



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 mai 2010

UROREC 4 mg, gélule
B/30 (CIP 374 938-8)

UROREC 8 mg, gélule
B/30 (CIP 374 942-5)

Laboratoires BOUCHARA RECORDATI

Silodosine

Code ATC : G04CA04

Liste I

Date de l'AMM : 29/01/2010

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Silodosine

1.2. Indication

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

1.3. Posologie

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

Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère (Clcr \geq 50 et \leq 80 ml/min). La dose initiale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (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 (Clcr $<$ 30 ml/min) n'est pas recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

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 (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Enfants et adolescents : UROREC n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration : La gélule doit être prise pendant un repas, de préférence à heure fixe. La gélule ne doit être ni ouverte ni croquée mais doit être avalée entière, de préférence avec un verre d'eau. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC :

G : système génito urinaire et hormones sexuelles
04 : médicaments urologiques
C : médicaments utilisés dans l'hypertrophie bénigne de la prostate
A : alpha-bloquants
04 : Silodosine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Ce sont tous les alpha-bloquants indiqués dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate :

- alfuzosine : URION, XATRAL et XATRAL LP et leurs génériques,
- tamsulosine : JOSIR LP, MECIR LP, OMEXEL LP, OMIX LP et leurs génériques,
- térazosine : DYSALPHA, HYTRINE, et leurs génériques,
- doxazosine : ZOXAN LP.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Inhibiteurs de la 5 alpha réductase :

- dutastéride : AVODART,
- finastéride : CHIBRO-PROSCAR et ses génériques.

Extraits de plantes : PERMIXON, TADENAN.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de UROREC repose sur :

- trois études versus placebo : une étude de phase II (US021-99) et deux études de phase III (SI04009 et SI04010) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de UROREC 4 mg et/ou 8 mg sur les symptômes de l'HBP par rapport au placebo.
- une étude de suivi en ouvert des deux études de phase III précitées (SI04011),
- une étude versus comparateur actif dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de UROREC 8 mg sur les symptômes de l'HBP par rapport à la tamsulosine 0,4 mg et au placebo (IT-CL 0215), suivie d'une phase d'extension en ouvert de 9 mois

3.1.1 Etudes versus placebo

- **Etude US021-99**

Méthodologie : Etude de phase II comparative UROREC 4 mg et 8 mg versus placebo, randomisée en double-aveugle réalisée chez 261 patients avec HBP suivis pendant 8 semaines.

Critères d'inclusion : hommes de 45 à 75 ans avec une HBP associée à un score I-PSS ≥ 13 et un débit urinaire (Qmax) compris entre 4 et 15 ml/s pour un volume résiduel minimum > 125 ml.

Traitements :

Après 4 semaines de traitement par placebo, les patients ont été randomisés en trois groupes de traitement et suivis pendant 8 semaines :

- UROREC 4 mg, n= 88
- UROREC 8 mg, n= 90
- Placebo, n= 83

Critères principaux : deux critères ont été définis :

- variation moyenne du score symptomatique de la prostate évalué à partir de l'index AUA¹. Ce score est basé sur la mesure de la fréquence de 7 symptômes (3 irritatifs et 4 obstructifs) de l'HBP sur une échelle de 0 à 5 pour un score total maximal de 35.
- variation du débit urinaire maximal (Qmax), après 8 semaines par rapport à l'inclusion.

¹ Barry MJ et al. "The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia" J Urol 1992; 148: 1549-57.

RESULTATS : analyse en LOCF (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Variation du score de l'AUA et du débit urinaire après 8 semaines par rapport à l'inclusion

	UROREC 4 mg (n=88)	UROREC 8 mg (n=90)	Placebo (n=83)
Score de l'AUA			
- moyenne (DS) à l'inclusion	19,7 points (5,1)	20,8 points (5,3)	19,7 points (5,2)
- moyenne après 8 semaines	13,9 points (6,0)	14,0 points (6,5)	15,7 points (6,7)
- variation (DS)	-5,7 (5,5)*	-6,8 (5,8)*	-4,0 (5,5)
- p versus placebo	p=0,0355	p=0,0018	
- p versus 4 mg		NS	
Débit urinaire (Qmax) ml/s			
- moyenne (DS) à l'inclusion	9,7 (3,0)	9,6 (2,7)	10,1 (2,7)
- moyenne après 8 semaines	12,6 (4,4)	13 (5,8)	11,6 (4,8)
- variation (DS)	2,9 (4,0)*	3,4 (5,7)*	1,5 (4,4)
- p versus placebo	NS	p=0,0174	
- p versus 4 mg		NS	

* différence entre UROREC 4 mg et 8 mg non significative

Après 8 semaines de traitement, le score de l'AUA moyen a été significativement amélioré dans les groupes UROREC 4 et 8 mg par rapport au placebo :

- UROREC 4 mg versus placebo : variation -5,7 (5,5) versus -4,0 points (5,5), p=0,0355,
- UROREC 8 mg versus placebo : variation -6,8 (5,8) versus -4,0 points (5,5), p=0,0018.

