



## Comisión de Evaluación de Medicamentos

# TAMSULOSINA LIBERACIÓN CONTROLADA (OCAS) Hiperplasia Prostática Benigna

### 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Fármaco:** Tamsulosina liberación controlada (OCAS)

**Indicación clínica solicitada:** Hiperplasia Prostática Benigna

**Autores:** Ana Padilla López

**Revisores:** Nora Izko Gartzia, Francisco Fernández Cortés

**Julio 2008**

### 2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

**Nombre genérico:** Tamsulosina

**Nombre comercial:** Omnic OCAS, Urolosin OCAS

**Laboratorio:** Atellas Pharma SA, Boehringer Ingelheim Internacional

**Grupo terapéutico.** Denominación: bloqueantes alfa-adrenérgicos Código ATC: G04CA

**Vía de administración:** oral

**Tipo de dispensación:** receta médica

**Vía de registro:**

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por envase PVP con IVA (€)
Omic OCAS	30	6510131	27,85
Urolosin OCAS	30	6510124	27,85

### 3.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

#### 3.1 Mecanismo de acción

Bloquea de forma selectiva los receptores prostáticos alfa1a y alfa1d, con menor afinidad por los receptores vasculares que el resto de alfa-bloqueantes. Como consecuencia, produce una relajación de la musculatura lisa uretral y prostática, disminuye la resistencia uretral y mejora la micción y los síntomas irritativos, sin afectar al tamaño prostático.

#### 3.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Síntomas del tracto urinario inferior asociados a la Hiperplasia Prostática Benigna moderada (Baremo Internacional de Síntomas Prostáticos  $\geq 8$ ).

#### 3.3 Posología, forma de preparación y administración

Un comprimido de 0,4 mg cada día vía oral. Puede administrarse con o sin alimentos. No fraccionar ni masticar.

#### 3.4 Farmacocinética

Se trata de un sistema oral de absorción controlada (OCAS) formado por un gel no-iónico de tipo matriz que favorece la hidratación del comprimido, permitiendo su liberación a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, con independencia de la presencia de agua y del pH intestinal, a diferencia de la formulación previa.

A nivel farmacocinético se traduce en:

1. Una menor C<sub>max</sub> (5,88ng/mL vs 13,74ng/mL)
2. Una concentración plasmática continua durante las 24 horas (C<sub>valle</sub>=40%C<sub>max</sub>)

No se han demostrado diferencias en la biodisponibilidad oral cuando se administra con dietas pobres en grasas o en ayunas (cociente AUC<sub>0-24h</sub>=0,115ng.h/mL (IC90%=0,996-1,248); cociente C<sub>max</sub>=1,104ng/mL (0,979-1,245,9)), no habiéndose estudiado el efecto de la dieta normal en su absorción.

Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas, con un volumen de distribución de 0,2L/kg y se elimina mayoritariamente por metabolismo hepático.

## 4.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 4.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Sólo existe un único estudio fase IIIa doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y comparador activo, en grupos paralelos y multicéntrico, donde se evalúa la eficacia y seguridad de dos dosis de tamsulosina OCAS (0,4mg y 0,8mg) frente a placebo y tamsulosina formulación convencional (0,4mg).

Tras un periodo de pre-aleatorización con placebo simple ciego de dos semanas, 2.152 hombres con  $\geq 45$  años y síntomas de vaciado (obstructivos) y de llenado (irritativos) diagnosticados de HPB se asignaron aleatoriamente a un tratamiento de 12 semanas con:

- Placebo (N=357)
- Tamsulosina OCAS 0,4mg (N=361)
- Tamsulosina MR 0,4mg (N=710)
- Tamsulosina OCAS 0,8mg (N=724).

Todos los tratamientos se administraron con comida.

Los criterios de inclusión fueron: hombres de 45 años o mas con síntomas de vaciado y de llenado, diagnosticados de HPB con una puntuación de I-PSS (Baremo Internacional de Síntomas Prostáticos)  $\geq 13$  y un flujo máximo de  $\geq 4\text{mL/s}$  e  $\leq 12\text{mL/s}$ .

Los criterios de exclusión incluyen cualquier otra enfermedad o intervención urológica que pudiera causar HPB, insuficiencia renal o hepática, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular clínicamente relevante, enfermedades del SNC u otras enfermedades potencialmente mortales y todos aquellos pacientes que estuvieran o hubieran tomado otros fármacos para la HPB o que pudieran interferir con estos.

