



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 novembre 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

VECALMYS (solifenacine) (CT-20519) - LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL - Examen - Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- VECALMYS nous est présenté par la cheffe de projet avec Patrick comme rapporteur.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôts.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la spécialité VECALMYS 6 milligrammes et 0,4 milligramme succinate de solifenacine/chlorhydrate de tamsulosine en comprimé à libération modifiée, dans le cadre de cette demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement des symptômes modérés à sévères de remplissage, impériosité urinaire (urgence), pollakiurie, et des symptômes de vidange liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate chez les hommes répondant de manière inadéquate sous monothérapie.

Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM en procédure décentralisée du 4 août 2022.

VECALMYS est un eurogénérique de la spécialité VESOMIN 6 milligrammes et 0,4 milligramme tamsulosine/solifenacine comprimés à libération modifiée.

La Commission de transparence a déjà évalué la solifenacine et la tamsulosine séparément et obtenu un SMR modéré. Nous voyons VECALMYS aujourd'hui, parce que c'est la première demande d'association fixe de solifenacine et tamsulosine.

Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR modéré, une ASMR de niveau V dans la strate et ne revendique pas d'ISP.

D'après les recommandations l'Association européenne d'urologie 2023, on retrouve l'association d'un alpha bloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-réductase chez les hommes en échec à la monothérapie.

Cette demande repose essentiellement sur une étude issue de la littérature, dont nous n'avons pas aujourd'hui le CSR. C'est l'étude DAVANCE 0.39.13 enregistrement 2, une étude de phase III en groupes parallèles, randomisés, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une association fixe de solifenacine et tamsulosine, en système d'absorption orale, contrôlé versus placebo et versus tamsulosine seule, chez 1 334 hommes atteints de symptômes de remplissage et de symptômes liés à la miction, modérés à sévères après 12 semaines de traitement après une période de pré-inclusion de 2 semaines sous placebo.

Les co-critères d'évaluation principaux ont été la variation du score IPSS, le score international des symptômes prostatiques et du score TUFS, le score total d'impériosité et de fréquence

des mictions entre les débuts et la fin du traitement pour toutes les populations étaient à la semaine 12.

Pour le score IPSS, les améliorations significatives entre l'inclusion et la fin du traitement par rapport au placebo avec une supériorité. Ensuite, on a une non-infériorité par rapport à la tamsulosine seule significative. Et sur le score TUFS, entre l'inclusion et la fin du traitement on a des améliorations significatives plus élevées avec l'association par rapport au placebo. Ensuite, on a une supériorité de l'association versus tamsulosine seule.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude NEPTUNE, dans des analyses exploratoires. Le profil de tolérance retrouvé avec cette association fixe est conforme au profil de tolérance connu de chaque médicament, avec transférant 0.41.00 enregistrement 2 les anticholinergiques. Les effets indésirables les plus clairement rapportés dans les études cliniques ont été bouche sèche, constipation, dyspepsie. On retrouve aussi des sensations vertigineuses, des visions troubles, fatigue. On trouve aussi de la rétention urinaire aiguë.

L'efficacité de l'association fixe solifenacine/tamsulosine a été démontrée par rapport à la tamsulosine seule dans l'étude NEPTUNE, sauf que dans l'audible 0.41.35 enregistrement 2 la quantité d'effet observée avec la bithérapie versus la monothérapie reste faible et établie à court terme et une absence de données versus une autre bithérapie, ce qui ne nous permet pas de nous positionner sur la bithérapie.

Je laisse à présent la parole à notre expert, Patrick Niaudet.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci, Patrick.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Je vais pour commencer rappeler que l'adénome de la prostate débute chez l'homme vers l'âge de 40 à 45 ans et sa prévalence augmente, 60 % vers 60 ans et 80 % des hommes à 80 ans.

Il n'y a pas de corrélation entre les symptômes cliniques et la taille de l'adénome, mais lorsque les symptômes apparaissent, ils incluent des symptômes dits « irritatifs » qui sont les plus gênants, à savoir pollakiurie diurne et nocturne, des besoins impérieux et des urgences, et d'autre part, des symptômes dits obstructifs qui concernent la vidange vésicale, c'est la diminution de la force du jet, des mictions en plusieurs temps et la nécessité de pousser. Ces différents symptômes au nombre de 7 sont regroupés dans le score IPSS, avec score qui varie entre 0 et 35.

