

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine

VECALMYS 6 mg/ 0,4 mg,

comprimé à libération modifiée

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 8 novembre 2023

- Troubles urologiques
- Homme adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement 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 (HBP) chez les hommes répondant de manière inadéquate sous monothérapie. »

Place dans la stratégie thérapeutique	Dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, VECALMYS est un traitement de 2 ^{ème} intention associant à dose fixe un alpha-bloquant, la tamsulosine, et un antagoniste des récepteurs muscariniques, la solifénacine. Il est indiqué 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. VECALMYS représente une alternative à la prise séparée de ces deux médicaments.
Service médical rendu (SMR)	MODERE
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Pas de progrès dans la prise en charge. Compte tenu : – de la démonstration d'efficacité de l'association solifénacine / tamsulosine versus placebo et versus tamsulosine seule chez des hommes présentant des symptômes de remplissage et des symptômes liés à la miction modérés à sévères) ; – la quantité d'effet observée avec la bithérapie versus la monothérapie qui reste faible et établie à court terme ; – de l'absence de comparaison à la solifénacine en monothérapie et de données chez les patients non répondeurs aux monothérapies ; – de l'absence de donnée comparative versus les autres bithérapies ; – du besoin médical déjà couvert par l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité ;

	la Commission considère que VECALMYS 6 mg/ 0,4 mg, (tamsulosine et solifénacine), comprimé à libération modifiée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle en échec à la monothérapie par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.
Population cible	La population cible est estimée à environ 90 000 patients.
Demande de données et recommandation particulière	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	5
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	9
3.3 Synthèse des données de qualité de vie	13
3.4 Profil de tolérance	14
3.5 Données d'utilisation	16
3.6 Modification du parcours de soins	16
3.7 Programme d'études	16
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	17
5.3 Service Médical Rendu	17
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	18
5.5 Population cible	19
5.6 Demande de données	19
5.7 Autres recommandations de la Commission	19

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Novembre 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	VECALMYS 6 mg/0,4 mg (tamsulosine/solifénacine), comprimés à libération modifiée est un euro-générique de la spécialité VESOMNI 6 mg/0,4 mg (tamsulosine/solifénacine), comprimés à libération modifiée. La Commission de la Transparence a déjà évalué la solifénacine et la tamsulosine séparément. Il s'agit d'une première demande pour l'association fixe de solifénacine + tamsulosine.
DCI (code ATC) Présentations concernées	tamsulosine et solifénacine (G04CA53) VECALMYS 6 mg/0,4 mg, comprimé à libération modifiée – Boite de 30 comprimés (34009 302 590 9 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRES BESINS INTERNATIONAL
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « 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 (HBP) chez les hommes répondant de manière inadéquate sous monothérapie »
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure décentralisée) : 04/08/2022
Conditions et statut	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Hommes adultes, y compris âgés Prendre un comprimé de VECALMYS (6 mg/0,4 mg) une fois par jour par voie orale, avec ou sans nourriture. La posologie quotidienne maximale est de 1 comprimé de VECALMYS. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une association entre un antagoniste des récepteurs muscariniques (solifénacine) et un alpha-bloquant (tamsulosine).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, VESOMNI, la spécialité de référence n'a pas d'AMM en France mais est disponible dans plusieurs pays européens : Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Grèce, Irlande, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Suède, Slovaquie, République Tchèque et Royaume-Uni. Il n'est pas disponible en Allemagne.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation • Date d'examen et d'adoption : 8 novembre 2023. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'hypertrophie bénigne (ou adénome) de la prostate (HBP) est la tumeur bénigne la plus fréquente chez l'homme. L'HBP se définit anatomiquement par une augmentation de la taille de la prostate non due à un cancer, et histologiquement par une hyperplasie de la zone transitionnelle de la prostate. Quand elle devient symptomatique, elle peut entraîner des symptômes dits irritatifs (pollakiurie, impériosité mictionnelle) et/ou obstructifs (dysurie, diminution du jet, gouttes retardataires). Ces symptômes habituellement regroupés sous le terme de prostatisme ont été nommés dans les recommandations « troubles urinaires du bas appareil (TUBA) ». La compression de l'urètre, comme les modifications histologiques peuvent cependant co-exister avec une prostate dont le volume paraît normal et il n'existe pas de parallélisme entre la taille de la prostate et l'importance des TUBA.¹

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Les complications possibles de l'HBP sont une rétention aiguë d'urines avec un globe vésical, une infection des voies urinaires, une prostatite, des calculs vésicaux, une hématurie, une rétention chronique d'urines avec des mictions par regorgement pouvant se compliquer d'une insuffisance rénale.¹

