EMORD & ASSOCIATES, P.C.
1050 SEVENTEENTH STREET, N.W.
SUITE 600
WASHINGTON, D.C. 20036

TELEPHONE: (202) 466-6937
TELECOPIER: (202) 466-6938

0356 '00 JUN -2 A10:25

July 30, 1999

Mr. Jim Hoadley
Nutrition Health Claims and Dietary Supplements
Office of Special Nutritionals
Center for Food Safety and Applied Nutrition
Food and Drug Administration
200 C Street, SW
Washington, DC 20204

Dear Mr. Hoadley,

Per your request, please find enclosed a copy of the Cukier article "Permixon versus Placebo: Résultats d'une étude multicentrique," *C R Ther Pharmacol Clin,* 4: 14-21, 1985. We are also enclosing a copy of the 1994 Braekman article, "The extract of *Serenoa repens* in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a multicenter open study," *Curr Ther Research,* 55: 776-785, 1994. The Braekman article was referenced in the July 19 CNN broadcast as "a recent study of 305 patients." We have enclosed an original and one copy of each of the articles.

We look forward to future communication with you on this matter.

Sincerely,

Jonathan W. Emord
Eleanor A. Kolton

99P-3030

Sup 2

PERMIXON* VERSUS PLACEBO

Résultats d'une étude multicentrique

Pr CUKIER (PARIS), Pr DUCASSOU (MARSEILLE), Pr LE GUILLOU (BORDEAUX), Pr LERICHE (LYON), Pr LOBEL (RENNES), Pr TOUBOL (NICE), Dr DOREMIEUX (STRASBOURG), Dr GRINENWALD (STRASBOURG), Dr PASTORINI (NICE), Dr RAYMOND (NICE), Dr REZICINER (STRASBOURG), Dr MARTINAGGI* (CASTRES)

RÉSUMÉ

Au cours de cette étude multicentrique réalisée versus placebo, les auteurs se sont attachés à l'évaluation du bénéfice que l'on peut attendre de Permixon sur la symptomatologie fonctionnelle de l'adénome prostatique.
146 malades, âgés de plus de 60 ans, ont reçu pendant 69,2 jours 4 comprimés de Permixon, ou pendant 68,8 jours 4 comprimés de placebo.
Les résultats sous Permixon sont toujours supérieurs à ceux observés sous placebo = réduction de la pollakyurie nocturne supérieure à 30%, amélioration de la dysurie dans 47 % des cas.
Quant au résidu post-mictionnel, il diminue sous Permixon (– 14,72 %) et augmente sous placebo.
La tolérance a été satisfaisante dans les 2 groupes avec, ici encore, un avantage pour Permixon (94,4 % — 91,3 %).

SUMMARY

In an open studie, versus placebo, authors provide an evaluation of therapeutic profit with Permixon in term of fonctionnal symptomatology in prostatic adenoma.
146 patients, aged at less 60, received during 69,2 days 4 tablets of Permixon or during 68,8 days 4 tablets of placebo.
Results with Permixon are always higher than with placebo on every symptoms even on post-urination residue.
Tolerance were excellent in two groups, and better with Permixon (94.4 % — 91.3 %).

* Laboratoires Fabre — P.F. Médicament — 81106 CASTRES cédex.

L'apparition d'un adénome prostatique est un phénomène presque universel chez l'homme atteignant la cinquième décennie de la vie. Au point d'accepter, malheureusement, comme naturelle une modification des mictions avec l'âge.

Si l'androgéno-dépendance de la prostate quant à sa physiologie et son développement est un élément complètement acquis, il apparaît de plus en plus clairement aujourd'hui que la croissance adénomateuse est elle aussi androgéno-dépendante. Connues depuis longtemps par les expériences de castration, ces notions ont été beaucoup précisées.

L'androgéno-dépendance de la prostate est essentiellement régie par la Déhydrotestostérone, forme active de la Testostérone.

La Testostérone est véhiculée dans le sang par une protéine de transport, la TeBG. La fraction libre, seule forme directement et immédiatement disponible, pénètre dans la cellule de l'organe-cible où une réduction (par une 5-alpha-Réductase) la transforme en Déhydrotestostérone (DHT).

Parmi les destinées de la DHT, la plus importante est la liaison à récepteur présent dans le cytoplasme cellulaire pour former un complexe DHT-Récepteur.

Celui-ci va migrer à l'intérieur du noyau pour être incorporé au génome cellulaire et induire la synthèse d'un ARN-messager.

Celui-ci, de retour dans le cytoplasme cellulaire, gouvernera une synthèse protéique, ultime traduction du message hormonal.

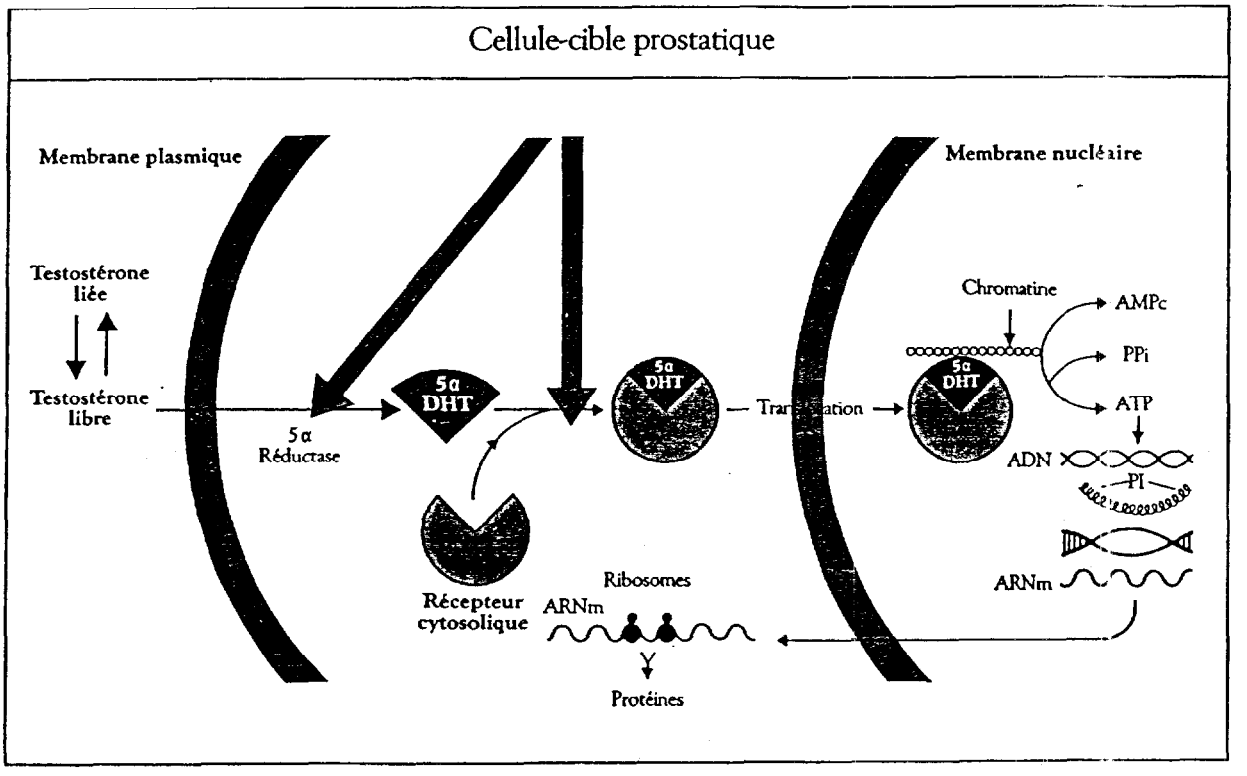
Au cours du vieillissement, le développement de l'adénome prostatique pourrait correspondre à un « emballement » de ce mécanisme physiologique. On retrouve en effet dans les cellules adénomateuses une concentration anormalement élevée de DHT (2 à 5 fois selon les auteurs, la concentration normale), associée à une augmentation de l'activité 5-alpha-réduc-

