



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 juin 2017

tamsulosine (chlorhydrate)

JOSIR LP 0,4 mg, microgranules à libération prolongée en gélule

B/30 (CIP : 34009 339 982 4 0)

MECIR LP 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 369 625 5 2)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

Code ATC	G04CA02 (médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, alpha-bloquant)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la prostate. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Dates initiales (procédure nationale) : <ul style="list-style-type: none">- JOSIR LP 0,4 mg, microgranules à libération prolongée en gélule : 20/12/1995.- MECIR LP 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée : 26/08/2005. Rectificatif d'AMM du 19/12/2014
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2016 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G04 Médicaments urologiques G04C Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate G04CA Alpha-bloquants G04CA02 tamsulosine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 21/09/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 18/07/2012, la Commission a considéré que le SMR de JOSIR LP et de MECIR LP restait modéré dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées :

- Une étude comparative, randomisée, a comparé l'efficacité et les effets indésirables de la tamsulosine (0,4 mgx1/j) et celles du tadalafil (5 mg/j) au placebo après 12 semaines de traitement¹. Mais, cette étude n'a pas été conçue pour comparer les deux principes actifs.
- Une méta-analyse en réseau² a comparé l'efficacité et les effets indésirables de plusieurs médicaments indiqués dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate en monothérapie et utilisés depuis au moins 2 semaines, dont la tamsulosine. Ont été inclus 58 548 sujets provenant de 124 études contrôlées versus placebo. Les médicaments évalués ont été des alpha-bloquants (alfuzosine, doxazosine, silodosine, térazosine, tamsulosine), des inhibiteurs de la 5-ARI (dutastéride, finastéride) et un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (tadalafil). Ont été pris en compte également des antispasmodiques urinaires (fésotérodine, toltérodine) indiqués en France dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale.

Résultats : en dehors de la toltérodine et la solifénacine, ces médicaments ont amélioré davantage le score International Prostate Symptom Score (IPSS) qu'un placebo. Selon les résultats de la comparaison indirecte ajustée, ce sont la doxazosine et la térazosine qui ont eu la taille d'effet la plus grande. Le profil de tolérance a été similaire globalement entre ces médicaments. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence. La qualité méthodologique des études retenues a été jugée modérée. Ainsi, parmi les études retenues, 19 ont été ouvertes ou la nature de l'insu n'a pas été rapportée ; dans la majorité des cas (90%), la technique de randomisation n'a pas été explicitée (risque de biais de sélection).

- Une revue de la littérature sur l'efficacité et les effets indésirables des alpha-bloquants (alfuzosine, doxazosine, tamsulosine, térazosine et naftopidil³) dans le traitement de l'HBP est aussi présentée par le laboratoire⁴. Elle s'appuie sur quinze revues systématiques. Les résultats des études comparatives directes (lorsque disponible) et des comparaisons indirectes ajustées (CIA) par méta-analyse en réseau sont présentées. Ces données confirment l'effet plus important de la tamsulosine en comparaison au placebo en termes de scores IPSS et de débit urinaire maximal. La doxazosine semble être l'alpha-bloquant le plus actif sur ces critères selon la CIA. La survenue d'une hypotension sévère, une sécheresse de la bouche et des vertiges seraient plus fréquentes sous térazosine que sous tamsulosine. Les résultats des comparaisons indirectes doivent être interprétés avec prudence selon les auteurs, du fait d'un risque de biais de sélection et de publication et car le nombre de patients pris en compte pour ces comparaisons est limité (manque de puissance).

Par ailleurs, le niveau de preuve d'une comparaison indirecte ajustée est inférieur à celui d'une comparaison directe.

Au total, ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

¹ Oelke M et al. Monotherapy with Tadalafil or Tamsulosin Similarly Improved Lower Urinary Tract Symptoms Suggestive of Benign Prostatic Hyperplasia in an International, Randomised, Parallel, Placebo-Controlled Clinical Trial. *European Association of Urology* 2012;61:917-925.

² Yuan Jin-Qiu et al. Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia. A network meta-analysis. *Medicine* 2015;94:e974.

³ Non commercialisé en France.

⁴ Yuan Jin-Qiu et al. The efficacy and safety of alpha-1 blockers for benign prostatic hyperplasia: an overview of 15 systematic reviews. *Current Medical Research & Opinion* 2013;29:279-287.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 02/07/2011 au 01/07/2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant notamment les rubriques « Effets indésirables », « Mises et garde et précautions d'emploi » et « Contre-indications ».

Les principales modifications du RCP sont les suivantes :

Rubrique Posologie :

- « Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
- Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients avec une insuffisance hépatique peu sévère à modérée. »

L'information concernant le risque de syndrome de l'iris flasque per-opératoire (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite a été modifiée. Ainsi, la rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » précise que :

« Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.

Interrompre le chlorhydrate de tamsulosine, 1 à 2 semaines avant une intervention chirurgicale de la cataracte ou du glaucome, peut être considéré utile mais le bénéfice de l'interruption du traitement n'a pas été établi. Le SIFP a également été rapporté chez des patients qui avaient interrompu la tamsulosine pendant une plus longue période avant cette chirurgie.

L'initiation d'un traitement par le chlorhydrate de tamsulosine chez des patients pour lesquels une intervention chirurgicale de cataracte et de glaucome est programmée n'est pas recommandée. »

La rubrique « Grossesse et allaitement » indique désormais :

« Fécondité : Des troubles de l'éjaculation ont été observés dans des études cliniques à court terme et à long terme avec la tamsulosine. Des troubles de l'éjaculation, une éjaculation rétrograde et une diminution ou une absence d'éjaculat ont été rapportés après commercialisation. »

La rubrique « Effets indésirables » fait état de la survenue d'une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée rapportées lors de l'utilisation de la tamsulosine. Ces événements étant rapportés de façon spontanée après la commercialisation au niveau mondial, leur fréquence et le rôle de la tamsulosine dans leur survenue ne peuvent être déterminés. »

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités à base de tamsulosine. Les risques importants identifiés sont la survenue l'hypotension orthostatique et le syndrome de l'iris flasque. Conformément au RCP, la tamsulosine (JOSIR, MECIR) n'est pas indiquée chez les hommes de moins de 18 ans et chez la femme.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2016), MECIR a fait l'objet de 168 058 prescriptions et est majoritairement prescrit dans les « hyperplasies de la prostate » (90% des prescriptions).

JOSIR a fait l'objet de 81 335 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

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^{5,6}. Depuis la dernière évaluation par la Commission (avis du 18/07/2012), la place de la tamsulosine (JOSIR, MECIR) dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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.

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 18/07/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les symptômes liés à une hypertrophie bénigne de la prostate se caractérisent par une dégradation de la qualité de vie.
- ▀ JOSIR LP 0,4 mg et MECIR LP 0,4 mg entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de la tamsulosine reste modeste.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses (autre alpha-bloquant, inhibiteur de la 5-alpha testostérone réductase en seconde intention) et non médicamenteuses (chirurgie).
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par JOSIR LP 0,4 mg, microgranules à libération prolongée en gélule et par MECIR LP 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée reste modéré dans l'indication de leur 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 %

▀ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁵ Descazeaud A et al. Comité des troubles mictionnels de l'homme de l'Association française d'urologie (CTMH-AFU). Guide dedicated to general practitioner for the management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Prog Urol 2015;25:404-12.

⁶ Oelke M et al. European Association of Urology. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. Eur Urol 2013;64:118-40.