Le suivi d'un patient ayant une HBP se fait sur le **score IPSS**, la **débitmétrie** et la mesure du **résidu post-mictionnel** annuel.¹ Les différents symptômes, au nombre de 7, sont regroupés dans le score IPSS (International Prostate Score Symptom). Chacun étant noté de 0 à 5, le score varie de 0 à 35. Score 0 à 7= léger, 8 à 19= modéré et 20 à 35= sévère.²

Épidémiologie

La prévalence de l'HBP débute vers l'âge de 40 à 45 ans et augmente avec l'âge atteignant 60% à 60 ans et 80% à 80 ans.³ La prévalence des Symptômes du Bas Appareil Urinaire (SBAU) augmente avec l'âge et les estimations varient considérablement en fonction des définitions et des cohortes étudiées.⁴

2.2 Prise en charge actuelle

D'après les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU) de 2023 dans la prise en charge des troubles urinaires bas (TUBA) chez les hommes liés notamment à un HBP, l'objectif est de réduire l'impact sur la qualité de vie avec d'abord des règles hygiéno-diététiques avant d'initier un traitement ou de manière concomitante, avec notamment : la réduction des apports hydriques à des moments spécifiques (avant la nuit, avant de se rendre dans les lieux publics par exemple), la diminution de la consommation de caféine et d'alcool, le traitement d'une constipation associée, l'arrêt des traitements favorisant la dysurie...

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. Un volume prostatique important ne constitue pas à lui seul un critère de mise sous traitement :

¹ Sei'sen.T et al. Association Française d'Urologie (AFU) – Chapitre 10 – Hypertrophie Bénigne de la Prostate - <https://www.uro-france.org/lafu-academie/formation-du-college/referentiel-du-college-durologie-5eme-edition/chapitre-10-hypertrophie-benigne-de-la-prostate/>

² International Prostate Score Symptom (IPSS) – UroFrance - <https://www.urofrance.org/fileadmin/medias/scores/score-IPSS.pdf>

³ Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. Urologic diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. J Urol. 2005 ;173(4):1256-
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15758764/>

⁴ Recommandation de l'Association Européenne d'Urologie (EAU), 2023 « Management of non neurogenic male luts »
<https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/chapter/disease-management>

Selon ces recommandations, les traitements médicamenteux le plus souvent utilisés en première ligne sont :

- Les **antagonistes des récepteurs alpha 1-adrénergiques (α 1-bloquants)** pour les hommes souffrant de SBAU modérés à sévères (niveau de recommandation : forte)
- Les **inhibiteurs de la 5-alpha-réductase** chez les hommes présentant des TUBA modérés à sévères et un risque accru de progression de la maladie (par exemple, volume de la prostate > 40 ml) (niveau de recommandation : forte)
- Les **antagonistes des récepteurs muscariniques** chez les hommes atteints de SBAU modérés à sévères qui présentent principalement des symptômes de stockage vésical (niveau de recommandation : forte). Mais ne pas utiliser de médicaments antimuscariniques pour l'hyperractivité vésicale chez les hommes présentant un volume résiduel post-mictionnel > 150 ml.
- Les **agoniste bêta-3** chez les hommes atteints de SBAU modérés à sévères qui présentent principalement des symptômes de stockage vésical (niveau de recommandation : faible).
- Les **inhibiteurs de la phosphodiesterase 5** chez les hommes présentant des SBAU modérés à sévères avec ou sans dysfonction érectile (niveau de recommandation : forte)
- La **phytothérapie** a des effets modestes sur les SBAU mais ont un très bon profil de tolérance (niveau de recommandation : faible).

En deuxième ligne :

- **association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-reductase** chez les hommes présentant des SBAU modérés à sévères et un risque accru de progression de la maladie (par exemple, volume de la prostate > 40 mL) (niveau de recommandation : forte)
- **association fixe d'un alpha-bloquant et d'un antagoniste des récepteurs muscariniques** chez les patients présentant des SBAU modérés à sévères si le soulagement des symptômes de stockage a été insuffisant avec une monothérapie avec l'un ou l'autre médicament (niveau de recommandation : forte)
- **association d'un alpha 1-bloquant et d'un bêta-3 agoniste** chez les patients présentant des SBAU persistants après un traitement par un α 1-bloquant en monothérapie (niveau de recommandation : faible).

Les patients peuvent aussi avoir recours à la chirurgie.

