% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'hypertrophie bénigne de la prostate et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte. Depuis la dernière évaluation par la Commission (avis du 19/05/2010), la place de SILODYX dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Les recommandations du Comité des Troubles Mictionnels de l'Homme de l'association française d'urologie publiées en 2007⁶ ont été mises à jour fin 2012⁷. Pour la prise en charge médicamenteuse, il est recommandé qu'en l'absence de gêne et de complication, une surveillance annuelle soit effectuée. Le traitement médical repose sur la phytothérapie, les alpha-bloquants et les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase, les deux derniers pouvant être associés. »

⁶ Desgrandchamps F. et al. Comité des troubles mictionnels de l'homme de l'Association française d'urologie. Prise en charge médicale de l'hypertrophie bénigne de la prostate non compliquée. Presse Med 2007;36:475-80.

⁷ Descazeaud A. et al. Bilan initial, suivi et traitement des troubles mictionnels en rapport avec hyperplasie bénigne de prostate : recommandations du CTMH de l'AFU. Prog Urol 2012; 22:977-88.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 19 mai 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

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

Les spécialités SILODYX 4 mg et 8 mg, gélules sont des médicaments à visée symptomatique des troubles fonctionnels de l'HBP.

Le rapport efficacité/effets indésirables de la silodosine dans cette indication reste modeste.

Il s'agit de médicaments de 1^{ère} intention dans le traitement des symptômes modérés à graves de l'HBP.

Il existe des alternatives médicamenteuses (autre alpha-bloquant, inhibiteur de la 5-alpha testostérone réductase en seconde intention) et non médicamenteuses (chirurgie).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SILODYX 4 mg et 8 mg, gélules reste modéré dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %.**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.