Le traitement peut être médical ou chirurgical. Le choix du patient doit être un élément essentiel dans la décision de traitement.

Si on parle des traitements médicamenteux, le plus souvent utilisé en première ligne, c'est un alpha bloquant qui réduit la contraction des muscles, de la prostate, de l'urètre et du col vésical. Ces alphas bloquants agissent principalement sur les troubles de vidange vésicale.

Il y a aussi les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase qui ralentissent la progression de l'adénome et qui sont indiqués uniquement en seconde intention. Ils diminuent les taux d'hormone mâle

et ont des effets secondaires notables, en particulier sur la libido, et les troubles de l'érection. Ils sont relativement peu utilisés.

Les inhibiteurs de la phosphodiesterase agissent sur le muscle lisse du détrusor.

Enfin les anticholinergiques qui diminuent les contractions involontaires et agissent sur les symptômes dits irritatifs.

Comme cela a été dit, chez les patients dont les symptômes ne sont pas correctement contrôlés par une monothérapie, on peut proposer une association et en particulier une association alpha bloquant et anticholinergique, ce qui est le cas de ce médicament.

Comme il a été dit l'étude NEPTUNE, qui est une étude multicentrique, randomisée, pour les résultats, le score est IPSS total, on a une variation avec le placebo de l'indice de -5,4, avec la tamsulosine seule -6,2 et -7 avec l'association fixe. C'est une amélioration qui est statistiquement significative, mais comme vous pouvez le voir, c'est vraiment faible pour un score qui va de 0 à 35.

Par contre, pour le score total d'impériosité et de fréquence des mictions, la variation qui va de

-4,4 avec le placebo, -6,7 avec la tamsulosine seule et -8,1 avec l'association fixe, l'amélioration est plus importante avec l'association fixe pour ce score et nettement significative.

On a une amélioration significative des symptômes en phase de remplissage par rapport à la tamsulosine seule, avec l'association fixe.

Ces réductions de scores observées à la semaine 12 dans cette étude randomisée sont toujours présentes à la semaine 52 dans l'étude d'étude NEPTUNE 2, qui est une étude de prolongation avec ce traitement.

Par contre, il y a une autre étude qui a été effectuée, l'étude SATURNE, avec à peu près le même design, mais les réductions du score IPSS total étaient faibles dans tous les groupes, similaires à celles obtenues avec la cellule.

Au point de vue de l'amélioration des scores de qualité de vie, cela a été observé dans les études NEPTUNE et EUROPA, mais cela a été dit, on ne peut pas en tenir compte. La tolérance est correcte et vraiment, on s'attend aux effets anticholinergiques, en particulier sécheresse de la bouche, constipation, dyspepsie et un risque de rétention aiguë d'urine qui est possible. Mais c'est important de noter que dans la phase initiale, où tous les patients étaient sous placebo, des rétentions aiguës d'urine ont également été observées sans le traitement.

En conclusion, l'association fixe devrait permettre une meilleure observance que leur prise concomitante des deux médicaments. La place du médicament dans la stratégie thérapeutique concerne les patients dont les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par une monothérapie. Enfin, si les améliorations cliniques apportées par ce médicament sont statistiquement significatives, le niveau de ces améliorations reste fort modeste.

Les revendications du laboratoire me semblent donc justifiées, à savoir un SMR modéré, une ASMR V et bien sûr pas d'ISP.

J'espère que j'ai été assez court, vu le temps qui est imparti à ce dossier.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est bon, merci. Y a-t-il des questions ou des commentaires? Non, a priori, vous avez été clairs tous les deux. Au niveau du bureau, il n'y avait pas de demande d'ISP. On proposait plutôt SMR modéré, une ASMR V, étant donné tous les éléments de démonstration que l'on vient de voir, avec une quantité d'effets qui est vraiment modeste, et au niveau des différences par rapport aux produits existants qui, là aussi, est tout à fait non significatif. Je vous propose de voter.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 20 voix pour un SMR modéré, 1 abstention. Au niveau de l'ASMR, 20 voix pour niveau V et 1 abstention. C'est SMR modéré, ASMR V.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Peut-être adoption sur table, là aussi ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui. Merci beaucoup.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

avec transférant4

DAVANCE

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire