

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
11 octobre 2017***Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017****mirabegron*****BETMIGA 25 mg, comprimés à libération prolongée**

B/30 (CIP : 34 009 273 182 5 2)

BETMIGA 50 mg, comprimés à libération prolongée

B/30 (CIP : 34 009 273 183 1 3)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA

Code ATC	G04BD12 (antispasmodique urinaire)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu à la demande de la Commission.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)¹ Collectivités (CSP L.5123-2)¹
Indications concernées	« Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV). »

¹ Non inscrit sur la liste Sécurité Sociale. Inscrit aux Collectivités depuis le 28/07/2015.

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale.
ISP	BETMIGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	BETMIGA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20/12/2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G04 Urologie G04B Urologie G04BD Antispasmodiques urinaires G04BD12 Mirabegron

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande de réévaluation du service médical rendu (SMR) de BETMIGA à la demande de la Commission. BETMIGA, à base de mirabegron (agoniste puissant et sélectif des récepteurs β_3 -adrénergiques (non anticholinergique), est indiqué dans le syndrome d'hyperactivité vésicale. Lors de son inscription, en date du 23/07/2014, la commission de la Transparence avait estimé que :

- le SMR par BETMIGA était faible dans l'indication de l'AMM et provisoire dans l'attente des résultats d'une étude comparative versus un anticholinergique, VESICARE (solifénacine) chez des patients pour lesquels les autres anticholinergiques n'auraient pas été efficaces,
- BETMIGA n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) et ce, notamment dans l'attente des résultats de l'étude versus VESICARE.

Suite à la publication de l'étude de comparaison du mirabegron à la solifénacine², la Commission réévalue le service médical rendu de BETMIGA.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV). »

04 POSOLOGIE

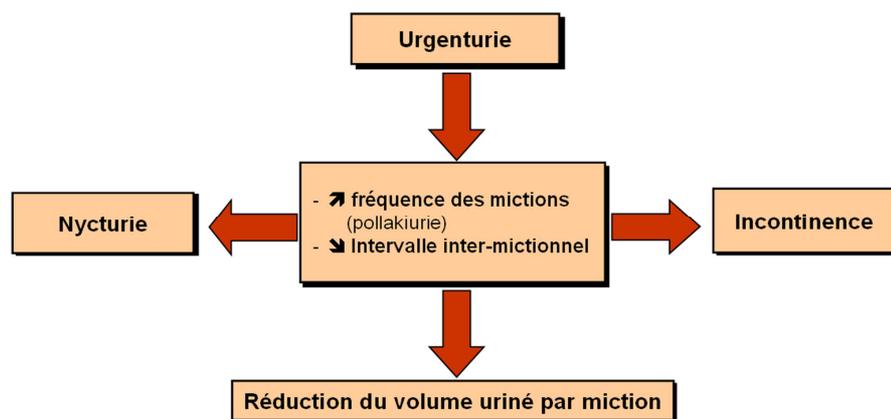
« La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour à prendre pendant ou en dehors des repas. »

² Batista JE, Kölbl H, Herschorn S, et al. The efficacy and safety of mirabegron compared with solifenacin in overactive bladder patients dissatisfied with previous antimuscarinic treatment due to lack of efficacy: results of a noninferiority, randomized, phase IIIb trial. *Therapeutic Advances in Urology* 2015; 7:167-79.

05 BESOIN MEDICAL

Alors que la stimulation par les anticholinergiques des récepteurs muscariniques de la vessie facilite la miction, l'activation des récepteurs β adrénergiques facilite le stockage de l'urine dans la vessie en produisant une relaxation du détrusor au cours de la phase de remplissage de la vessie, augmentant ainsi la capacité de la vessie. L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique caractérisé par un besoin irrésistible d'uriner (urgenterie) avec ou sans incontinence, le plus souvent associé à une pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions, généralement ≥ 8 mictions par 24h) et une nycturie, en l'absence d'infection urinaire ou d'une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes. Parmi les symptômes de l'hyperactivité vésicale, l'urgenterie occupe le statut de symptôme-pivot puisqu'il constitue l'élément déclencheur des autres symptômes éventuellement associés (Figure 1).