Au vu des données d'efficacité et du profil de tolérance des médicaments et des différentes options possibles, la Commission considère qu'en dehors des complications, le traitement peut être médical ou chirurgical. Le choix du patient est un élément essentiel dans la décision. Le traitement médicamenteux de 1ère intention est généralement un antagoniste des récepteurs alpha 1-adrénergiques (α 1-bloquants). Chez certains patients dont les symptômes ne sont pas suffisamment contrôlés par une monothérapie, une association de deux médicaments peut être indiquée.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Alpha-bloquants				
DYSALFA, HYTRINE (térazosine) Centre Spécialités Pharmaceutiques JOSIR, MECIR LP 0,4 mg (tamsulosine) Boehringer Ingelheim France	Traitement de certaines manifestations fonctionnelles de l'hypertrophie bénigne de la prostate, notamment : – dans le cas où la chirurgie pour une raison ou pour une autre doit être re- tardée – au cours des poussées évolutives de l'adénome où la symptomatologie est augmentée et d'autant plus que le patient est plus âgé. Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la pros- tate.	21/01/2015 (RI) 07/06/2017 (RI)	Modéré Modéré	- -
OMIX, OMEXEL LP 0,4 mg (tamsulosine) Astellas Pharma	Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la pros- tate.	13/06/2018	Modéré	-
SILODYX 4 mg et 8 mg (silodosine) Zambon France	Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.	21/10/2015	Modéré	-
URION 2,5 mg (alfu- zosine) Zambon France	Traitement des symptômes fonction- nels de l'hypertrophie bénigne de la prostate.	07/10/2015	Modéré	-
UROREC 4 mg et 8 mg (silodosine) Bouchara-Recordati	Traitement des signes et symptômes de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez l'homme adulte.	08/03/2023 (Arrêt rem- bourse- ment)	Modéré	-
XATRAL 2,5 mg et LP 10 mg (alfuzosine) Sanofi-Aventis France	Traitement des symptômes fonctionnels de l'hypertrophie bénigne de la pros- tate.	29/04/2015	Modéré	-
ZOXAN LP 4 mg et 8 mg (doxazosine) Pfizer	Traitement des symptômes de l'hyper- trophie bénigne de la prostate.	23/10/2019	Modéré	-
Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase				
AVODART 0,5 mg (dutastéride) GlaxoSmithKline	– Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). – Réduction du risque de rétention ai- guë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symp- tômes modérés à sévères de l'HBP.	17/06/2015	Modéré (en traite- ment de 2ème in- tention) Insuffisant (en trai- tement de 1ère in- tention).	ASMR V
CHIBRO-PROSCAR 5 mg (finastéride) MSD France	– Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). – Réduction du risque de rétention ai- guë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symp- tômes modérés à sévères de l'HBP.	08/03/2017	Modéré (en traite- ment de 2ème in- tention) Insuffisant (en trai- tement de 1ère in- tention)	ASMR V
Antagonistes des récepteurs muscariniques				
CERIS 20 mg (tros- pium) Rottapharm	Traitement symptomatique de l'inconti- nence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients	07/02/2018	Modéré	IV (mineur) en termes de to- lérance par

	souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor). CERIS 20 mg, comprimé enrobé est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans.			rapport à DITROPAN
DITROPAN 5 mg (oxybutine) Sanofi-Aventis France	Adultes et enfants de plus de 5 ans : incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor)	10/04/2019	Faible	-
TOVIAZ 4 mg et 8 mg (fésotérodine) Pfizer	Traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale	26/06/2013	Modéré	IV (mineur) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN
VESICARE 5 mg et 10 mg (solifénacine) Astellas Pharma	Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale	20/01/2016	Modéré	IV (mineur) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN

Association d'un alpha-bloquant et d'un inhibiteur de la 5-alpha-reductase

COMBODART 0,5 mg/0,4 mg (dutastéride + tamsulosine) GlaxoSmithKline	- Traitement des symptômes modérés à sévères de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP). - Réduction du risque de rétention aiguë d'urine (RAU) et de chirurgie chez les patients ayant des symptômes modérés à sévères de l'HBP.	14/12/2016	Faible (en remplacement de la prise séparée de tamsulosine et de dutastéride) Insuffisant (en traitement de 1ère intention ou lorsqu'il est prescrit à la suite d'un traitement par dutastéride ou par tamsulosine, en monothérapie)	ASMR V
---	--	------------	---	--------

Extraits de plantes

PERMIXON 160 mg (serenoa repens) Pierre Fabre Médicament	« Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. »	18/03/2015	Modéré	-
PRODINAN 160 mg (serenoa repens) Therabel Lucien Pharma	« Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. »	07/10/2015	Modéré	-
TADENAN 50 mg (extrait de prunier d'Afrique) Abbott - Mylan	« Traitement des troubles mictionnels modérés liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate. »	18/03/2015	Modéré	-

➔ Traitements non-médicamenteux

Le traitement chirurgical est le seul traitement curatif, il est réservé aux HBP compliquées (rétention aiguë d'urine, calcul ou diverticule vésical, IRC obstructive) ; aux SBAU modérés/sévères résistants au traitement médical ; ou selon la préférence du patient.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert avec des alternatives mieux tolérées et/ou plus efficaces.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de VECALMYS (tamsulosine et solifénacine) repose sur 4 études cliniques réalisées chez des hommes adultes atteints de symptômes de remplissage et des symptômes liés à la miction modérés :

