



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### SILODOSINE

(Rapaflo – Watson Pharma Company)

Indication : hyperplasie bénigne de la prostate

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire la silodosine sur la liste des médicaments assurés.

#### **Motif de la recommandation :**

Dans l'étude méthodique, le seul essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu étudiant le médicament par rapport à un comparateur actif conclut que la silodosine n'est pas inférieure à la tamsulosine sur la foi de la baisse de l'indice international des symptômes d'origine prostatique (IPSS pour International Prostate Symptom Score). Toutefois, au prix indiqué par la société pharmaceutique, tenu confidentiel à la demande de celle-ci, la silodosine est plus coûteuse que la préparation de tamsulosine à libération contrôlée et d'autres antagonistes adrénergiques alpha.

#### **Contexte :**

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la silodosine dans le traitement des signes et des symptômes de l'hyperplasie bénigne de la prostate. L'antagoniste des récepteurs alpha 1 est offert en capsules de 4 mg et de 8 mg. La posologie recommandée par Santé Canada est de 8 mg une fois par jour, dose qui devrait être réduite à 4 mg une fois par jour en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 ml à 50 ml la minute).

#### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu sur la silodosine et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Le fabricant a demandé à ce que le prix de la silodosine demeure confidentiel.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique englobe trois ECR à double insu de 12 semaines menés auprès d'hommes de 50 ans ou plus présentant des symptômes modérés ou graves d'hyperplasie bénigne de la prostate :

- Les études SI04009 (N = 461) et SI04010 (N = 462), de structure identique, comptent deux groupes d'intervention : la silodosine à raison de 8 mg par jour et le placebo.
- L'étude KMD3213-IT-CL 0215 (désignée ci-après étude 0215 ; N = 977) comporte trois groupes d'intervention : la silodosine à la dose de 8 mg, la tamsulosine à la dose de 0,4 mg et le placebo. Elle est conçue pour mettre à l'épreuve la supériorité de la silodosine par rapport au placebo et sa non-infériorité par rapport à la tamsulosine.

Les trois essais cliniques prévoient une phase de rodage à simple insu de quatre semaines, durant lesquelles les participants reçoivent le placebo, dans le but d'exclure les hommes qui répondent au placebo.

L'âge moyen des participants est de 65 ans et l'indice IPSS initial moyen va de 19 à 21. Dans l'ensemble, 90 % des participants au bas mot participent à l'étude jusqu'à son terme.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la variation de l'indice IPSS (indice global et score des sous-échelles), le pourcentage de répondants, le débit urinaire maximal, la qualité de vie et les effets indésirables, dont les effets indésirables graves et les abandons pour cause d'effet indésirable. Les trois essais cliniques ont pour principal critère d'évaluation la variation de l'indice global en 12 semaines. L'étude 0215 établit que l'écart de non-infériorité du point de vue du principal critère d'évaluation est de -1,5 ; autrement dit, la silodosine sera considérée comme n'étant pas inférieure à la tamsulosine si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence moyenne entre les traitements est égale ou supérieure à -1,5.

L'indice IPSS coiffe un questionnaire portant sur sept symptômes, chacun évalué selon une échelle allant de 0 à 5 (plus le score est élevé, plus le symptôme se manifeste intensément) et sur les répercussions des symptômes sur la qualité de vie, évaluées selon une échelle allant de 0 à 6 (plus le score est élevé, moins la qualité de vie est bonne). On peut calculer l'indice global (l'ensemble des sept symptômes) et le score des symptômes irritatifs et celui des symptômes obstructifs. L'écart minimal d'importance clinique varie de trois à six points quant à l'indice global et il est de deux ou trois points quant à la question sur la qualité de vie.

Pour l'étude 0215, la réponse thérapeutique s'entend d'une baisse égale ou supérieure à 25 % de l'indice IPSS et d'une hausse égale ou supérieure à 30 % du débit urinaire maximal.

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Dans les trois essais cliniques, la diminution de l'indice IPSS global et des scores de symptômes irritatifs et de symptômes obstructifs est statistiquement plus grande dans le groupe de la silodosine que dans le groupe du placebo.

- Dans l'étude 0215, la baisse moyenne de l'indice IPSS global du moment de référence à la 12<sup>e</sup> semaine est respectivement de -7,1 et de -6,7 dans les groupes de la silodosine et de la tamsulosine. L'étude conclut que la silodosine n'est pas inférieure à la tamsulosine : DM (IC à 95 %) de 0,3 (-0,4 à 1,0). Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux médicaments quant à la variation des scores de symptômes irritatifs ou obstructifs.
- Dans l'étude 0215, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant au pourcentage de patients qui se rangent dans la catégorie des répondeurs (baisse  $\geq$  25 % de l'indice IPSS) entre la silodosine (67 %) et la tamsulosine (65 %).
- Les études SI04010 et 0215 révèlent que la qualité de vie est mieux, dans une proportion statistiquement significative, dans le groupe de la silodosine que dans le groupe du placebo après 12 semaines. Dans l'étude SI04009, la différence entre les traitements n'est pas statistiquement significative.
- Dans les études SI04009 et SI04010, la hausse du débit urinaire maximal est plus grande, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe de la silodosine que dans le groupe du placebo. Dans l'étude 0215, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la silodosine et le placebo sous cet angle.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre la silodosine et la tamsulosine du point de vue de la hausse du débit urinaire maximal ou de l'amélioration de la qualité de vie en 12 semaines.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes d'intervention des études quant à la proportion de participants aux prises avec un effet indésirable grave.
- La proportion de patients subissant un effet indésirable est statistiquement plus grande dans le groupe de la silodosine que dans le groupe du placebo dans les trois essais cliniques. De ce point de vue, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la silodosine et la tamsulosine dans l'étude 0215.
- L'éjaculation rétrograde constitue l'effet indésirable le plus fréquent de la silodosine : de 14 % à 29 % des participants selon l'étude ; dans l'étude 0215, 2,1 % des hommes traités par la tamsulosine ont fait état d'éjaculation rétrograde.

### **Coût et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare la silodosine à d'autres antagonistes adrénergiques sélectifs dans le traitement de l'hyperplasie bénigne de la prostate en se fondant sur l'ECR de non-infériorité de la silodosine par rapport à la tamsulosine (étude 0215). Le fabricant ne tient compte que du coût des médicaments et il opte pour un horizon temporel d'un an sur la foi de l'information sur l'utilisation du médicament provenant de régimes d'assurance-médicaments publics. Le fabricant indique que le prix de la silodosine se situe dans la gamme de prix des comparateurs ; mais il semble surestimer le prix des comparateurs, car les coûts unitaires dont il est question dans l'analyse sont supérieurs à ceux mentionnés par les régimes d'assurance-médicaments, et il amalgame le coût du médicament de marque et celui du médicament générique.

D'après le prix tenu confidentiel, le coût du traitement journalier de la silodosine (*[coût qui demeure confidentiel à la demande du fabricant]*) est supérieur à celui de la tamsulosine à libération contrôlée (0,15 \$ à 0,24 \$) et à celui d'autres antagonistes adrénergiques alpha comme l'alfuzosine, la doxazosine et la térazosine (0,14 \$ à 0,50 \$). Avant de formuler sa recommandation, le Comité

tient compte du prix du médicament ; dans le cas qui nous occupe ce prix est tenu confidentiel à la demande du fabricant conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

### **Observations de groupes de patients :**

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

### **Membres du CCEM :**

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### **Réunion du 21 mars 2012**

#### **Membres absents :**

Aucun

#### **Conflits d'intérêts :**

Aucun

#### **À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation figurent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.