Figure 1 : Représentation schématique du syndrome d'hyperactivité vésicale (d'après Chapple 2005³)



Les facteurs de risque de l'hyperactivité vésicale sont notamment l'âge, une ou des grossesses antérieures, des antécédents d'accouchement par voie vaginale et de traumatismes gynéco-obstétricaux, des antécédents de chirurgie pelvienne ou abdominale, l'obésité, l'activité physique intensive et une énurésie dans l'enfance.

Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles pour traiter l'incontinence urinaire par impériosité^{4,5}.

Les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel) et la rééducation périnéo-sphinctérienne sont recommandés (grade C). Ces différentes modalités peuvent être associées afin de réaliser une rééducation visant à inhiber les contractions vésicales. Elles peuvent être proposées en 1^{ère} intention. Les traitements comportementaux, la rééducation périnéo-sphinctérienne et l'électrostimulation fonctionnelle, la chirurgie (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux), les traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniers...) peuvent également être envisagés comme alternatives aux traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire.

Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut également être proposé en 1^{ère} intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation (grade B). Dans une

³ Chapple C, Khullar V, Gabriel Z, et al. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *European Urology* 2005; 48 : 873-4.

⁴ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale. Argumentaire. Mai 2003.

⁵ Pr François Haab (Université Paris VI, Hôpital Tenon, Paris). Rapport sur le thème de l'incontinence urinaire remis à Mr Philippe Bas (Ministère de la Santé et des Solidarités). Avril 2007

méta-analyse⁶, une amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire a été observée quand les anticholinergiques étaient associés à une rééducation, par rapport à la rééducation seule.

Le traitement anticholinergique n'est prescrit :

- qu'après élimination diagnostique d'une infection urinaire et d'une rétention urinaire ;
- qu'en l'absence de contre-indications à l'utilisation des anticholinergiques et en l'absence d'un traitement par anti-cholinestérasique déjà en cours.

La commission de la Transparence a considéré que l'efficacité était comparable entre les 4 anticholinergiques, avec un meilleur profil de tolérance pour CERIS (chlorure de trospium), VESICARE (solifénacine) et TOVIAZ (fésotérodine) par rapport à DITROPAN (oxybutine), qu'il n'y avait pas de donnée permettant de distinguer CERIS, VESICARE et TOVIAZ en termes de performance clinique⁷. Le profil de tolérance médiocre de DITROPAN, notamment chez le sujet âgé, soulève des préoccupations. La Commission a estimé que les spécialités VESICARE, CERIS et TOVIAZ constituaient une option thérapeutique dans la prise en charge de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

Pour rappel, en juillet 2014, la Commission avait estimé que l'extrapolation en pratique clinique des résultats des études cliniques disponibles soulevait des questions sur la place de BETMIGA dans la stratégie thérapeutique. Une étude comparative entre BETMIGA et un anticholinergique, uniquement chez des patients naïfs de tout traitement permettrait de préciser si le mirabegron est équivalent ou supérieur aux anticholinergiques en 1^{ère} intention. Les données de comparaison indirecte n'étaient pas suffisantes pour hiérarchiser les traitements entre eux. Ainsi, la place de BETMIGA dans la stratégie thérapeutique était difficile à préciser au regard des caractéristiques des patients inclus (notamment pré et co-traitements par anticholinergique) et en l'absence d'étude versus anticholinergique. Elle était laissée à l'appréciation des prescripteurs.

Le flavoxate (URISPAS) peut être utilisé en cas de contre-indications, de troubles modérés ou d'intolérance aux anticholinergiques⁸. La toxine botulinique de type A (BOTOX) est un traitement de 2^{ème} intention à envisager en cas d'échec du traitement médicamenteux par anticholinergique et/ou par mirabegron, et représente une alternative aux techniques mini-invasives chirurgicales (implantation d'un dispositif de neuromodulation⁹).

Il existe un besoin thérapeutique de disposer de traitements médicamenteux de 1^{ère} intention efficaces et de profil de tolérance acceptable.

⁶ Alhasso AA et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Review 2009.

⁷ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 26/06/2013 pour CERIS, VESICARE, TOVIAZ, DITROPAN.

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 06/11/2013 pour URISPAS.

⁹ La neuromodulation des racines sacrées consiste à activer ou inhiber des réflexes neuronaux en stimulant électriquement les racines des nerfs sacrés qui innervent la vessie, le sphincter et le périnée à l'aide d'un neuromodulateur implantable.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Nom DCI <i>Laboratoire</i>	CPT* identique	Indications AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
DITROPAN Oxybutynine <i>Sanofi-Aventis</i>	Non	Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale.	26/06/2013 (réévaluation SMR et ASMR)	modéré	La Commission ne peut se prononcer	Oui
CERIS Trospium <i>Rottapharm</i>	Non				ASMR IV en termes de tolérance par rapport à DITROPAN	Oui
VESICARE Solifénacine <i>Astellas Pharma</i>	Non				Oui	
TOVIAZ Fésotérodine <i>Pfizer</i>	Non				Oui	

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Les autres technologies de santé sont représentées par :

- les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel),
- la rééducation périnéo-sphinctérienne,
- la chirurgie (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux),
- les traitements palliatifs (protections, poches collectrices...).

Conclusion

Les anticholinergiques cités dans le tableau ci-dessus sont les comparateurs médicamenteux cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

BETMIGA a une AMM dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne, au Japon (01/07/2011), aux USA (28/06/2012), au Canada (06/03/2013), en Australie (26/09/2013), au Brésil (30/11/2015).

Pays	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Bulgarie	Oui	Remboursement à 25%
Croatie, Irlande, Norvège, Suisse	Oui	Remboursement à 100%
Ecosse	Oui	Pas de conditions particulières
Espagne	Oui	Remboursement de 50 à 90%
Grèce	Oui	Remboursement à 75%
Luxembourg	Oui	Remboursement à 70%
Pays-Bas	Oui	Remboursement à 73,3%
Royaume-Uni	Oui	Uniquement chez les patients chez qui les anticholinergiques sont contre-indiqués, inefficaces, ou mal tolérés.
Slovaquie	Oui	Remboursement de 93,87 à 95,62%
Slovénie	Oui	Remboursement à 10%
Suède	Oui	Uniquement en cas d'intolérance aux anticholinergiques

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	23/07/2014 (inscription)
Indication	Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV).
SMR (libellé)	Faible dans le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes ayant un syndrome d'hyperactivité vésicale. Ce service médical rendu est provisoire dans l'attente des résultats de l'étude versus solifénacine (VESICARE).
ASMR (libellé)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none">- de la faible efficacité observée par rapport au placebo notamment en termes de réduction de mictions quotidiennes,- des limites de l'évaluation (données de qualité de vie exploratoires, absence d'évaluation <i>versus</i> anticholinergique chez des patients naïfs de traitement, absence de comparaison directe versus les alternatives thérapeutiques),- des données disponibles et notamment la comparaison indirecte ne

Etudes demandées	<p>permettant pas de distinguer BETMIGA des anticholinergiques et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport aux autres, aucune conclusion sur l'efficacité comparative ne peut être formulée et le progrès thérapeutique apporté par BETMIGA est difficile à apprécier par rapport aux alternatives médicamenteuses existantes (les anticholinergiques) ayant la même indication.</p> <p>La Commission considère donc que BETMIGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes ayant un syndrome d'hyperactivité vésicale et ce, notamment dans l'attente des résultats de l'étude versus solifénacine (VESICARE).</p> <p>La Commission réévaluera ses conclusions à la lumière des données nouvelles notamment comparatives versus les anticholinergiques (une étude est en cours chez les patients pour lesquels un anticholinergique autre que VESICARE aurait été inefficace).</p>
-------------------------	---

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour rappel, dans son avis du 23/07/2014, la Commission avait examiné :

- 3 études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, chacune d'une durée de 12 semaines (SCORPIO, ARIES, CAPRICORN). Ces 3 études ont fait l'objet d'une analyse groupée prévue a priori¹⁰.
- 2 études réalisées au Japon : étude 048 (non retenue en raison d'un manque de transposabilité des données) et étude 051 ouverte à long terme (non retenue en raison de son caractère non comparatif et d'un manque de transposabilité des données),
- une étude ouverte de tolérance à long terme (TAURUS)¹¹,
- les résultats d'une comparaison indirecte (approche mixte, Mixed Treatment Comparison, MTC).