- Une étude de phase III (NEPTUNE), randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique, d'une durée de 12 semaines réalisée chez 1334 hommes adultes atteints de symptômes de remplissage et de symptômes liés à la miction modérés à sévères dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une association fixe de solifénacine et de tamsulosine versus placebo ou tamsulosine seule.
- Une étude de phase III d'extension (NEPTUNE II), non comparative, multicentrique d'une durée de 52 semaines réalisée chez 1067 hommes adultes avec des symptômes de remplissage et des symptômes liés à la miction modérés à sévères dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme de l'association fixe de solifénacine et de tamsulosine
- Une étude de phase II (SATURN), de recherche de dose, en groupes parallèles, randomisée, en double aveugle, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une association fixe de solifénacine et de tamsulosine versus tamsulosine seule chez 937 hommes atteints de symptômes de remplissage et des symptômes liés à la miction modérés à sévères après 12 semaines traitement.
- Une étude prospective non interventionnelle (EUROPA), en ouvert, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'impact d'une association fixe de 6 mg de solifénacine et de 0,4 mg de tamsulosine sur la qualité de vie et sur la satisfaction du traitement chez 493 hommes atteints de SBAU associés à l'HBP.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude NEPTUNE⁵

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, de non-infériorité, en groupes parallèles, randomisée, en double aveugle, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une association fixe de solifénacine et de tamsulosine (système d'absorption orale contrôlée versus placebo, TOCAS) ou tamsulosine seule chez 1334 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.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 12 semaines.

⁵ P van Kerrebroeck et al. Combination therapy with solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in a single tablet for lower urinary tract symptoms in men: efficacy and safety results from the randomised controlled NEPTUNE trial. Eur Urol. 2013;64(6):1003-1012.

L'étude a débuté en janvier 2010 (1^{er} patient inclus) et le dernier patient inclus a eu lieu en mars 2021.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1 :1 : 1) dans l'un des groupes suivants :

- Groupe placebo (n=341) : placebo
- Groupe TOCAS (n=327) : 0,4 mg de tamsulosine
- Groupe Soli 6 mg + TOCAS (n=339) : 6 mg de solifénacine et 0,4 mg de tamsulosine sous la forme d'un seul comprimé
- Groupe Soli 9 mg + TOCAS (n=327) : 9 mg de solifénacine et 0,4 mg de tamsulosine sous la forme d'un seul comprimé (posologie hors AMM)

Critères de jugement

Les co-critères d'évaluation principaux ont été la variation du score IPSS (Score international des symptômes prostatiques) et du score TUFS (Score total d'impériosité et de fréquence des mictions) entre le début et la fin du traitement pour toute la population ITT à la semaine 12.

Les résultats du groupe 4 ne sont pas présentés car la posologie utilisée est hors AMM.

Les critères de jugement secondaires ont été :

- Variations des sous-scores IPSS des symptômes de remplissage vésical et de miction entre le début de l'étude et la fin du traitement,
- Variables mictionnelles du journal, incluant volumes moyen et maximal émis par miction, fréquence des mictions, épisodes d'impériosité, épisodes d'incontinence par impériosité, épisode d'incontinence, nycturie et nombre de protections utilisées (nombre total par 24 h)
- Paramètres de qualité de vie (QoL) [évalués par le score de QoL liée à l'IPSS (IPPSS QoL), le questionnaire OAB (OAB-q ; score total de QoL liée à la santé [HRQoL : health- related QoL], les sous-scores et le score de gêne des symptômes), échelle d'impression globale du patient (PGI - Patient Global Impression) et échelle d'Impression globale du clinicien (CGI - Clinician Global Impression)].

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Les patients adultes inclus avaient 45 ans ou plus et avaient des symptômes de remplissage et des symptômes liés à la miction et un score IPSS (International Prostate Symptom Score) ≥ 13 . Ils avaient un débit urinaire maximal compris entre 4,0 mL/s et 12,0 mL et avaient 8 mictions ou plus par 24 h

Un total de 1 334 patients ont été randomisés avec 341 patients dans le groupe placebo, 327 dans le groupe tamsulosine, 337 dans le groupe solifénacine 6 mg et tamsulosine 0,4 mg et 324 dans le groupe solifénacine 9 mg et tamsulosine 0,4 mg. Les principales caractéristiques des patients ont été similaires entre les 4 groupes.