Aucune différence significative n'a été observée entre UROREC 4 mg et UROREC 8mg.

Après 8 semaines de traitement, le débit urinaire moyen a été significativement amélioré dans le groupe UROREC 8 mg par rapport au placebo : variation de 3,4 ml/s (5,7) versus 1,5 (4,4), p=0,0174.

Aucune différence significative n'a été observée entre UROREC 4 mg et placebo d'une part et entre UROREC 4 mg et UROREC 8 mg d'autre part.

- **Etudes SI04009 et SI04010**

Méthodologie : Etudes de phase III comparatives UROREC 8 mg versus placebo, randomisées en double-aveugle réalisées chez des patients avec HBP suivis pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : hommes d'au moins 50 ans avec HBP et un score international symptomatique de la prostate I-PSS \geq 13, un débit urinaire maximal (Qmax) compris entre 4 et 15 ml/s pour un volume résiduel minimum \geq 125ml.

Traitements :

Après 4 semaines de traitement par placebo, les patients ont été randomisés en deux groupes de traitement et suivis pendant 12 semaines :

Etude SI04009 :

- UROREC 8 mg, n= 233
- Placebo, n= 228

Etude SI04010 :

- UROREC 8 mg, n= 233
- Placebo, n= 229

Critère principal : variation moyenne du score 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.

RESULTATS : analyse en LOCF (cf. tableau 2)

Tableau 2 : variation du score I-PSS après 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion

	UROREC 8 mg	Placebo
Etude SI04009 :	N=233	N=228
- score I-PSS à l'inclusion (DS)	21,5 points (5,38)	21,4 points (4,91)
- Variation moyenne du score I-PSS (DS) après 12 semaines	-6,5 (6,73)	-3,6 (5,85)
- p versus placebo	<0,001	
Etude SI04010 :	N=233	N=229
- score I-PSS à l'inclusion (DS)	21,2 points (4,88)	21,2 points (4,92)
- Variation moyenne du score I-PSS (DS) après 12 semaines	-6,3 (6,4)	-3,4 (5,83)
- p versus placebo	<0,0001	

Après 12 semaines de traitement, le score d'I-PSS a été significativement amélioré dans le groupe UROREC 8 mg par rapport au groupe placebo :

- étude 4009 : -6,5 points (6,73) versus -3,6 points (5,85), $p < 0,001$
- étude 4010 : -6,3 points (6,4) versus -3,4 points (5,83), $p < 0,001$.

- **Etude SI04011**

L'objectif principal de l'étude SI04011 était d'évaluer la tolérance de UROREC 8 mg/jour pendant 40 semaines (cf. paragraphe 3.2) ; le maintien de l'efficacité du traitement par UROREC sur les symptômes de l'HBP a été défini comme critère secondaire.

Cette étude ouverte a inclus 661 patients ayant complété l'une ou l'autre des 2 études cliniques précédentes. Les données d'efficacité après 40 semaines de traitement ne sont disponibles que pour 429/661 patients (64,9%) inclus. Après 40 semaines, une réduction moyenne de 3,1 points du score moyen d'I-PSS a été observé.

3.1.2 Etude versus comparateur actif : étude IT-CL 0215

Objectif : démontrer la supériorité de UROREC 8 mg/jour par rapport au placebo et sa non-infériorité par rapport à la tamsulosine 0,4 mg/j sur les symptômes de l'HBP.

La non-infériorité de UROREC 8 mg par rapport à tamsulosine 0,4 mg était admise si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence était supérieure ou égale à -1,5.

Méthodologie : Etudes de phase III comparative UROREC et 8 mg versus tamsulosine 0,4 mg versus placebo, randomisée en double-aveugle réalisée chez 954 patients avec HBP suivis pendant 12 semaines.

Critères d'inclusion : hommes de plus de 50 ans avec HBP et un score international symptomatique de la prostate I-PSS ≥ 13 , un débit urinaire maximal (Qmax) compris entre 4 et 15 ml/s pour un volume résiduel minimum ≥ 125 ml.

Traitements :

Après 4 semaines de traitement par placebo, les patients ont été randomisés en trois groupes de traitement et suivis pendant 12 semaines :

- UROREC 8 mg, n= 380
- Tamsulosine 0,4 mg, n= 385
- Placebo, n= 189

Critère principal : variation moyenne du score 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.