tasique, une diminution de la 3-alpha-Deshydrogénase (l'enzyme qui dirige le métabolisme de la DHT soit vers le stockage soit vers l'élimination) et enfin, le nombre des récepteurs cytoplasmiques paraît lui aussi augmenté. Cet ensemble d'éléments est le reflet d'une augmentation en potentiel d'activité de la cellule prostatique.

De ce fait, les antiandrogènes ont depuis longtemps été pressentis comme pouvant être une solution thérapeutique d'intérêt et ont fait l'objet de nombreux programmes d'étude.

Toutefois, jusqu'à maintenant, la non spécificité de ces substances, génératrice de problèmes importants de tolérance, en a considérablement limité la portée.

En revanche, l'extrait hexamique de Serenoa Repens B, principe actif de PERMIXON, est un antiandrogène périphérique (Stenger et coll., 1982) par action directe sur le récepteur aux androgènes (Briley et coll., 1983 - Carilla et coll., 1984) et par inhibition de l'activité 5-alpha-réductasique (Sultan et coll., 1984).



Métabolisme de la Testostérone à l'intérieur de l'organe-cible. Point d'impact de l'extrait hexanique de Serenoa Repens B.

Parallèlement à ces travaux, les Laboratoires Fabre nous ont demandé la mise en place d'une étude multicentrique centrée sur l'évaluation du bénéfice que l'on pouvait attendre de PERMIXON sur la symptomatologie fonctionnelle de l'adénome prostatique. La nature éminemment subjective des troubles considérés conduisait de facto à projeter un essai en double-insu contre placebo de façon à démarquer l'activité propre du produit.

I — MATÉRIEL ET MÉTHODE

A — Sélection des malades

Les malades retenus pour l'essai étaient atteints d'un adénome prostatique au stade dit de « prostatisme » et ne relevant donc pas d'une indication chirurgicale. Exempts donc de complications (mécaniques ou infectieuses), ces malades de plus de 60 ans devaient présenter leurs troubles depuis au moins 6 mois. Ils

étaient recrutés à la consultation externe du service.

En ce qui concerne les traitements antérieurs ils étaient interrompus depuis 15 jours au moins, deux mois au moins pour les traitements hormonaux.

Les traitements antiseptiques, antibiotiques ou anti-inflammatoires étaient interrompus depuis 15 jours minimum.

Etaient bien évidemment interdits tout autre traitement visant à améliorer les troubles mictionnels ou tout autre traitement pouvant avoir un effet même indirect sur la symptomatologie fonctionnelle.

B — Critères d'appréciation du résultat

Nous avons retenu comme paramètres d'appréciation du résultat :

— L'évolution de la dysurie ; celle-ci était cotée de 0 à +++selon son intensité. Elle était relevée à chaque examen.

— Les évolutions de la pollakyurie diurne (mictions du lever et du coucher incluses) et nocturne (nombre de levers nocturnes) calculées sur la différence du nombre des mictions aux différents bilans.

Ces deux paramètres étaient pris en compte au début de l'essai, à J30 et au terme de l'essai. Chacun de ces paramètres était par ailleurs relevé de façon hebdomadaire par le patient.

— Deux centres (Marseille et Lyon) ont d'autre part effectué une mesure du résidu post-mictionnel au début et au terme de l'essai. Cette mesure était réalisée par échographie sus-pubienne.

— L'appréciation globale d'efficacité de la part du médecin et du malade au 30e jour et au terme de l'essai.

Au 30e jour et au terme de l'essai la tolérance au traitement était appréciée et cotée en Bonne, Médiocre ou Mauvaise.

C — Traitement expérimental

Chaque malade a reçu un traitement de 4 comprimés par jour (correspondant à 320 mg d'extrait de Serenoa Repens B) absorbés en deux prises au cours des repas pendant une durée de 60 à 90 jours. L'aspect des comprimés (PERMIXON ou placebo) était strictement identique dans les deux séries, ils étaient conditionnés en piluliers neutres codés de la référence adoptée par le laboratoire pour PERMIXON, à savoir PA109.

La formulation des comprimés verum était celle de la forme actuellement disponible.

Les lots thérapeutiques, préalablement randomisés par le laboratoire, étaient, comme de coutume, répartis par tirage au sort aux patients en fonction de leur ordre d'entrée chronologique dans l'essai.

D — Effectif

Une étude antérieure (Champault et coll., 1984) nous avait montré que l'on pouvait envisager d'obtenir la signification pour un effectif de l'ordre de 100 patients traités (50 sous produit actif — 50 sous placebo).

Pour pallier l'augmentation de la variabilité inhérente au mode multicentrique, nous avons choisi d'effectuer l'analyse statistique aux alentours de 160 observations terminées.

II — RÉSULTATS

L'étude comparative en double-insu a porté sur 168 observations. Lors du décodage et en accord avec les expérimentateurs, 12 observations (7 actif, 5 placebo) ont dû être écartées pour non respect absolu du protocole tel qu'il était proposé (traitements associés intercurrents interdits, pathologies associées, âge...).

Par ailleurs 10 observations n'ont pu faire l'objet d'un traitement statistique complet :

Un antihypertenseur français pour les hypertendus américains

6 points à connaître

1 **Prescrit seul** l'efficacité de Fludex est démontrée dans les hypertensions légères et *modérées* (1).

2 **Prescrit en association** à un autre antihypertenseur non diurétique, Fludex permet d'en réduire les doses (2).

3 **La lipophilie** de la molécule confère à Fludex un mécanisme d'action *original confirmé* en clinique par une réponse thérapeutique sûre et efficace dans l'HTA associée à l'insuffisance rénale (3).

4 **Une sensation de bien-être** est rapportée par les patients traités par Fludex (4).

5 Fludex c'est une prescription dans plus de **80 pays**, justifiée par plus de **400 études internationales.**

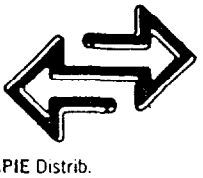
6 Fludex, **c'est un seul comprimé par jour**, car sa molécule lipophile permet une durée d'action de 24 heures (5).

BIBLIOGRAPHIE

(1) C.-B. Abbou (1984) - Journ. Int. Méd. suppl. 46, 14-16.
(2) R.E. Noble et coll. (1983) - Curr. Med. Res. Opin. 8 - suppl. 3, 241-252.
(3) S.R. Acchiardo et coll. (1984) - Journ. Int. Méd. suppl. 46, 36-43.
(4) M.St-G. Wheeley et coll. (1983) - Gaz. Méd. Fr. 90, n° 16, 1568-1574.
(5) D.B. Campbell (1984) - Journ. Int. Méd. suppl. 46, 17-22.

Composition : Chloro-4 N-(méthyl-2 indolinyl-1) sulfamoyl-3 benzamide ou indapamide (dci), 2,5 mg ; excipients q.s. pour un comprimé drageifié ; soit 75 mg d'indapamide pour une boîte de 30 comprimés. **Propriétés pharmacologiques :** Activité antihypertensive. À la dose de 2,5 mg/jour, Fludex, dérivé sulfamidé diurétique non thiazidique, exerce chez l'homme une activité antihypertensive prolongée, tandis que son effet salidiurétique demeure infraclinique. Fludex diminue l'hyper-réactivité vasculaire à l'angiotensine en modifiant les échanges ioniques transmembranaires, essentiellement calciques. L'activité anti-hypertensive de Fludex est périphérique, à l'exclusion de toute action centrale. **Indication thérapeutique** : Traitement de l'hypertension artérielle essentielle, avec ou sans retentissement cardiaque, oculaire, rénal ou cérébral. **Contre-indications :** Accidents vasculaires cérébraux récents, insuffisances rénale et hépatique graves. **Précautions particulières d'emploi :** Surveiller les taux sanguins du potassium et de l'acide urique, en particulier chez les sujets prédisposés à une hypokaliémie ou goutteux, même traités. Une sensibilité aux dérivés sulfamidés est possible. Éviter de prescrire Fludex, comme toute molécule nouvelle, au cours de la grossesse. En cas d'hypertension rebelle, associer Fludex à un antihypertenseur central ou à un β-bloquant. **Effets indésirables :** Rares et peu sévères cas d'asthénie ou d'hypotension orthostatique. Quelques cas d'hypokaliémie signalés chez des malades particulièrement exposés. L'uricémie peut s'élever légèrement, sans provoquer d'accès goutteux chez des sujets jusque-là indemnes. **Mode d'emploi et posologie :** UN SEUL COMPRIMÉ PAR JOUR, quelle que soit la sévérité de l'hypertension. Coût journalier du traitement : **2,19 F.** Le mécanisme d'action de Fludex dispense d'un régime désodé strict. Précautions posologiques : La dose efficace antihypertensive est d'un comprimé par jour (2,5 mg). Cet effet n'est pas majoré, tandis que l'effet diurétique s'amplifie aux doses supérieures, qui ne doivent pas être utilisées. **Surdosage :** À très forte dose (40 mg), l'action diurétique est importante. Le contrôle de la kaliémie est nécessaire. Aucune toxicité n'a été observée. **Durée de conservation :** 5 ans. **Tableau C** - A.M.M 314 437.2 - **Prix : 65,80 F** + 0,45 (S.H.P.). Remb. Séc. Soc. 70 % - Admis aux Coll.

1 comprimé par jour



FLUDEX®

INDAPAMIDE

L.B.F. BIOPHARMA **EUTHERAPIE** Distrib.
20, rue du Pont - 92201 NEUILLY SUR SEINE - Tél. : 758 12 60

5/FL/20/01/1 - Visa PM 620 R 386 / gérard brun & associés

— 7 observations dans le groupe PERMIXON :

- 5 perdues de vue sans que l'on puisse en connaître la raison, malgré essais de relance téléphonique et épistolaire ;
- 1 patient décédé (accident de la circulation) ;
- 1 diagnostic de cancer prostatique au décours de la période expérimentale et qui a justifié la mise en place d'un traitement spécifique.

— 3 observations dans le groupe placebo : 2 perdues de vue et une pour intervention chirurgicale non urologique.

Comme de règle dans ce type d'essai, une vérification de l'homogénéité des deux groupes à J0 a d'abord été effectuée. Cette homogénéité vérifiée est en effet le préalable indispensable à toute comparaison ultérieure des évolutions observées dans chacun des groupes.

Cette homogénéité est satisfaisante (différence non significative entre les valeurs mesurées dans chaque groupe à J0) pour l'âge (68,7 ans + 8,9 dans le groupe PERMIXON, 70,3 ans + 8,7 dans le groupe placebo), les pathologies associées, les traitements antérieurs, l'intensité de la symptomatologie fonctionnelle (PKD, PKN, Dysurie) et le résidu postmictionnel. La durée moyenne du traitement était de 69,2 jours (69,7 jours dans le groupe PERMIXON, 68,8 jours dans le groupe placebo).

- *Pollakyurie diurne*

	J0	Evolution J30 - J0	Test Stat. J30 - J0	Evolution JTerm. - J0	Test Stat. JTerm. - J0
PERMIXON	7,7	– 11,6 %	S	– 19,48 %	S
PLACEBO	7,8	– 1,28 %	($p < 0,05$)	– 1,28 %	($p < 0,001$)

La différence intragroupe entre J Terminal et J0 est significative dans le groupe PERMIXON, non significative dans le groupe PLACEBO. La différence intergroupe, significative dès J30 voit son degré de signification se renforcer au terme de l'essai.

- *Pollakyurie nocturne*

	J0	Evolution J30 - J0	Test J30 - J0	Evolution JTerm. - J0	Test JTerm. - J0
PERMIXON	3,3	– 30,3 %	S	– 33,3 %	S
PLACEBO	3,4	– 11,76 %	($p < 0,01$)	– 14,70 %	($p < 0,001$)

Là encore la différence entre les évolutions observées dans chacun des deux groupes est favorable à PERMIXON, la différence se renforçant là encore à la fin de la période d'étude.

Le regroupement par tranche de gravité permet de mettre en évidence un aspect qualitatif que l'on ne perçoit pas sur les calculs effectués sur les moyennes.

Nous avons regroupé les pollakyuries nocturnes (PKN) que nous considérons comme négligeables (0 ou 1 lever), les PKN moyennes (2 ou 3 levers) et les PKN graves (plus de 3 levers).

— *Dans le groupe PERMIXON (expression en % de l'effectif)*

	Nulle (0 ou 1)	Moyenne (2 ou 3)	Grave (> 3)
J0	8,5	51,4	40
J30	29,8	56,1	14
JT.	36,75	48,5	14,7

Au terme de l'essai, on observe un gain de l'ordre de 25 % sur les formes graves et le nombre de retours à la normale est de l'ordre de 30 %.

— *Dans le groupe PLACEBO (expression en % de l'effectif)*

	Nulle (0 ou 1)	Moyenne (2 ou 3)	Grave (> 3)
J0	13	50,6	36,4
J30	13,4	55,2	31,3
JFin	23,9	43,6	32,4

Contrairement au groupe traité, les formes graves ne régressent que peu (de l'ordre de 5 %) et le gain sur les formes légères est de l'ordre de 10 %.

- *Dysurie (en % de l'effectif)*

	Amélioration	Nul	Aggravation
PERMIXON	47,05	51,47	1,47
PLACEBO	30	57,14	12,85

La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,001$).

- *Résidu post-mictionnel*

	J0	Evolution JTerm. - J0	Test JT - J0
PERMIXON	110,7	– 14,72 %	S ($p < 0,05$)
PLACEBO	103,3	+ 53,24 %	

On observe une amélioration dans le groupe PERMIXON face à une aggravation dans le groupe PLACEBO. La différence entre les évolutions est significative.

- *Jugement d'efficacité*

A J30, le jugement du médecin donne 66,7 % de résultats bons et très bons (26,9 % dans le groupe PLACEBO) et se confirme à la fin de l'essai (69,7 % de très bons et bons dans le groupe PERMIXON).

Aussi bien à J30 qu'à la fin de l'essai, les différences sont significatives tant en ce qui concerne les jugements des malades que ceux des médecins.

En ce qui concerne la tolérance, elle apparaît comme tout à fait satisfaisante avec 94,4 % de bonne tolérance dans le groupe PERMIXON (91,3 % dans le groupe PLACEBO).

Dans le groupe PLACEBO, 7 intolérances ont été décrites : 5 cas ont été étiquetés tolérance médiocre sans que ne soit expressément proposé le type de trouble signalé. Par ailleurs ont été relevés un cas de céphalée et une « incontinence nocturne ».

Dans le groupe PERMIXON, 4 cas d'intolérance ont été relevés : 1 tolérance médiocre non précisée, 1 acouphène associé à une gingivite et 1 cas d'HTA. Par ailleurs, dans ce groupe, l'information manque pour une observation.

CONCLUSION

Cette étude, centrée pour l'essentiel sur la symptomatologie fonctionnelle de l'adénome prostatique, préoccupation majeure du malade, nous a permis de vérifier et de confirmer les résultats antérieurement obtenus.

En ce qui concerne la pollakyurie nocturne, on observe une réduction globale de celle-ci de plus de 30 % ; cette réduction est statistiquement supérieure à celle observée sous placebo ($p < 0,001$).

Cette évolution porte, d'autre part, essentiellement sur les formes les plus gênantes (pollakyurie supérieure à 3 levers).

Il en est de même pour la dysurie avec plus de 47 % d'amélioration ($p < 0,001$ par rapport à l'évolution observée sous placebo).

Enfin, en matière de résidu post-mictionnel, celui-ci diminue sous PERMIXON (– 14,72 %) alors qu'il augmente sous placebo ; la différence entre les évolutions observées est significative ($p < 0,05$).

La tolérance enfin, qualifiée de bonne dans 94,4 % des cas, doit être considérée comme tout à fait satisfaisante.

PERMIXON apparaît donc comme une solution thérapeutique d'intérêt pourvu que l'on se place dans des situations parfaitement codifiées, en particulier en l'absence de complications et donc d'indication à un geste plus agressif.

Par ailleurs, associée aux données hormonales déjà citées, une telle étude ouvre sur les perspectives de recherche extrêmement prometteuses et qui devraient avantageusement bénéficier de l'introduction de nouvelles méthodes d'approche, comme l'échographie endorectale, qui permettraient à la fois de visualiser l'obstacle, d'en apprécier une éventuelle modification ainsi que ses conséquences.