Résultats des critères de jugement principaux

Tableau 2 : Variations des critères de jugement principaux entre le début et la fin de l'étude

	Placebo	TOCAS (tamsulosine)	Soli 6 + TOCAS (solifénacine + tamsulosine)
Score total IPSS			
Nombre de patients	318	297	311
Début d'étude	19,0 (4,5)	18,7 (4,6)	18,3 (4,3)
Variation	-5,4 (0,41)	-6,2 (0,42) *	-7,0 (0,41) ***,yy
Score total TUFS			
Nombre de patients	318	299	314
Début d'étude	27,1 (8,8)	27,8 (9,0)	27,0 (8,7)
Variation	-4,4 (0,68)	-6,7 (0,69), p < 0,001 ***	-8,1 (0,67) ***, y

* p ≤ 0,05 par rapport au placebo

** p < 0,01 par rapport au placebo

*** p < 0,001 par rapport au placebo

y p < 0,05 par rapport à TOCAS à 0,4 mg

yy p < 0,01 par rapport à TOCAS à 0,4 mg.

Les résultats du groupe 4 ne sont pas présentés car la posologie utilisée est hors AMM.

3.2.2 Etude NEPTUNE II⁶

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, multicentrique, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité à long terme d'une association fixe de solifénacine et de tamsulosine chez 1067 hommes atteints de symptômes de remplissage et de symptômes liés à la miction modérés à sévères après 52 semaines de traitement.

L'étude a débuté en janvier 2010 (1er patient inclus) et le dernier patient a été inclus en décembre 2011.

La population de l'étude était la même que dans l'étude NEPTUNE. Les patients ont reçu :

- Groupe Soli 6 mg + TOCAS (n=339) : 6 mg de solifénacine et 0,4 mg de système de contrôle de l'absorption orale de tamsulosine sous la forme d'un seul comprimé
- Groupe Soli 9 mg + TOCAS (n=327) : 9 mg de solifénacine et 0,4 mg de système de contrôle de l'absorption orale de tamsulosine sous la forme d'un seul comprimé (hors AMM)

Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal a été la variation, entre l'inclusion de l'étude NEPTUNE et la fin du traitement allant jusqu'à 52 semaines plus tard, du score IPSS (International Prostate Symptom Score) et du score TUFS (Total Urgency and Frequency Score) pour toute la population ITT.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

⁶ Drake MJ et al. Long-term safety and efficacy of single-tablet combinations of solifenacin and tamsulosin oral controlled absorption system in men with storage and voiding lower urinary tract symptoms: results from the NEPTUNE Study and NEPTUNE II open-label extension. Eur Urol. 2015;67(2):262-270.

Résultats sur le critère de jugement principal

Les variations des paramètres d'efficacité entre le début de l'étude NEPTUNE et la fin du traitement dans l'étude NEPTUNE II sont présentés dans le tableau 2. En l'absence de groupe contrôle, ces résultats sont difficiles à interpréter.

Tableau 3 : Variations des paramètres d'efficacité entre le début de l'étude NEPTUNE et la fin du traitement dans l'étude NEPTUNE II

Variations	solifénacine 6 mg + TOCAS (tamsulosine)
Score IPSS total	n = 1004
Début d'étude	18,7 (4,4)
Fin du traitement	9,7 (5,9)
Variation	-9,0 (5,7)
Score TUFS	n = 1005
Début d'étude	27,2 (8,6)
Fin du traitement	17,1 (9,5)
Variation	-10,1 (9,2)

3.2.3 Etude SATURN⁷

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, de recherche de dose, en groupes parallèles, randomisée, en double aveugle, multicentrique (102 centres dans 17 pays européens), dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une association fixe de solifénacine et de tamsulosine versus tamsulosine seule chez 937 hommes atteints de symptômes de remplissage et de symptômes liés à la miction modérés à sévères après 12 semaines traitement.

L'étude a débuté en janvier 2007 (1er patient inclus) et le dernier patient a été inclus en septembre 2007.

Un total de 937 patients ont été inclus ; ils avaient en moyenne 45 ans et plus, avec un score international total des symptômes de la prostate (IPSS) > 13, un débit urinaire maximal compris entre de 4,0 à 15,0 ml/s. Les patients ont été exclus s'ils avaient un volume résiduel post-mictionnel (PVR) > 200 ml.

Les principales caractéristiques des patients ont été comparables entre les groupes.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:4:4:4:1:1:1) dans l'un des groupes suivants:

- Groupe Placebo (n=92) : placebo
- Groupe TOCAS (n=179) : 0,4 mg de système de contrôle de l'absorption orale de tamsulosine
- Groupe Soli 3 mg + TOCAS (n=180) : 3 mg de solifénacine et 0,4 mg de système de contrôle de l'absorption orale de tamsulosine (posologie hors AMM)
- Groupe Soli 6 mg + TOCAS (n=180) : 6 mg de solifénacine et 0,4 mg de système de contrôle de l'absorption orale de tamsulosine

⁷ Van Kerrebroeck P et al. Efficacy and safety of solifenacin plus tamsulosin OCAS in men with voiding and storage lower urinary tract symptoms: results from a phase 2, dose-finding study (SATURN). Eur Urol. 2013 ;64(3):398-407

- Groupe Soli 9 mg + TOCAS (n=176) : 9 mg de solifénacine et 0,4 mg de système de contrôle de l'absorption orale de tamsulosine (posologie hors AMM)
- Groupe Soli 3 mg (n=43) : 3 mg de solifénacine seule
- Groupe Soli 6 mg (n=43) : 6 mg de solifénacine seule
- Groupe Soli 9 mg (n=44) : 9 mg de solifénacine seule

Critère de jugements et résultats

Le critère d'évaluation principal a été la variation du score IPSS entre le début et la fin du traitement à la semaine 12 pour toute la population ITT.