RESULTATS : cf. tableau 3

Tableau 3 : variation du score I-PSS après 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion

	UROREC 8 mg	Tamsulosine 0,4 mg	Placebo
Analyse en ITT	N=380	N=385	N=189
- score I-PSS à l'inclusion (DS)	19 ± 4 points	19 ± 4 points	19 ± 4 points
- Variation moyenne du score I-PSS (DS) après 12 semaines	-7 points	-6,7 points	-4,5 points
- différence versus placebo	-2,5 [-3,4 ; -1,6]*	-2,2 [-3,1 ; -1,3]*	
- différence versus tamsulosine	0,3 [-0,4 ; 1,0]	-	
Analyse en per-protocole	N=354	N=356	N=170
- score I-PSS à l'inclusion (DS)	19 ± 4 points	19 ± 4 points	19 ± 4 points
- Variation moyenne du score I-PSS (DS) après 12 semaines	-7 points 2,9 (4,0)*	-6,7 points 3,4 (5,7)*	-4,8 points 1,5 (4,4)
- différence versus placebo	2,2 [-3,2 ; -1,3]*	-1,9 [-2,8 ; -1,0]*	
- différence versus tamsulosine	0,3 [-0,4 ; 1,1]	-	

* p<0,001

Après 12 semaines de traitement, le score d'I-PSS a été significativement amélioré dans le groupe UROREC 8 mg par rapport au groupe placebo : différence -2,5 points, IC 95% [-3,4 ; -1,6], p<0,001.

Par ailleurs, la borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure à la limite fixée à -1,5, la non-infériorité de UROREC 8 mg versus tamsulosine 0,4 mg a été démontrée : différence de 0,3 point [-0,4 ; 1,1] (analyse en per-protocole) ; l'analyse en ITT confirme ces résultats.

• **Phase d'extension de l'étude IT-CL 0215**

L'objectif principal de l'étude IT-CL0215 était d'évaluer la tolérance de UROREC 8 mg/jour après 9 mois supplémentaires de traitement ; le maintien de l'efficacité du traitement par UROREC sur les symptômes de l'HBP a été défini comme critère secondaire.

Cette étude ouverte a inclus 497 patients ayant complété les 12 semaines de l'étude IT-CL 0215 tous traités par UROREC 8 mg/jour. Les données d'efficacité après 9 mois de traitement ne sont disponibles que pour 444/497 patients (89%) inclus. Après 9 mois, une réduction moyenne de 0,96 point du score I-PSS chez les patients préalablement traités par UROREC 8 mg, 0,56 point chez les patients préalablement traités par tamsulosine 0,4 mg et 3,01 points chez les patients préalablement traités par placebo a été observée.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude US021-99, 50/90 patients (55,6%) du groupe UROREC 8 mg, 48/88 patients (54,5%) du groupe UROREC 4 mg et 35/86 patients (40,7%) du groupe placebo ont présenté des événements indésirables.

Les événements les plus fréquents (> 3%) ont été :

- troubles de l'éjaculation : 26,7% versus 20,5% versus 0,
- vertiges : 5,6% versus 8% versus 7%,
- fatigue : 3,3% versus 2,3% versus 1,2%,
- troubles de l'érection : 3,3% versus 2,3% versus 0,
- congestion nasale : 3,3% versus 1,1% versus 0,
- maux de tête : 2,2% versus 5,7% versus 5,8%.

Dans l'étude SI04009, 86/233 patients (36,9%) du groupe UROREC 8 mg et 13/228 patients (5,7%) du groupe placebo ont présenté des événements indésirables.

Les événements les plus fréquents (> 2%) ont été :

- troubles de l'éjaculation : 29,2% versus 0,9%,
- maux de tête : 2,1% versus 0,
- congestion nasale : 2,1% versus 0.

Dans l'étude SI04010, 78/233 patients (33,5%) du groupe UROREC 8 mg et 17/229 patients (7,4%) du groupe placebo ont présenté des événements indésirables.

Les événements les plus fréquents(> 2%) ont été :

- troubles de l'éjaculation : 27% versus 0,9%,
- vertiges : 3,4% versus 0,4%,
- hypotension orthostatique : 2,1% versus 0,9%.

Dans l'étude SI04011, les données de tolérance sont disponibles pour 338/661 patients (51,1%) inclus ayant complété l'étude à 40 semaines.

Au cours de ce suivi, 188 patients ont présenté au moins un événements indésirables. Les événements indésirables les plus fréquemment observés (>1%) ont été :

- troubles de l'éjaculation : 134 patients (20,3%) ,
- diarrhée : 10 (1,5%),
- vertige : 12 (1,8%),
- hypotension orthostatique : 9 (1,4%),
- congestion nasale : 9 (1,4%).