Como variable primaria de eficacia se consideró el cambio medio de la puntuación total del I-PSS (Baremo Internacional de Síntomas Prostáticos), con una puntuación total de 0 a 35, tras 12 semanas de tratamiento.

Los objetivos principales del ensayo fueron:

- a) Detectar si tamsulosina OCAS 0,8mg es superior a tamsulosina de liberación modificada 0,4mg: cuando la diferencia en el cambio medio del I-PSS desde el valor basal hasta el final del estudio  $\geq 1$  punto

- b) Detectar si tamsulosina OCAS 0,4mg y tamsulosina liberación modificada 0,4mg son superiores a placebo: cuando la diferencia en el cambio medio del I-PSS desde el valor basal hasta el final del estudio  $\geq 1,6$  puntos

A juicio clínico, se consideran respondedores aquellos pacientes con una mejoría de al menos un 25% sobre los valores basales.

#### 4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

<i>Referencia: Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study</i>				
<b>Variable</b>	<b>Placebo (N=350)</b>	<b>Tamsulosina OCAS 0,4mg (N=354)</b>	<b>Tamsulosina MR 0,4mg (N=700)</b>	<b>Tamsulosina OCAS 0,8mg (N=707)</b>
<b>Reducción media I-PSS (%)</b>	<b>5,8 (32,0)</b>	<b>7,7 (41,7)</b>	<b>-8,0 (43,2)</b>	<b>-8,0 (42,4)</b>
<i>Diferencia vs placebo</i>		<i>-1,7*</i>	<i>-2*</i>	<i>-</i>
<i>Diferencia vs tamsulosina MR 0,4mg</i>		<i>-</i>	<i>-</i>	<i>0,0<sup>NS</sup></i>

\* p < 0,001 vs placebo

<i>Referencia: Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study</i>				
<b>Variable</b>	<b>Placebo (N=350)</b>	<b>Tamsulosina OCAS 0,4mg (N=354)</b>	<b>Tamsulosina MR 0,4mg (N=700)</b>	<b>Tamsulosina OCAS 0,8mg (N=707)</b>
<b>I-PSS de vaciado: media (DE)</b>				
<i>Valores basales</i>	<i>10,6 (3,4)</i>	<i>10,7 (3,4)</i>	<i>10,8 (3,4)</i>	<i>10,9 (3,3)</i>
<i>Cambio al final del estudio</i>	<i>-3,7 (3,8)</i>	<i>-4,7 (4,0)</i>	<i>-5,0 (4,0)</i>	<i>-5,0 (4,1)</i>
<i>Diferencia vs placebo</i>		<i>-1,0***</i>	<i>-1,2***</i>	<i>-</i>
<i>Diferencia vs tamsulosina MR 0,4mg</i>		<i>-</i>	<i>-</i>	<i>0,0<sup>NS</sup></i>
<b>I-PSS de llenado: media (DE)</b>				
<i>Valores basales</i>	<i>7,6 (2,6)</i>	<i>7,8 (2,6)</i>	<i>7,8 (3,4)</i>	<i>7,7 (2,6)</i>
<i>Cambio al final del estudio</i>	<i>-2,2 (2,7)</i>	<i>-3,0 (2,8)</i>	<i>-3,0 (4,0)</i>	<i>-3,0 (2,8)</i>
<i>Diferencia vs placebo</i>		<i>-0,7*</i>	<i>-0,7*</i>	<i>-</i>
<i>Diferencia vs tamsulosina MR 0,4mg</i>		<i>-</i>	<i>-</i>	<i>0,0<sup>NS</sup></i>

\* p < 0,001 vs placebo

**Referencia: Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study**

Variable	Placebo (N=350)	Tamsulosina OCAS 0,4mg (N=354)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
% <i>pacientes respondedores</i>	60,9 (N=213)	71,2 (N=252)	10,3 (3,4-17,3)	P<0,01	10 (6-30)
Variable	Placebo (N=350)	Tamsulosina MR 0,4mg (N=700)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
% <i>pacientes respondedores</i>	60,9 (N=213)	75,4 (N=527)	14,4 (8,4-20,5)	P<0,001	7 (5-12)
Variable	Tamsulosina MR 0,4mg (N=700)	Tamsulosina OCAS 0,8mg (N=707)	RAR (IC 95%)	p	NNT (IC 95%)
% <i>pacientes respondedores</i>	75,4 (N=527)	73,8 (N=521)	-1,6 (-6,1-3,0)	NS	-

\* Población: todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de la medicación doble ciego, de los que se obtuvieron datos de eficacia primaria en la visita basal y al menos en una visita posterior

#### 4.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

El estudio no tiene la potencia suficiente para detectar diferencias entre tamsulosina OCAS 0,4mg y tamsulosina MR 0,4mg, que son los dos fármacos utilizados en la práctica clínica, y que por tanto deberían ser comparados. Además no existe ninguna indicación aprobada para tamsulosina OCAS 0,8mg.