Les réductions de l'IPSS total ont été faibles dans tous les groupes et similaires au placebo, sans différence significative entre les groupes d'associations fixes et la tamsulosine OCAS seule.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

3.3 Synthèse des données de qualité de vie

3.3.1 Etude NEPTUNE

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'études NEPTUNE dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : score IPPS QoL et OAB (Overactive Bladder Questionnaire). Les résultats suggèrent une amélioration moyenne des scores avec l'association solifénacine à 6 mg + tamsulosine (TOCAS) par rapport au placebo et par rapport à la tamsulosine (TOCAS). Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3.2 Etude NEPTUNE II

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'études NEPTUNE dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : score IPPS QoL et OAB (Overactive Bladder Questionnaire). Le score IPSS QoL moyen a été réduit de 1,9 points, passant de 4,1 au début de l'étude (plutôt insatisfaits) à 2,1 à la fin de l'étude (plutôt satisfaits). Avec le questionnaire OAB-q, le score moyen de gêne occasionnée par les symptômes a diminué de 20,6 entre le début de l'étude et la fin du traitement. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3.3 Etude SATURN

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'études SATURN dans des analyses exploratoires à l'aide de 2 questionnaires : IPSS-QoL et PPBC (Patient Perception of Bladder Condition). Dans l'ensemble de la population étudiée, l'ajout de solifénacine à la tamsulosine OCAS n'a pas produit d'amélioration supplémentaire. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.3.4 Etude de la qualité de vie : EUROPA

Il s'agit d'une étude prospective non interventionnelle, en ouvert, multicentrique (48 centres dont la Belgique, Espagne, Portugal, Slovénie, République Tchèque et Royaume-Uni), dont l'objectif est d'évaluer l'impact d'une association fixe de 6 mg de solifénacine et de 0,4 mg de tamsulosine sur la qualité de vie et sur la satisfaction du traitement chez 493 hommes atteints des SBAU associés à l'HBP ne répondant pas à la monothérapie après 52 semaines de traitement. Dans les critères d'exclusion post randomisation de l'étude on retrouve les effets indésirables, et le manque d'efficacité.

Le critère de jugement principal a été la variation de la HRQoL par rapport au début de l'étude ; la HRQoL a été évaluée par le score sur la sous-échelle de gêne des symptômes au Questionnaire d'hyperactivité vésicale (OAB-q -Overactive Bladder Questionnaire), comprenant les questions 1 à 8 avec des scores allant de 1 à 6 (1, « pas du tout » à 6, « énormément »).

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude EUROPA à l'aide des scores OAB-q et IPSS-QoL. Des améliorations des scores moyens de l'échelle de gêne des symptômes de l'OAB-q ont été observées aux semaines 4 à 8 (-17,4 [17,7]), aux semaines 9 à 18 (-17,2 [18,1]) et aux semaines 40 à 52 (-20,4 [19,1]). Des améliorations de l'IPSS ont été observées pendant toute la durée de l'étude.

Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de ces analyses, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

3.4 Profil de tolérance

3.4.1 Les données des études cliniques

3.4.1.1 Etude NEPTUNE

Au total, 360 patients (27 %) ont signalé des événements indésirables pendant le traitement. Les EI liés au médicament étaient plus fréquents avec les associations fixes qu'avec le placebo ou les TOCAS.

Huit patients ont eu une rétention urinaire dont 7 ont été considérées comme liées aux traitements, et cinq patients ont requis la mise en place d'un cathéter (rétention urinaire aiguë) : un cas (0,3 %) chacun avec TOCAS et solifénacine 6 mg + TOCAS et trois cas (0,9 %) avec solifénacine 9 mg + TOCAS.