Dans le cadre de cette réévaluation, le laboratoire a déposé les données suivantes :

- Une revue systématique de la littérature¹² entre 1994 et 2014 ciblée sur les événements cardio-vasculaires des agonistes des récepteurs β_3 adrénergiques à partir d'études cliniques ayant exclu, entre autres, les patients dont l'hypertension était mal contrôlée, avec troubles du rythme ou insuffisance cardiaque. Les données étant manquantes dans ces situations, cette revue systématique de la littérature n'est pas présentée dans le présent avis.
- Une étude¹³ prospective, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer la variation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEGV) après 6 mois de traitement avec du mirabegron (n=35) versus placebo (n=35) chez des patients atteints d'une insuffisance cardiaque chronique de stade NYHA avec une FEVG <40%. En raison de son faible effectif et de sa courte durée, ses résultats ne sont pas présentés.
- Deux études^{14,15} non randomisées, ouvertes, non comparatives, d'une durée courte de 8 semaines portant sur un effectif limité de 50 patients réalisées chez des patients de sexe masculin

¹⁰ Nitti V, Khullar V, van Kerrebroeck P, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder : a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies, *Int J Clin Pract* 2013;67:619-32.

¹¹ Chapple C, Kaplan SA, Mitcheson D et al. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013;63: 296-305.

¹² Rosa GM, Ferrero S, Nitti VW, et al. Cardiovascular Safety of β_3 -adrenoceptor Agonists for the Treatment of Patients with Overactive Bladder Syndrome. *European urology* 2016; 69:311-23.

¹³ Bundgaard H, Axelsson A, Hartvig Thomsen J et al. The-first-in-man randomized trial of a beta3 adrenoceptor agonist in chronic heart failure:the BEAT-HF trial. *European Journal of Heart Failure* 2016; doi:10.1002/ejhf.714

¹⁴ Otsuki H, Kosaka T, Nakamura K, et al. β_3 -Adrenoceptor agonist mirabegron is effective for overactive bladder that is unresponsive to antimuscarinic treatment or is related to benign prostatic hyperplasia in men. *Int Urol Nephrol* 2013; 45:53-60.

avec des symptômes du bas appareil urinaire. Ces études ne seront pas présentées dans le présent avis en raison de leur méthodologie (faible effectif, non comparative, courte durée).

- Une étude¹⁶ analysant les données de 4 études cliniques (SCORPIO, ARIES, CAPRICORN, TAURUS) ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du mirabegron chez des patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans avec une HAV ; ainsi qu'une analyse¹⁷ groupée de la tolérance des études SCORPIO, ARIES, CAPRICORN, TAURUS. Dans la mesure où ces 4 études ont déjà été évaluées par la Commission dans son précédent avis, l'étude Wagg et celle de Nitti ne seront pas présentées dans le présent avis.

- Une étude¹⁸ rétrospective canadienne ayant évalué le nombre médian de jours sous traitement et l'observance du mirabegron dans une population de patients naïfs de traitement et de patients pré-traités, à partir de l'analyse d'ordonnances, non présentée dans le présent avis en raison de sa méthodologie (analyse rétrospective d'ordonnances réalisée à l'étranger),

- Une analyse¹⁹ post-hoc de l'étude SCORPIO afin d'évaluer les données patients (PRO, patient-reported outcomes) chez les patients atteints d'HAV et traités par mirabegron qui ne sera pas présentée dans le présent avis en raison de sa méthodologie (analyse post-hoc d'une étude déjà examinée par la Commission).

- Une étude italienne²⁰ prospective, randomisée, contrôlée, monocentrique ayant pour objectif de comparer l'efficacité du succinate de solifénacine versus mirabegron sur les symptômes de l'HAV et les paramètres urodynamiques sur un faible effectif de 60 patientes évaluables avec une HAV, non présentée dans le présent avis en raison de sa méthodologie (monocentrique, faible effectif).

- Une étude²¹ randomisée, multicentrique, ouverte, de non-infériorité versus l'imidafénacine, anticholinergique non commercialisée en France; de ce fait, cette étude ne sera pas présentée dans le présent avis.