RÉFÉRENCES

1. BRILEY M., CARILLA E., FAURAN F. (1983) — Permixon, a new treatment for benign prostatic hyperplasia, acts directly at the cytosolic androgen receptor in rat prostate. *Brit. J. Pharmacol., 79,* p. 327.
2. BRUCHOVSKY N., LIESKOVSKY G. — Increased ratio of 5 alpha-reductase/3 alpha (beta) — hydroxysteroid dehydrogenase activities in the hyperplasic human prostate. *J. Endocr.,* 1979, *80,* 289-301.
3. BRUCHOVSKY N., RENNIE P. — Hormone receptors in prostatic tissue. *J. Steroid. Biochem.,* 1979, *11,* XI-XII.
4. CARILLA E., BRILEY M., FAURAN F., SULTAN C., DEVILLIER C. (1984) — Binding of Permixon, a new treatment for prostatic benign hyperplasia to the cytosolic androgen receptor in the rat prostate. *J. Steroid Biochem., 20,* 521-523.
5. CHAMPAULT and all. (1984) — A double blind trial of an extract of the plant Serenoa Repens in BPH. *Brit. J. Clin. Pharmacol., 18,* sept. 1984, 461-62.
6. ECKMAN P., SNOCHOWSKI M., DAHLBERG E., BRESSION D., HOGBERG B., GUSTAFSSON J.A. — Steroid receptor content in cytosol from normal and hyperplasic human prostates. *J. Clin. Endocr. Metab.,* 1979, *49,* 205-215.
7. HAMMOND G.L. (1978) — Endogenous steroid levels in the human prostate from birth to old age : a comparison of normal and diseased tissues. *J. Endocrinol., 78,* 7-15.
8. HARPER M.E., PIERREPOINT C.G., FAHMY A.R., GRIFFITH S.K. — The effect of prostatic metabolites of testosterone and other substances on the isolated desoxyribonucleic and polymerase of the canine prostate. *Biochem. J.,* 1970, *119,* 785-86.
9. MORFIN R.F., DI STEFANO S., BERCOVICI J.P., FLOCH H.H. — Comparison of testosterone, 5 alpha, androstane — 3 beta, 17 beta-diol metabolisms in human normal and hyperplasic prostates. *J. Steroid. Biochem.,* 1978, *9,* 245-252.
10. ROBEL P., LASNITZKI I., BAULIEU E.E. — Hormone metabolism and action : testosterone and metabolites in prostate organ culture. *Biochimie,* 1971, *53,* 81-96.
11. SHAIN S.A., BOESEL R.W. — Human prostate steroid hormone receptor quantitation. *Invest. Urol.,* 1978, *16,* 169-174.
12. SITTERI P.K., WILSON J.D. — Dihydrotestosterone in prostatic hypertrophy. I) The formation and content of DHT in the hypertrophic prostate of men. *J. Clin. Invest.,* 1970, *49,* 1737-1745.
13. STENGER A., TARAYRE J.P., CARILLA E., DELHON A., CHARVERON M., MORRE M., LAURESSERGUES H. (1982) — Etude pharmacologique et biochimique de l'extrait hexanique de Serenoa Repens B (PA 109). *Gaz. Méd. de France, 89,* 2041-2048.
14. SULTAN C., TERRAZA A., DEVILLIER C., CARILLA E., BRILEY M., LOIRE C., DESCOMPS B. (1984) — Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of Serenoa Repens B in human foreskin fibroblasts. *J. Steroid Biochem., 20,* 515-519.
15. TUNN U., SENGE T.H., SCHENCK B., NEUMANN F. — Biochemical and histological studies on prostates in castrated dogs after treatment with androstanediol, estradiol and cyproterone acetate. *Acta. Endocr. (Kbh),* 1979, *91,* 373-384.
16. WILLIAMS-ASHMAN H.G., LIAO S., JURKOWITZ L., SILVERMAN D.A. — Testicular hormones and the synthesis of ribonucleic acids and proteins in the prostate gland. *Recent. Progr. Hormone Res.,* 1964, *20,* 247-301.
17. WILSON J.D., GLOYNA R.E., SITTERI P.K. — Androgen metabolism in the hypertrophic prostate. *J. Steroid Biochem.,* 1975, *6,* 443-445.
18. WILSON J.D. (1980) — The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Am. J. Med.,* 68, 745-756.
19. WRIGHT F., KIRCHHOFFER M.O., MAUVAIS-JARVIS P. — Antagonist action of dihydroprogesterone on the formation of the specific dihydrotestosterone cytosolic receptor complex in rat ventral prostate. *J. Steroid Biochem.,* 1979, *10,* 418-422.
20. ZAVA D.T., LANDRUM B., HORWITZ K.B., McGUIRRE W.L. — Androgen receptor assay with R 1881 in the presence of progesterone receptors. *Endocrinology,* 1979, *104,* 1007-1012.

THE EXTRACT OF *SERENOA REPENS* IN THE TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA: A MULTICENTER OPEN STUDY

JOHAN BRAECKMAN

Department of Urology, University of Brussels, Brussels, Belgium

ABSTRACT

Because prostatic surgery is not the treatment of choice for most patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), the therapeutic effect of a 160-mg, twice-daily, oral dose of *Serenoa repens* extract was studied during a 3-month open trial in 505 patients with mild-to-moderate symptoms of BPH. The efficacy of the regimen was evaluated in 305 of these patients. Traditional parameters for quantifying prostatism, such as the International Prostate Symptom Score, the quality of life score, urinary flow rates, residual urinary volume, and prostate size, were found to be significantly improved after only 45 days of treatment. After 90 days of treatment, a majority of patients (88%) and treating physicians (88%) considered the therapy effective. In addition, the serum prostate-specific antigen concentration was not modified by the drug, thus limiting the risk of masking any possible development of prostate cancer during treatment. The incidence of side effects (5%) was low and compares favorably with that reported for existing medical therapies used in BPH patients. The extract of *Serenoa repens* appears to be an effective and well-tolerated pharmacologic agent in treating the mictional problems accompanying BPH.

INTRODUCTION

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is characterized by prostate gland enlargement sufficient to produce obstruction of the urethra.[1-3] The histologic changes that typify BPH may appear as early as the third decade of life and are prevalent in 75% of men by 60 years of age.[3]

While numerous theories have been proposed to explain the spontaneous development of BPH, two primary etiologic factors—in addition to advancing age—have been identified. First, the presence of functioning testes as well as a critical level of androgen are required. Second, a shift in the complex prostatic androgen metabolism occurs, which then favors prostatic accumulation of dihydroxytestosterone (DHT).[4,5] Another major change in gonadal steroid physiology that typically accompanies aging is an increase in the ratio of plasma estrogens to androgens.[6] Because 17-beta-estradiol is known to enhance progesterone receptor production,[7] it is assumed that it may also play a role in regulating the activity of androgen receptor protein.[8] An estrogen effect in the pathogenesis of BPH would explain why the process continues with aging despite declining testicular androgen secretion.

Transurethral and open surgical prostatectomy are the most widely used treatments for BPH patients with severe symptoms such as urinary retention. However, the incidence of complications such as blood loss, urinary tract infection, urethral stenosis, incontinence, impotence, and the need for reintervention is clinically significant after prostatic surgery, and thus excludes its use as routine treatment for all BPH patients.[9-11] This has been an important motivating factor in the development of medical treatment alternatives.

Extract of *Serenoa repens** is obtained from the fruit of the American dwarf palm tree under supercritical conditions with carbon dioxide as a solvent and reportedly has antiandrogenic properties when used as a pharmacologic agent through a direct action at the level of the cytosolic androgen receptor.[12,13] This effect is achieved without significantly influencing testosterone, follicle-stimulating hormone, or luteinizing hormone levels.[14] In addition, *Serenoa repens* extract has an inhibitory effect on 5-alpha-reductase, resulting in reduced transformation of testosterone into DHT.[15] A recent study[16] demonstrated that the 5-alpha-reductase inhibitory potential of the Serenoa extract was very low compared with that of an alternative pharmacologic agent, finasteride (5600 times less potent). A recent study by Di Silverio et al[17] showed that the extract of *Serenoa repens* displays an inhibitory effect both on androgen and estrogen nuclear receptors, and evidence exists that it also acts as an anti-inflammatory and antiedematous agent.[18,19]

The efficacy and safety of the Serenoa extract have already been demonstrated in several clinical trials.[20,21] In a recent double-blind, placebo-controlled study of 238 patients with BPH, superiority of *Serenoa repens* extract over placebo was shown to be significant after only 1 month of treatment (unpublished data, J. Braeckman et al, 1994). Not only were overall clinical symptoms such as pollakiuria, nocturia, hesitancy, dysuria, and urgency significantly improved, but there was similar improvement in the total symptom score, the prostatic volume, and the major urinary flow parameters. The agent appeared to be well tolerated, with only 3% of patients receiving the active drug reporting minor side effects compared with 4% of those receiving placebo.