Tableau 4 : Tableau des EI de l'étude NEPTUNE

	Placebo n = 341	TOCAS n = 326	Soli 6 plus TOCAS n = 337
Tout EI (%)	87 (25,5)	74 (22,7)	99 (29,4)
EI graves (%)	3 (0,9)	10 (3,1)	5 (1,5)
EI liés au médicament (%)	30 (8,8)	27 (8,3)	57 (16,9)
EI graves liés au médicament (%)	1 (0,3)	4 (1,2)	0 (0)
Rétention urinaire	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)
Fibrillation auriculaire	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)
Arrêts dus à des EI liés au médicament (%)	3 (0,9)	5 (1,5)	9 (2,7)
EI très fréquents liés aux médicaments			
Sécheresse de la bouche	4 (1,2)	1 (0,3)	27 (8,0)
Constipation	1 (0,3)	1 (0,3)	9 (2,7)

Dyspepsie	1 (0,3)	1 (0,3)	6 (1,8)
Nausées	1 (0,3)	4 (1,2)	1 (0,3)
Céphalées	2 (0,6)	2 (0,6)	4 (1,2)
Rétention urinaire	0 (0)	1 (0,3)	2 (0,6)
Nécessitant un cathétérisme (AUR)	0 (0)	1 (0,3)	0
Fatigue	2 (0,6)	2 (0,6)	4 (1,2)
Éjaculation rétrograde	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)

3.4.1.2 Etude NEPTUNE II

Sur les 1066 patients recevant un traitement dans l'étude NEPTUNE II, 499 (46,8 %) ; la majorité de ces événements indésirables était de sévérité légère à modérée. Les plus fréquents étaient une sécheresse de la bouche (12,4 %), constipation (5,2 %) et 2,7 % des patients ont eu une dyspepsie. Un total de 86 EI graves (EIG) ont été signalés par 64 (6,0 %) patients, dont 12 avec des événements considérés comme possiblement ou probablement liés au médicament de l'étude.

Au total, 106 patients (9,9 %) ont arrêté le traitement prématurément, principalement en raison d'effets indésirables (EI) (n = 43 ; 4,0 %), d'un retrait de consentement (n = 23 ; 2,2 %) ou d'une absence d'efficacité (n = 19 ; 1,8 %).

3.4.1.3 Etude SATURN

Une sécheresse buccale liée au traitement a été signalée chez un total de 47 (8,8 %) patients dans le groupe des traitements combinés, contre 4 (2,3 %) sous tamsulosine en monothérapie, 8 (6,2 %) avec la solifénacine en monothérapie, et aucun avec le placebo.

3.4.1.4 Etude EUROPA

Au total, 195 patients sur 575 (33,9 %) ont signalé 383 effets indésirables, 373 étaient liés au traitement. Les EI les plus retrouvés étaient des sécheresses de la bouche (n = 41, 7,1 %), constipation (n = 27, 4,7 %), dyspepsie (n = 13, 2,3 %) et vision floue (n = 9, 1,6 %).

Un total de 25 patients (4,3 %) ont rapporté 34 EI graves, 100 (17,4 %) ont arrêté leur traitement en raison d'un événement indésirable sous traitement.

3.4.2 Les données du PGR

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

3.4.3 Les données du PSUR

Sans objet.

3.4.4 Les données du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Le succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine peut provoquer des effets indésirables anticholinergiques, de nature généralement légère à modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques lors du développement du succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine étaient la bouche sèche (9,5 %), suivie de la constipation (3,2 %) et de la dyspepsie (y compris douleur abdominale ; 2,4 %). D'autres effets indésirables fréquemment rapportés étaient la sensation vertigineuse (y compris vertiges ; 1,4 %), la vision trouble (1,2 %), la fatigue (1,2 %) et les troubles d'éjaculation (y compris éjaculation rétrograde ; 1,5 %). La rétention urinaire aiguë (0,3 %, peu fréquent) est l'effet indésirable le plus grave qui ait été rapporté lors du traitement par succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine dans les études cliniques. »

3.5 Données d'utilisation

Sans objet.

3.6 Modification du parcours de soins

Il n'est pas établi que l'administration de cette association améliore l'observance des patients par rapport aux autres alternatives de 2^{ème} intention en échec aux monothérapies.

3.7 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Efficacité

Les données d'efficacité reposent principalement sur l'étude NEPTUNE, de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une association fixe de solifénacine et de tamsulosine versus placebo ou tamsulosine seule chez 1334 hommes ayant des symptômes de remplissage et des symptômes liés à la miction modérés à sévères. Les critères de jugement principaux étaient la variation des scores IPSS et TUFS :

- Pour le score IPSS total, des améliorations significatives par rapport au placebo ont été obtenues avec TOCAS (-6,2, $p = 0,039$), l'association solifénacine 6 mg plus TOCAS (-7,0, $p < 0,001$). L'association solifénacine 6 mg plus TOCAS a été non inférieure (marge de non-infériorité à 0,5) à TOCAS pour l'IPSS total ($p = 0,001$).
- Pour le score TUFS, les améliorations du score TUFS entre le début de l'étude et la fin du traitement étaient significativement supérieures avec TOCAS, l'association solifénacine 6 mg plus TOCAS qu'avec le placebo (respectivement -6,7, -8,1 et -7,6 ; toutes les valeurs $p < 0,001$)

Dans l'étude NEPTUNE II, les réductions du score IPSS total moyen et du score TUFS moyen observées dans l'étude NEPTUNE avec le traitement par les associations semblent maintenues pendant toute la durée de l'étude. Cependant, en l'absence de groupe contrôle ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Tolérance

