COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

18 mars 2015

PERMIXON 160 mg, gélule

Boîte de 60 (CIP : 34009 334 495 8 2)

Flacon de 60 (CIP : 34009 360 037 3 6)

Boîte de 180 (CIP : 34009 372 243 2 1)

Flacon de 180 (DOM-TOM, CIP: 34009 372 244 9 9)

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

DCI	Extrait lipidostérolique de Serenoa repens
Code ATC (2015)	G04CX02 (Médicaments utilisés 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 troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 14 janvier 1992 Rectificatif AMM : 29 mars 2013 (durée de traitement recommandée limitée à 6 mois)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Néant.

Classement ATC	G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G04 Urologie G04C Médicaments utilisés dans l'HBP* G04CX Autres médicaments utilisés dans l'HBP* G04CX02 Sabalis serrulatae fructus
----------------	--

* : Hypertrophie bénigne de la prostate

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 09/01/2010 (JO du 13/10/2010).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. »

03.2 Posologie

« Deux gélules par jour au moment des repas.

La durée maximale du traitement est limitée à 6 mois. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni de nouvelle donnée d'efficacité depuis le précédent avis.

04.2 Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance couvrant la période du 1 avril 2009 au 9 mai 2014 : 160 notifications spontanées de pharmacovigilance (comprenant 293 effets indésirables) ont été rapportées au Département Vigilances du laboratoire, dont 104 notifications spontanées françaises. Les événements indésirables notifiés ont été :

- Des troubles gastro-intestinaux (72 effets indésirables pour 32 patients). Parmi ces troubles, 14 cas de nausées (non graves) et 13 cas de douleurs abdominales (dont deux considérés comme graves mais imputabilité douteuse) ont été rapportés. Ces deux effets indésirables sont mentionnés dans le RCP. Neuf (9) cas de diarrhées ont été rapportés dont un cas grave survenu dans un contexte de surdosage (3 capsules par jour, depuis 10 ans). Un dossier de variation de type 2 a été déposé à l'ANSM pour mettre à jour notamment la partie 4.9 Surdosage du RCP en ajoutant « En cas de surdosage, le patient peut présenter des troubles gastro-intestinaux transitoires ».

- Des atteintes cutanées : 10 cas de rash (dont 2 graves) et 9 cas de prurit. Cet effet indésirable est listé dans le RCP. Les 2 notifications considérées comme graves rapportent un rash maculo-papuleux. Le RCP indique que « De rares éruptions cutanées et œdèmes ont été rapportés ».

Le prurit n'est pas listé dans le RCP.

- Des cas de gynécomasties (11 cas) ont été notifiés également. Le RCP précise que « exceptionnellement, des gynécomasties ont pu être observées, réversibles à l'arrêt du traitement. »

De très rares cas (5 notifiés depuis la commercialisation de PERMIXON) de choc anaphylactique (en relation avec l'excipient PEG 10000) ont été rapportés.

L'autorité autrichienne (AGES), suite à l'évaluation du PSUR couvrant la période du 1 janvier 2005 au 31 mai 2008, a demandé une analyse des signaux suivants :

- Purpura thrombocytopénique : 6 cas rapportés depuis la commercialisation, dont deux graves. La relation de causalité avec PERMIXON a été jugée douteuse.
- Œdème de Quincke : 2 cas rapportés depuis la commercialisation, la relation de causalité n'a pu être évaluée.
- Surdosage : 10 cas rapportés depuis la commercialisation. Une variation de type 2 a été sollicité auprès de l'ANSM pour mettre à jour notamment la partie 4.9 Surdosage du RCP en ajoutant « En cas de surdosage, le patient peut présenter des troubles gastro-intestinaux transitoires ».

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : il est précisé que « la durée maximale du traitement pour PERMIXON est limitée à 6 mois ».

► Au total, ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Données IMS cumul mobile (CM) novembre 2013

PERMIXON 160 mg a fait l'objet de 871 968 prescriptions annuelles. Elles ont été réalisées dans les indications de l'AMM dans la majorité des cas :

Tableau : nombre de prescriptions

Classification	Indications	Nombre de prescriptions de PERMIXON 160mg
N 40	Hyperplasie prostate	727 861
N 42	Autres affections de la prostate sans précision particulière	42 865
N 41	Affections inflammatoires de la prostate	20 353
R 30	Douleur à la miction	17 404
R 69	Causes inconnues et non précisées de morbidités	10 421

Selon ces données, la population actuelle des patients traités par PERMIXON 160 mg pendant un an a été estimée à 197 338 patients-années.

Selon les données les plus récentes de ce panel (cumul mobile annuel automne 2014), PERMIXON 160 mg a fait l'objet de 904 394 prescriptions (B/180 gélules : 431 020 ; B/60 gélules : 420 999 prescriptions).

Données DOREMA CM novembre 2013 :

- la posologie journalière moyenne de PERMIXON 160 mg a été de 1,92 gélules pour PERMIXON 160 mg (B/60 gélules) et de 2,01 gélules pour PERMIXON 160 mg (B/180 gélules) ;
- la durée de traitement moyenne pour une prescription de PERMIXON® 160 mg a été de 46,95 jours pour PERMIXON 160 mg (B/60 gélules) et de 116,29 jours pour PERMIXON 160 mg (B/180 gélules).

Ces données sont en accord avec les conditions de prescription définies par l'AMM.

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 le 7 octobre 2009, la place de PERMIXON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 7 octobre 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hypertrophie bénigne de la prostate se caractérise par une dégradation de la qualité de vie.
- ▶ PERMIXON est un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effet indésirables de l'extrait lipidostérolique de *Serenoa repens* reste modeste.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses (autres spécialités de phytothérapie, alpha-bloquants et/ou inhibiteurs de l'alpha-5-testostérone réductase et non médicamenteuse (chirurgie).
- ▶ PERMIXON est un traitement de 1^{ère} intention. La durée maximale du traitement est limitée à 6 mois.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PERMIXON 160 mg, gélule reste modéré dans l'indication de l'AMM, avec une durée maximale de traitement limitée à 6 mois.

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.