



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

13 juin 2018

Tamsulosine (chlorhydrate)

OMIX LP 0,4 mg, microgranules à libération prolongée en gélule
B/30 (CIP : 34009 339 981 8 9)

OMEXEL LP 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée
B/30 (CIP : 34009 369 624 9 1)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

Code ATC	G04CA02 (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) : - 20/12/1995 pour OMIX LP - 08/08/2005 pour OMEXEL LP	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2017 G G04 G04C G04CA G04CA02	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Médicaments urologiques Médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate Alpha bloquants 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 de réévaluation du 18/07/2012, la Commission a considéré que le SMR de OMIX LP et de OMEXEL LP (tamsulosine 0,4 mg) 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 la/les indication(s) et réalisées aux posologies recommandées :

- Une étude¹ 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 traitement. 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).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

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 commercialisation du produit, l'exposition à la tamsulosine a été estimée à 65,4 millions patients années. Il n'y a pas eu de nouveau signal de pharmacovigilance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :

Il s'agit notamment des modifications suivantes :

- la rubrique « Grossesse et Allaitement » rappelle que la tamsulosine n'est pas indiquée chez la femme et précise que « 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 » précise concernant « l'expérience après commercialisation [...] qu'une fibrillation auriculaire, une arythmie, une tachycardie et une dyspnée ont été rapportées lors de l'utilisation de la tamsulosine. Ces événements étant

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.

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. » Par ailleurs, pour rappel, les alpha-bloquants peuvent provoquer une hypotension artérielle (risque de chute). Un « syndrome de l'iris flasque per-opératoire » (SIFP, une variante du syndrome de pupille étroite) a été observé au cours d'interventions chirurgicales de la cataracte et du glaucome chez certains patients traités ou précédemment traités par le chlorhydrate de tamsulosine. Le SIFP peut augmenter le risque de complications oculaires pendant et après l'opération.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité OMIX est estimé à 217 830.

OMIX est majoritairement prescrit dans les hyperplasies de la prostate (63 % des prescriptions).

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité OMEXEL est estimé à 513 150.

OMEXEL est majoritairement prescrit dans les hyperplasies de la prostate (64% 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 compte³⁴.

Depuis la dernière évaluation par la Commission (avis du 18/07/2012), la place de la tamsulosine 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.

³ 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.

⁴ 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.

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.
- ▶ OMIX LP 0,4 mg et OMEXEL LP 0,4 mg entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de la tamsulosine reste modeste.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (autres alpha-bloquants en 1^{ère} intention notamment, inhibiteur de la 5-alpha testostérone réductase en seconde intention) et non médicamenteuses (chirurgie).
- ▶ Ces médicaments sont des traitements de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités OMIX LP 0,4 mg, microgranules à libération prolongée en gélule et par OMEXEL LP 0,4 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée 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 %.**

▶ Conditionnements

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