Le profil de tolérance retrouvé avec cette association fixe est conforme au profil de tolérance connu de chaque médicament. L'association succinate de solifénacine/chlorhydrate de tamsulosine peut provoquer des effets indésirables anticholinergiques, de nature généralement légère à modérée. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les études cliniques ont été la bouche sèche (9,5 %), suivie de la constipation (3,2 %) et de la dyspepsie (y compris douleur abdominale ; 2,4 %). (cf. RCP)

Au total, l'efficacité de l'association fixe solifénacine/tamsulosine (VECALMYS) a été démontrée par rapport à la tamsulosine seule dans l'étude NEPTUNE réalisée chez 1334 patients atteints de symptômes de remplissage et des symptômes liés à la miction modérés à sévères après 12 semaines de traitement sur le score IPSS total et le score TUFS total, et un maintien de l'effet sur l'étude d'extension NEPTUNE II.

Cependant la portée de ces résultats est limitée par la quantité d'effet observée avec la bithérapie versus la monothérapie qui reste faible et établie à court terme. Par ailleurs on ne dispose pas de comparaison à la solifénacine en monothérapie et de données chez les patients non répondeurs aux monothérapies.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de VECALMYS sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, VECALMYS est un traitement de 2^{ème} intention associant à dose fixe un alpha-bloquant, la tamsulosine, et un antagoniste des récepteurs muscariniques, la solifénacine. Il est indiqué 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. VECALMYS représente une alternative à la prise séparée de ces deux médicaments.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont décrits dans le paragraphe 5.1.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ L'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) non compliquée est une affection dont les symptômes peuvent retentir sur la qualité de vie des patients. L'incontinence urinaire par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irrépressible d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée.

- Il s'agit d'un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention au regard des thérapies disponibles (cf. 5.1).

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et son incidence ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles ;
- de la réponse partielle au besoin identifié en raison de :
 - l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie,
 - l'absence d'impact supplémentaire sur l'organisation des soins :

VECALMYS (tamsulosine et solifénacine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VECALMYS 6 mg/ 0,4 mg, (tamsulosine et solifénacine), comprimé à libération modifiée, est modéré dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VECALMYS 6 mg/ 0,4 mg, (tamsulosine et solifénacine), comprimé à libération modifiée sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %.

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration d'efficacité de l'association solifénacine / tamsulosine versus placebo et versus tamsulosine seule chez des hommes présentant des symptômes de remplissage et des symptômes liés à la miction modérés à sévères) ;
- la quantité d'effet observée avec la bithérapie versus la monothérapie qui reste faible et établie à court terme ;
- de l'absence de comparaison à la solifénacine en monothérapie et de données chez les patients non répondeurs aux monothérapies ;
- de l'absence de donnée comparative versus les autres bithérapies ;
- du besoin médical déjà couvert par l'existence d'alternatives ayant démontré une efficacité ;

la Commission considère que VECALMYS 6 mg/ 0,4 mg, (tamsulosine et solifénacine), comprimé à libération modifiée n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle en échec à la monothérapie par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.

5.5 Population cible

La population cible de VECALMYS (solifénacine/tamsulosine) correspond aux patients ayant des symptômes modérés à sévères de remplissage (impériosité urinaire [urgence], pollakiurie) et des symptômes de vidange liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) chez les hommes répondant de manière inadéquate sous monothérapie.

En France, la population souffrant d'HBP est estimée à 2 millions d'hommes environ.⁸ Cependant, le nombre de patients ayant des symptômes liés à l'HBP est plus faible.

Selon une étude épidémiologique, 95,18 % des patients ont été traités médicalement en première intention alors que 4,8 % ont été opérés d'emblée. Les patients traités médicalement ont reçu pour 61,3 % d'entre eux un alpha-bloquant, 27 % une phytothérapie, 6,9 % un inhibiteur de 5 alpha réductase et 4,8 % une association thérapeutique.⁹ Le nombre de patients en traitement par une association thérapeutique pourrait donc être estimé à 91 372 patients.

Au total, la population cible de VECALMYS (solifénacine/tamsulosine) est difficilement quantifiable en l'absence de données sur le nombre de patients traités par une bithérapie solifénacine/tamsulosine. Elle serait autour de 90 000 patients.

La population cible est estimée à environ 90 000 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

⁸ A. de La Taille et al. Hypertrophie bénigne de la prostate : vers un traitement personnalisé. Caducee.net. 2018

⁹ G. Robert et al. Données épidémiologiques en rapport avec la prise en charge de l'HBP. Progrès en Urologie, Volume 28, Issue 15, 2018, Pages 803-812, ISSN 1166-7087, <https://doi.org/10.1016/j.purol.2018.08.005>.