Seront détaillés dans cet avis les résultats de l'étude de non infériorité² dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du mirabegron versus solifénacine chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale et insatisfaits de l'efficacité d'un traitement anticholinergique autre que la solifénacine.

¹⁵ Matsuo T, Miyata Y, Kakoki K, et al. The efficacy of mirabegron additional therapy for lower urinary tract symptoms after treatment with α 1-adrenergic receptor blocker monotherapy: prospective analysis of elderly men. *BMC Urology* 2016; 16:45.

¹⁶ Wagg A, Cardozo L, Nitti VW, et al. The efficacy and tolerability of the b3-adrenoceptor agonist mirabegron for the treatment of symptoms of overactive bladder in older patients. *Age and Ageing* 2014; 43: 666–75.

¹⁷ Nitti VW, Chapple CR, Walters C, et al. Safety and tolerability of the β 3-adrenoceptor agonist mirabegron, for the treatment of overactive bladder: results of a prospective pooled analysis of three 12-week randomised Phase III trials and of a 1-year randomised Phase III trial. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 972–85.

¹⁸ Wagg A., Frank B., Ramos B., et al. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. *Can Urol Assoc J* 2015;9:343-50.

¹⁹ Khullar V., Amarenco G., Angulo J.C., et al. Patient-Reported Outcomes With the b3-Adrenoceptor Agonist Mirabegron in a Phase III Trial in Patients With Overactive Bladder. *Neurourology and Urodynamics*. 2016.

²⁰ Vecchioli Scaldazza C. et Morosetti C.. Comparaison of therapeutic efficacy and urodynamic findings of solifenacin succinate versus mirabegron in women with overactive bladder syndrome: results of a randomized controlled study. *Urol Int* 2016 ;97 :325-329.

²¹ Otsuka A., Kageyama S., Suzuki T. et al. Comparaison of mirabegron and imidafenacin for efficacy and safety in Japanese female patients with overactive bladder: a randomized controlled trial (COMFORT study). *International Journal of Urology* (2016) 23, 1016-1023.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude de non infériorité mirabegron versus solifénacine

Etude	BEYOND ²
Type de l'étude	Phase IIIb, comparative, randomisée, en double aveugle, de non-infériorité.
Date et durée de l'étude	Période initiale de « run-in » de 2 semaines sous placebo, suivie d'une période de traitement de 12 semaines.
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du mirabegron 50 mg et de la solifénacine 5 mg chez des patients avec une hyperactivité vésicale (HAV) et insatisfaits de l'efficacité de leur précédent traitement antimuscarinique (autre que la solifénacine).
METHODE	
Critères de sélection	<p>Critères d'inclusion : âge \geq 18 ans, avec des symptômes d'HAV depuis \geq 3 mois, insatisfaits du manque d'efficacité de leur traitement anticholinergique antérieur (autre que la solifénacine) d'une durée d'au moins 4 semaines au cours des 6 derniers mois (échelle de Likert²²), avec à la randomisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - \geq 3 épisodes d'urgenterie (grade 3 ou 4) avec ou sans incontinence urinaire sur le calendrier mictionnel réalisé sur 3 jours ou - \geq 8 mictions /24h rapporté sur le calendrier mictionnel réalisé sur 3 jours incontinence urinaire par urgenterie ou incontinence mixte mais à prédominance d'urgenterie \geq 3 mois. <p>Critères de non inclusion : patients insatisfaits de leur traitement anticholinergique antérieur du fait de la tolérance, incontinence urinaire de stress ou incontinence urinaire mixte avec prédominance de l'incontinence urinaire de stress.</p>
Cadre et lieu de l'étude	232 centres ²³ dans 33 pays en Europe, Canada, Moyen Orient.
Produits étudiés	Mirabegron 50 mg en une prise par jour. Solifénacine 5 mg en une prise par jour.
Critère de jugement principal	Evolution du nombre moyen de mictions/24h (sur la base d'un calendrier mictionnel complété par le patient sur 3 jours).
Critère de jugement secondaire	Proportion de patients rapportant plus d'un événement indésirable lié au traitement du type bouche sèche, constipation et/ou vision trouble.
Taille de l'échantillon	Un effectif de 718 patients/groupe était requis pour démontrer la non infériorité du mirabegron versus la solifénacine avec une puissance de 80% et un risque alpha unilatéral de 0,025. Une sélection de 1 992 patients, permettait de randomiser 1 692 patients (846 par groupe) afin d'obtenir 1 436 patients évaluable.
Méthode de randomisation	Randomisation 1 :1
Méthode d'analyse des résultats	Population FAS : patients ayant pris au moins une dose de traitement et ayant enregistré au moins une miction à l'inclusion et au moins une miction après l'inclusion. Population PP : patients ayant complété l'étude sans déviation majeure du protocole. Population tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose du traitement. La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) était supérieure à la valeur -0,20 sur la population PP.