Dans l'étude IT-CL 0215, 82/381 patients (21,5%) du groupe UROREC 8 mg, 40/384 patients (10,4%) du groupe Tamsulosine 0,4 mg et 16/190 patients (8,4%) du groupe placebo ont présenté des événements indésirables.

Les événements les plus fréquents (> 2%) ont été :

- troubles de l'éjaculation : 15,7% versus 2,3% versus 2,1%,
- maux de tête: 0,8% versus 2,3% versus 2,1%,

Dans la phase de suivi en ouvert de 9 mois, la tolérance a été évaluée chez 500 patients. Au cours de ce suivi, 73 (14,6%) patients ont présenté au moins un événements indésirables. L'événement le plus fréquent a été l'éjaculation rétrograde observée chez 45 patients (9%).

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et la tolérance de UROREC repose sur trois études versus placebo (US021-99, SI04009 et SI04010) et une étude de suivi en ouvert (SI04011) des deux études de phase III précitées, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de UROREC 4 mg et/ou 8 mg sur les symptômes de l'HBP par rapport au placebo. Par ailleurs, une étude versus talmusoline 0,4 mg (IT-CL 0215) a été réalisée ; les résultats du suivi en ouvert (9 mois) de cette étude sont également disponibles .

Dans l'étude US021-99, après 8 semaines de traitement, le score de l'AUA² moyen a été significativement amélioré dans les groupes UROREC 4 mg et 8 mg par rapport au placebo :

- UROREC 4 mg versus placebo : variation -5,7 (5,5) versus -4,0 points (5,5), p=0,0355,
- UROREC 8 mg versus placebo : variation -6,8 (5,8) versus -4,0 points (5,5), p=0,0018.

Aucune différence significative n'a été observée entre UROREC 4 mg et UROREC 8 mg.

2 Barry MJ et al. "The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia" J Urol 1992; 148: 1549-57. Ce score est basé sur la mesure de la fréquence de 7 symptômes (3 irritatifs et 4 obstructifs) de l'HBP sur une échelle de 0 à 5 pour un score total maximal de 35.

Par ailleurs, le débit urinaire moyen a été significativement amélioré dans le groupe UROREC 8 mg par rapport au placebo : variation de 3,4 ml/s (5,7) versus 1,5 (4,4), $p=0,0174$.

Aucune différence significative n'a été observée, pour le débit urinaire moyen, entre UROREC 4 mg et placebo d'une part et entre UROREC 4 mg et UROREC 8 mg d'autre part.

Dans les études SI04009 et SI04010, après 12 semaines de traitement, le score I-PSS³ a été significativement amélioré dans le groupe UROREC 8 mg par rapport au groupe placebo :

- étude SI04009 : -6,5 points (6,73) versus -3,6 points (5,85), $p<0,001$
- étude SI04010 : -6,3 points (6,4) versus -3,4 points (5,83), $p<0,001$.

Dans l'étude de suivi en ouvert (SI04011), les données d'efficacité après 40 semaines de traitement ne sont disponibles que pour 429/661 patients (64,9%) inclus chez lesquels une réduction moyenne de 3,1 points du score moyen d'I-PSS a été observée.

Dans l'étude IT-CL 0215, après 12 semaines de traitement, le score I-PSS a été significativement amélioré dans le groupe UROREC 8 mg par rapport au groupe placebo : différence -2,5 points, IC 95% [-3,4 ; -1,6], $p<0,001$. Par ailleurs, la borne inférieure de l'intervalle de confiance étant supérieure à la limite fixée à -1,5, la non-infériorité de UROREC 8 mg versus tamsulosine 0,4 mg a été démontrée : différence de 0,3 point [-0,4 ; 1,1] (analyse en per-protocole) ; l'analyse en ITT confirme ces résultats.

Dans la phase d'extension en ouvert de 9 mois, une réduction moyenne de 0,96 point du score I-PSS chez les patients préalablement traités par UROREC 8 mg, 0,56 point chez les patients préalablement traités par tamsulosine 0,4 mg et 3,01 points chez les patients préalablement traités par placebo a été observée.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés avec UROREC ont été : troubles de l'éjaculation, diarrhée, vertiges, hypotension orthostatique, maux de tête, congestion nasale, fatigue.

³ Score 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.

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.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

UROREC 4 mg et 8 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités à base de tamsulosine 0,4 mg.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique⁴

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.

Selon les recommandations de l'ANAES, il n'y a pas d'essai de méthodologie satisfaisante permettant d'établir la supériorité de l'une des trois classes thérapeutiques : alpha-bloquants, inhibiteurs de la 5 alpha-réductase, phytothérapie.

4.4. Population cible

La population cible de UROREC 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 modéré 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.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 35%

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