The aim of the present study was to confirm the therapeutic benefits,

Address correspondence to: Dr. Johan Braeckman, Department of Urology, AZ. VUB, Laarbeeklaam 101, 1090 Brussels, Belgium.
Received for publication on February 17, 1994. Printed in the U.S.A.
Reproduction in whole or part is not permitted.

* Trademark: Prostaserena® (Thorahol Pharma, Brussels, Belgium).

0011-393X/94/$3.50

efficacy, and safety of the extract of *Serenoa repens* in a large number of patients with BPH.

PATIENTS AND METHODS

Between December 23, 1992, and October 17, 1993, 112 urologists contributed to the enrollment of 505 patients with BPH into this study. The study patients received daily oral doses of the extract of *Serenoa repens* in 160-mg capsules administered twice daily for a 3-month period. Medical visits for evaluations were scheduled for days 0, 45, and 90.

The inclusion criteria for the study included hyperplasia of the prostate gland, no evidence of cancer after digital rectal examination and transrectal echography, absence of any abnormalities in urine culture, and a maximal urinary flow rate between 5 mL/s and 15 mL/s for a voided volume of ≥100 mL. Patients older than 80 years, those with a postmictional urine volume >100 mL, or any malformation, tumor, or infection of the genitourinary system were excluded from the study. Patients who had undergone previous endoscopy of the lower urinary tract or prior treatment for BPH, and those in debilitated physical condition resulting from the presence of other chronic disease were also excluded. Patients were also excluded if they were being treated with antibiotics.

All patients accepted into the study provided oral informed consent before participating. Study participants were asked to refrain from consuming excessive amounts of alcoholic beverages or coffee, and from eating spicy foods, particularly on the day before the first medical evaluation.

In addition to a routine clinical examination, specific parameters were examined at each visit. These included measurement of the mean and maximal urinary flow rates, the mictional volume, residual urine volume (as measured by transabdominal echography), prostatic volume (as classified by rectal toucher into the following three categories: 1 = <40 g; 2 = 40–60 g, 3 = >60 g). More precise measurement of prostatic volume was performed by transrectal echography, according to the formula described by Terris and Stamey ((anteroposterior diameter × [laterolateral diameter]^2 Π)/6).[22]

At each visit, culture and microscopic urine examinations were performed, and determinations of the International Prostate Symptom Score (I-PSS; on a scale of 0 to 35), and quality of life score measurements (seven categories), as recommended by the International Consensus Committee, were made.[23] On days 45 and 90, the patients and physicians were asked to give their global evaluation of the treatment (five categories), and were asked about side effects. In addition, serum prostate-specific antigen (PSA) concentrations were measured on days 0 and 90.

The effect of treatment on continuous variables was evaluated, using analysis of variance for repeated measures with the factor time as classification criterion, followed by Dunnett's post hoc tests. Student's t test was

used to analyze the effect of treatment on PSA concentration. The noncontinuous variables were analyzed using the chi-square or the Wilcoxon's two-sample test.

RESULTS

Of the 505 patients enrolled in the study, there was a total of 16 dropouts (7 after 45 days of treatment and 9 between day 45 and day 90 of treatment) (Table I). These patients were included in the safety evaluation but were excluded from the efficacy evaluation. An additional 184 patients who did not fulfill all inclusion criteria were excluded from the efficacy evaluation, leaving 305 patients in whom efficacy could be evaluated.

The effect of treatment on the maximal and mean urinary flow rates was significant ($P < 0.0001$) (Table II). The increase in these two parameters was already evident after 45 days at 17% for each of the two parameters and remained significant to day 90, when 25% and 27% increases, respectively, were measured. A slight, but nonsignificant ($P > 0.05$), increase was noted for the mictional volume, but residual urinary volume was found to be significantly decreased ($P < 0.0001$) by the treatment. The latter effect was maximal after 45 days (20% decrease) and remained approximately the same at day 90.

The prostatic volume, as measured by transrectal echography, was found to be significantly decreased ($P < 0.0001$) during the study. This was evidenced by a mean 9% decrease after 45 days, followed by a mean 10% decrease on day 90. In addition, a significant improvement ($P < 0.0001$) of mean I-PSS was noted, with a 22% improvement after 45 days which increased to 35% by 90 days. The quality of life score was also significantly affected ($P < 0.0001$) by treatment. After 45 days, it remained unchanged in 33% of patients, improved in 65%, and worsened in only 2%. At 90 days, this parameter remained unchanged in 19%, was improved in 78%, and had worsened in only 3% of patients (Figure 1). Importantly, the treatment did not significantly ($P > 0.05$) alter PSA concentrations in these patients.

The subjective evaluations of treatment made by patients after 45 and 90 days of treatment were favorable ($P < 0.0001$). After 45 days, 83% of

Table I. Number of patients available for the efficacy and safety evaluations of treatment with the extract of *Serenoa repens* (160 mg orally, twice daily).

Total no. of patients	505
Dropouts	
Total	16
On day 45	7
Between day 45 and day 90	9
No. of patients available for safety evaluation	505
No. of patients who did not fulfill all inclusion criteria	184
No. of patients available for efficacy evaluation	305

Table II. Efficacy of treatment with the extract of *Serenoa repens* (160 mg orally, twice daily) in patients with benign prostatic hyperplasia as measured by various study parameters. (Values are expressed as mean ± SD.)

Parameters	Day 0	Day 45	Day 90
Maximal urinary flow rate (mL/s)	9.78 ± 2.25	11.42 ± 4.42*	12.19 ± 4.19*
Mean urinary flow rate (mL/s)	5.83 ± 1.79	6.81 ± 2.45*	7.41 ± 2.88*
Mictional volume (mL)	225.6 ± 97.9	226.5 ± 94.6 NS	234.2 ± 104.7 NS
Residual urinary volume (mL)	35.8 ± 22.8	28.6 ± 27.9*	28.6 ± 32.0*
Prostatic volume (mm^3)	40,348 ± 30,526	36,644 ± 26,722*	36,246 ± 26,555*
Prostate-specific antigen concentration (ng/mL)	3.44 ± 5.22	Not determined	3.28 ± 4.76 NS
International Prostate Symptom Score	19.0 ± 6.9	14.8 ± 6.9*	12.4 ± 6.7*

NS = not significant. *$P < 0.0001$, analysis of variance followed by post hoc Dunnett's *t* tests. Student's *t* test for paired samples in the case of prostate-specific antigen concentrations.

patients estimated that the drug was effective (very, moderately, or slightly), and this percentage increased to 88% after 90 days. Similarly, global evaluations made by physicians after 45 days and after 90 days were favorable ($P < 0.0001$). After 45 days, 81% of physicians estimated that the drug was effective (very, moderately, or slightly), and this percentage increased to 88% after 90 days (Figure 2).