Los resultados analizados incluyen todos los pacientes que tomaron al menos una dosis de la medicación doble ciego, de los que se obtuvieron datos de eficacia primaria en la visita basal y al menos en una visita posterior, por tanto no se realiza un análisis por intención de tratar.

Como criterio clínico de eficacia se establece una variación del 25% en la puntuación del I-PSS, sin valorarse la variación en alguna variable clínica, como el volumen prostático, el flujo urinario o la necesidad de cirugía, para poder conocer con mayor exactitud la relevancia clínica del estudio.

#### 4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

No procede

#### 4.4 Evaluación de fuentes secundarias

No procede

## 5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

**Frecuentes (1-10%):** trastornos del sistema nervioso: mareo.

**Poco frecuentes (0,1-1%):** trastornos del sistema nervioso (cefalea), cardiacos (palpitaciones), vasculares (hipotensión postural), respiratorios, torácicos y mediastínicos (rinitis), gastrointestinales (estreñimiento, diarrea, nauseas, vómitos), del tejido de la piel y subcutáneos (exantema, prurito, urticaria), del sistema reproductor y de la mama (alteraciones de la eyaculación).

### 5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

En el ensayo clínico anterior la tolerabilidad se evaluó mediante la documentación de efectos adversos comunicados por los pacientes y a través de las constantes vitales.

Se realizó una valoración de los efectos adversos aparecidos o con aumento de su intensidad durante el periodo doble ciego de 12 semanas (TEAEs), para determinar su relación con el propio tratamiento. Todos los tratamientos fueron bien tolerados.

*Referencia: Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study*

Variable	Placebo (N=356)	Tamsulosina OCAS 0,4mg (N=360)	Tamsulosina MR 0,4mg (N=709)	Tamsulosina OCAS 0,8mg (N=722)
% Pacientes con al menos un TEAE*	20 (N=71)	26 (N=93)	24 (N=168)	27 (N=192)
% Pacientes con al menos un efecto adverso relacionado con el tratamiento	7 (N=25)	11 (N=40)	12 (N=82)	14 (N=103)

\* TEAE: Treatment Emergent Adverse Event

**Referencia: Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study**

<b>Variable</b>	<b>Placebo (N=356)</b>	<b>Tamsulosina OCAS 0,4mg (N=360)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)*</b>
<b>% mareo</b>	1,4 (N=5)	1,4 (N=5)	0,0 (-1,7-1,7)	-	-
	<b>Placebo (N=356)</b>	<b>Tamsulosina MR 0,4mg (N=709)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)*</b>
<b>% mareo</b>	1,4 (N=5)	1,3 (N=9)	-0,1 (-1,6-1,3)	-	-
	<b>Tamsulosina OCAS 0,4mg (N=360)</b>	<b>Tamsulosina OCAS 0,8mg (N=722)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)*</b>
<b>% mareo</b>	1,4 (N=5)	2,4 (N=17)	1,0 (-0,7-2,6)	-	-

\* Población: pacientes que tomaron al menos 1 dosis de la medicación doble ciego y de los cuales se obtuvo información sobre seguridad después del inicio del estudio

**Referencia: Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study**

<b>Variable</b>	<b>Placebo (N=356)</b>	<b>Tamsulosina OCAS 0,4mg (N=360)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)*</b>
<b>% eyaculación retrógrada</b>	0,3 (N=1)	1,7 (N=6)	1,4 (0,0-2,8)	-	-
	<b>Placebo (N=356)</b>	<b>Tamsulosina MR 0,4mg (N=709)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)*</b>
<b>% eyaculación retrógrada</b>	0,3 (N=1)	1,4 (N=10)	1,1 (0,1-2,2)	<0,05	89 (46-1001)
	<b>Placebo (N=356)</b>	<b>Tamsulosina OCAS 0,8mg (N=722)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNH o NND (IC 95%)*</b>
<b>% eyaculación retrógrada</b>	0,3 (N=1)	2,5 (N=18)	2,2 (0,9-3,5)	<0,05	46 (29-112)

\* Población: pacientes que tomaron al menos 1 dosis de la medicación doble ciego y de los cuales se obtuvo información sobre seguridad después del inicio del estudio

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de mareo entre ninguno de los grupos activos ni entre los grupos activos y el grupo placebo. El porcentaje de pacientes que sufrieron trastornos de la eyaculación fue mayor en todos los grupos activos, alcanzando en los grupos de tamsulosina liberación modificada 0,4 mg y tamsulosina OCAS 0,8 mg diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo. No se observaron cambios de relevancia clínica en parámetros del ECG, análisis clínicos o exploración física en ninguno de los grupos de tratamiento.