No serious adverse events were reported. The total of 32 side effects recorded occurred in 25 (5%) patients and were limited primarily to gastrointestinal symptoms (50%) such as gastralgia, nausea, vomiting, constipation, and diarrhea. Other reported effects were dizziness, insomnia, fatigue, muscular pain, tachycardia, angina pectoris, extrasystole, angiopathy, breathlessness, urinary infection, dry mouth, testicular pain, and vesical tenesmus. Side effects warranted premature discontinuation of therapy in only 11 (2%) patients.

DISCUSSION

The results obtained in this open study largely corroborate those recently reported in a placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial (unpublished data J. Braeckman et al, 1994) showing that the extract of *Serenoa repens* is an effective treatment for the mictional problems associated with BPH. Both studies showed that the parameters as defined by international urologist committees for quantifying prostatism,[3,24] such as the I-PSS, the quality of life score, urinary flow rates, residual urinary volume, and prostate size, were significantly improved with administration of this pharmacologic agent. A large majority of patients in our study reported benefit from the therapy on subjective evaluations, and this was corroborated by the evaluations of the urologists administering the treatment.

Several large-scale clinical investigations have documented the effi-

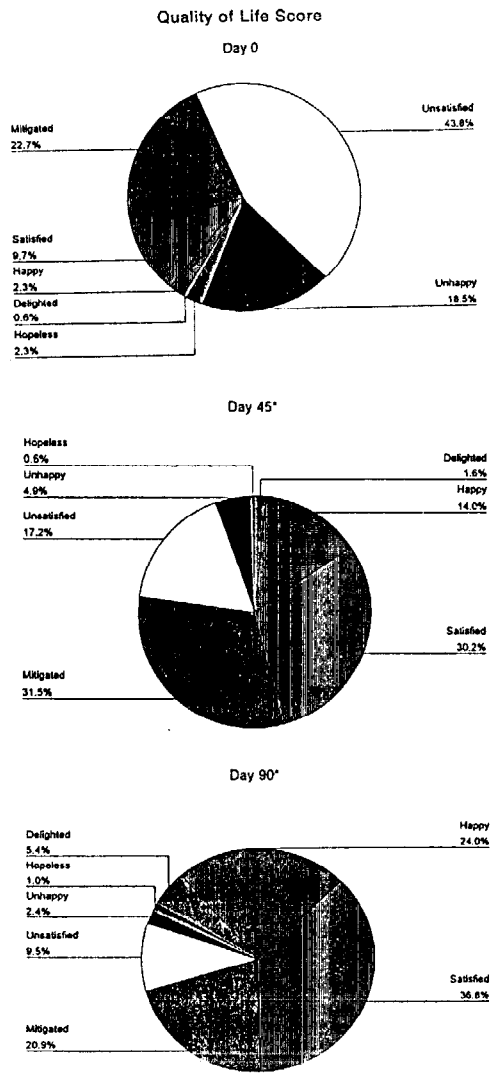


Figure 1. Quality of life scores (percentage) after 45 days and after 90 days of treatment with the *Serenoa repens* extract (160 mg orally, twice daily) compared with day 0 scores. *$P < 0.0001$, Wilcoxon's test for paired samples.

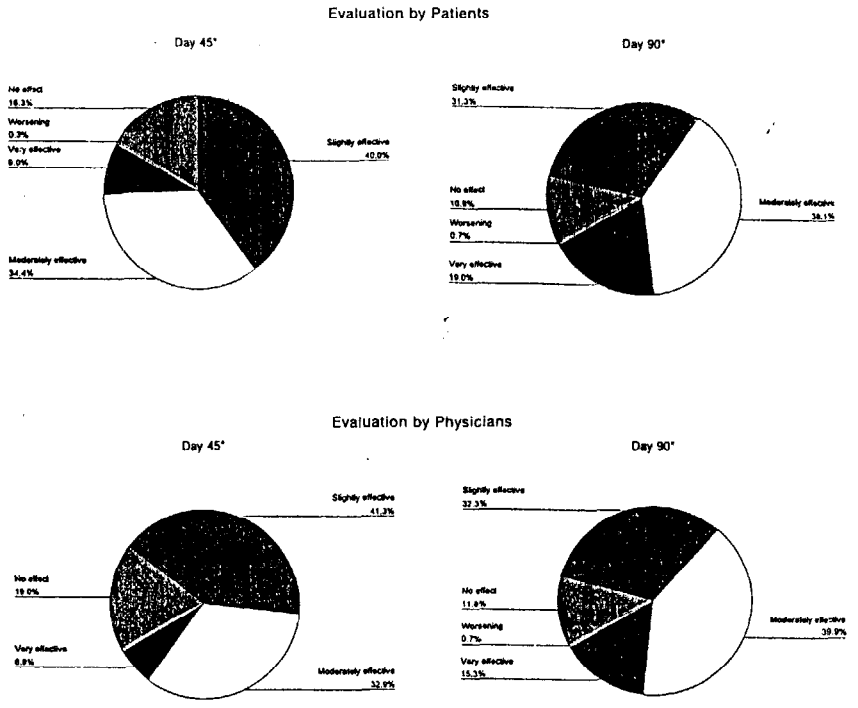


Figure 2. Evaluation of treatment with the *Serenoa repens* extract (160 mg orally, twice daily) as judged by patients and by physicians after 45 days and after 90 days of administration. $^*P < 0.0001$, chi-square test.

cacy of serum PSA levels as an aid to diagnosing prostate cancer.[25–28] The underlying principle is that only minute quantities of PSA enter the general circulation under normal physiologic conditions; however elevated levels signal the presence of prostate malignancy, acute prostatitis, and BPH.[29] Because administration of finasteride is accompanied by significant decreases in PSA levels (about 50% with a 5-mg dose),[30] this treatment carries the risk of masking the development of prostate cancer during treatment. Our study clearly demonstrated the absence of such a risk with administration of *Serenoa repens* extract, as the agent does not modify the serum PSA concentration. The clinical implications of this conservative effect on PSA levels remains to be determined.

The results of this trial in a relatively large study population indicate that *Serenoa repens* extract is relatively well-tolerated by most patients. Its onset of action occurs after 30 to 45 days of treatment, and this constitutes an advantage over most currently available drugs for which delays

may be as high as 6 to 12 months.[31] We conclude that *Serenoa repens* extract, 160 mg administered twice daily, is a safe and effective treatment for the mictional problems associated with BPH. Consequently, it appears to offer a potential pharmacologic alternative capable of improving BPH symptoms in patients with mild-to-moderate disease.

Acknowledgments

The following urologists, cited in alphabetical order, participated in this multicenter trial and are gratefully acknowledged: Abi-Aad, Ackaert, Ampe, Assenmacher, Baert, Bar Moshe, Barreau, Billiet, Blaze, Blondin, Boeckx, Bouffioux, Braeckman, Jan Casselman, Coolsaet, Corbusier, Cornelissen, Cornet, D'Hoedt, D'Udekem, Dardenne, Darimont, De Boe, De Bruyne, De Galan, De Maeyer, DeNollin, De Pierpont, De Schrijver, De Wilde, Dekkers, Denys, Derluyn, Desirotte, Desmet, Detry, Dewilde, Doupagne, Ferrant, Gillis, Hallemans, Hans, Hardy, Hauzeur, Hawotte, Hublet, Hurard, Jorion, Kluge, Lahousse, Ledent, Leonard, Letawe, Libert, Maes, Maquet, Massart, Mathys, Mattelaer, Meneth, Merckx, Mestdag, Minnaert, Naome, Naudin, Nemeth, Nicolas, Nys, Oboy, Opsomer, Pacco, Pietquin, Pontus, Rager, Renard, Rettmann, Ringoir, Robyns, Roelandt, Schuyten, Smet, Smeuninx, Steyaert, Stouffs, Stragier, Tailly, Thibeau, Timmermans, Valcke, Van Belle, Van Brien, Van de Gucht, Van den Branden, Van Nueten, Van Oyen, Van Ruyssevelt, Van Vliet, Vandervaeren, Vandewalle, Vanhoucke, Verhamme, Verleyen, Vervecken, Vossaert, Vrancken, Welvaert, Werbrouck, Wildschutz, Willem, Willemen, Wilmus, and Witters.

This study was supported in part by Therabel Research, Brussels, Belgium.

References:

1. Moore RA. Benign hypertrophy and carcinoma of the prostate. *Surgery*. 1944;16:152–156.
2. Walsh PC. Benign prostatic hyperplasia. In: Harrison JH, et al, eds. *Campbell's Urology*. 4th ed, Vol. 2. Philadelphia: WB Saunders Co; 1979:949–966.
3. Denis LJ. Quantification and incidence of benign prostatic hyperplasia. *Drugs of Today*. 1993;29:328–333.
4. Isaacs JT, Brendler CB, Walsh PC. Changes in the metabolism of dihydroxytestosterone in the hyperplastic human prostate. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56:139–146.
5. Isaacs JT. 5 alpha-reductase inhibitors and the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Drugs Today*. 1993;29:335–342.
6. MacDonald PC, Madden JD, Brenner PF, et al. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49:905–916.

7. Horwitz KB, McGuire WL. Progesterone and progesterone receptors in experimental breast cancer. *Cancer Res.* 1977;37:1733–1738.

8. Mobbs RG, Johnson JF. Basal and estrogen-stimulated hormone receptor profiles in four rat prostatic carcinoma sublines in relation to histopathology and androgen sensitivity. *Cancer Res.* 1988;48:3077–3083.

9. Wennberg JE, Roos N, Sola L, et al. Use of claims data systems to evaluate health care outcomes. Mortality and reoperation following prostatectomy. *JAMA.* 1987;257:933–936.

10. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett ATK, et al. Transurethral prostatectomy: Immediate and post operative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3885 patients. *J Urol.* 1989;141:243–247.

11. Lepor H, Rigaud G. The efficacy of transurethral resection of the prostate in men with moderate symptoms of prostatism. *J Urol.* 1990;143:533–537.

12. Stenger A, Tarayre JP, Carilla F. Etude pharmacologique et biochimique de l'extrait hexanique de Serenoa repens B. *Gaz Med Fr.* 1982;89:2041–2048.

13. Briley M, Carilla E, Fauran F. Permixon, a new treatment for benign prostatic hyperplasia acts directly at the cytosolic androgen receptor in the rat prostate. *Br J Pharmacol.* 1983;79:327–336.

14. Casarosa C, Cosci Di Coscio M, Fratta M. Lack of effects of a lyposterolic extract of Serenoa repens on plasma levels of testosterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone. *Clin Ther.* 1988;10:585–588.

15. Sultan C, Terraza A, Divillier C. Inhibition of androgen metabolism and binding by a liposterolic extract of Serenoa repens B in human foreskin fibroblasts. *J Steroid Biochem.* 1984;20:515–521.

16. Rhodes L, Primka RL, Berman C, et al. Comparison of finasteride (Proscar), a 5α reductase inhibitor, and various commercial plant extracts in in vitro and in vivo 5α reductase inhibition. *Prostate.* 1993;22:43–51.

17. Di Silverio F, D'Eramo G, Lubrano C, et al. Evidence that Serenoa repens extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. *Eur Urol.* 1992;21:309–314.

18. Tarayre JP, Delhon A, Lauressergues H, et al. Action anti-oedémateuse d'un extrait hexanique de drupes de Serenoa repens. *Ann Pharm Fr.* 1983;41:559–570.

19. Breu W, Hagenlocher M, Redl K, et al. Antiphlogistische Wirkung eines mit hyperkritischem Kohlendioxid gewonnenen Sabalfrucht-Extraktes. *Arzneim-Forsch Drug Res.* 1992;42:547–551.

20. Champault G, Patel JC, Bonnard AM. A double-blind trial of an extract of the plant Serenoa repens in benign prostatic hyperplasia. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18:461–462.

21. Cukier PR, Ducassou P, Le Guillou P, et al. Permixon versus placebo. Résultats d'une étude multicentrique. *Comptes Rendus de Thérapeutique et de Pharmacologie Clinique.* 1985;4:15–21.

22. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol.* 1991;145:984–987.

23. Cockett AT, Aso Y, Denis L, Khoury S. Recommendations of the International Consensus Committee. *Prog Urol.* 1991;1:957–972.

24. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, The Measurement Committee of the American Urological Association. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 1992;148:1549–1557.

25. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination, and prostate-specific antigen. *J Urol.* 1990;143:1146–1152.

26. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *NEJM.* 1991;324:1156–1161.

27. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology.* 1993;42:276–282.

28. Guthman DA, Wilson TM, Blute ML, et al. Biopsy-proved prostate cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal examination and elevated serum prostate-specific antigen level. *Urology.* 1993;42:150–154.

29. Oesterling JE. Prostate-specific antigen: Improving its ability to diagnose early prostate cancer. *JAMA.* 1992;267:2236–2238.

30. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. *NEJM.* 1992;327:1185–1191.