### 5.3 Precauciones de empleo en casos especiales

- Se recomienda precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes que van a someterse a cirugía de cataratas.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a tamsulosina o a alguno de los excipientes, historia previa de hipotensión ortostática o insuficiencia hepática grave.

## 6.- ÁREA ECONÓMICA

### 6.1 Coste tratamiento / DDD y coste del tratamiento completo.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Tamsulosina MR 0,4mg EFG 30 cáps	Tamsulosina MR 0,4mg 30 cáps	Tamsulosina OCAS 0,4mg 30 comp
Precio unitario (PVP+IVA)	17,95	24,51	27,85
DDD	0,4mg	0,4mg	0,4mg
Coste (€) / DDD*	0,63	0,81	0,93
Coste (€) tratamiento / año*	230	297	339

\* Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut . Año 2008 (Enero - Febrero)

### 6.2 impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Medicamento		
	Tamsulosina MR 0,4mg EFG 30 cáps	Tamsulosina MR 0,4mg 30 cáps	Tamsulosina OCAS 0,4mg 30 comp
DDD 2005	-	1.698.270 (95%)	92.520 (5%)
DDD 2006	79.440 (4%)	1.192.230 (55%)	896.640 (41%)
DDD 2007	272.190 (11%)	925.170 (38%)	1.268.430 (51%)
DDD 2008*	62.220 (14%)	143.280 (31%)	247.020 (55%)
Coste (€) 2005	-	1.610.424 (95%)	86.815 (5%)
Coste (€) 2006	50.553 (3%)	1.093.015 (55%)	833.393 (42%)
Coste (€) 2007	171.616 (8%)	770.609 (36%)	1.177.526 (56%)
Coste (€) 2008*	39.156 (10%)	116.531 (30%)	229.317 (60%)

\* Datos Enero – Febrero 2008. Fuente: GAIA. Gestor de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut

## 7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

### 7.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta. Lugar en terapéutica.

Los estudios disponibles no comparan las dosis aprobadas en ficha técnica y, por tanto, empleadas habitualmente en terapéutica (0,4 mg /día), por lo que no se puede concluir que la nueva presentación aporte ventajas sobre los comprimidos de liberación modificada en cuanto a eficacia (mejor control de los síntomas) y seguridad (reducción de efectos adversos cardiovasculares).

Dosis de tamsulosina OCAS 0,8 mg/día, superiores a las autorizadas en ficha técnica, no han demostrado ser superiores a tamsulosina de liberación modificada a dosis de 0,4 mg /día.

No mejora la pauta de administración, manteniéndose en 1 comprimido/día, y la posible ventaja de administrar el tratamiento con independencia de las comidas sólo se ha confirmado con dietas pobres en grasas, no habiéndose estudiado el efecto de la dieta normal en su absorción. Además, presenta un impacto económico anual superior (12% mas caro respecto a tamsulosina de liberación modificada y 32% respecto a tamsulosina de liberación modificada EFG).

Con los estudios disponibles actualmente, en los que dosis de 0,8 mg de tamsulosina OCAS no son superiores a las dosis de tamsulosina utilizadas en la práctica clínica habitual, podemos concluir que la tamsulosina OCAS no supone ningún avance terapéutico.

**La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: no supone ningún avance terapéutico**

## 8.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Michel M, Korstanje C, Krauwinkel W, Kuipers M. The pharmacokinetic profile of Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS). European Urology Supplements. 2005;4:15-24.
2. Chapple C, Al-Shukri S, Gattegno B, et al. Tamsulosin Oral Controlled Absorption System (OCAS) in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: efficacy and tolerability in a placebo and active comparator controlled phase 3a study. European Urology Supplements. 2005;4:33-44
3. Tamsulosina (Omnice OCAS). Ficha técnica Julio 2006
4. Tamsulosina (Urolosin OCAS). Ficha técnica Julio 2006