²² Echelle de satisfaction du traitement de Likert : auto-questionnaire comprenant 7 items (extrêmement insatisfait, très insatisfait, légèrement insatisfait, ni insatisfait ni satisfait, légèrement satisfait, très satisfait, extrêmement satisfait).

²³ dont 19 centres en France

Résultats :

Sur les 1 870 patients inclus, la population FAS comprend 1 833 patients, la population per protocole (PP), 1 719 patients et la population de tolérance, 1 870 patients.

Sur les 1 870 patients randomisés, 936 ont reçu du mirabegron et 934 de la solifénacine. Un total de 53 (5,7%) patients sous mirabegron et 61 (6,5%) patients sous solifénacine a arrêté prématurément le traitement, principalement suite à la décision du patient (2,2% pour mirabegron versus 2,6% sous solifénacine).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Mirabegron 50 mg n = 936	Solifénacine 5 mg n = 934
Sexe - n (%) de femmes	712 (76,1)	709 (75,9)
Age – moyenne (écart-type), ans	56,7 (14,2)	57,4 (13,6)
≥ 65 ans – n (%)	315 (33,7)	31 (33,6)
≥ 75 ans – n (%)	83 (8,9)	75 (8,0)
IMC – moyenne (écart-type), kg/m ²	27,7 (5,4)	27,5 (5,1)
Surpoids – n (%) (IMC > 25 et < 30)	342 (36,6)	359 (38,5)
Obésité (IMC > 30)	271 (29,0)	263 (28,2)
Type d'HAV – n (%)		
Incontinence urinaire par urgenturie	383 (40,9)	387 (41,4)
Incontinence urinaire mixte (stress/urgenturie)	131 (14,0)	162 (17,3)
Urgenturie sans incontinence urinaire	422 (45,1)	385 (41,2)
Nombre de traitements anticholinergiques antérieurs – n (%)		
1	529 (56,5)	539 (57,7)
2	269 (28,7)	253 (27,1)
>2	138 (14,7)	142 (15,2)
Mictions /24h– moyenne (écart-type)	11,6 (3,2)	11,4 (11,9)
Episodes d'incontinence urinaire /24h – moyenne (écart-type)*	2,1 (2,3)	2,1 (2,0)
Episodes d'urgenturie /24h – moyenne (écart-type)	7,7 (4,7)	7,8 (4,5)
Episodes de nycturie /24h – moyenne (écart-type)	2,3 (1,4)	2,3 (1,4)

* n=410 pour le groupe mirabegron et n= 242 pour le groupe solifénacine

Critère de jugement principal

L'évolution du nombre moyen de mictions/24h entre l'inclusion et après 12 semaines de traitement a été de - 2,95 (0,09) dans le groupe mirabegron versus - 3,13 (0,09) dans le groupe solifénacine, soit une différence de - 0,18 (IC95% [-0,42 ; 0,006]) entre les 2 groupes de traitement, ne permettant pas de démontrer la non-infériorité de mirabegron par rapport à la solifénacine, la non-infériorité étant démontrée si la borne inférieure de l'IC95% était > - 0,20.

Les analyses sur la population FAS ont confirmé ce résultat.

Tableau 2 : Evolution du nombre moyen de mictions par 24h après 12 semaines de traitement par rapport à l'inclusion – Population Per Protocole

	Mirabegron 50 mg n = 865	Solifénacine 5 mg n = 854
Inclusion		
Moyenne (écart-type)	11,6 (0,1)	11,4 (0,1)
Visite finale		
Moyenne (écart-type)	8,7 (0,1)	8,4 (0,1)
Evolution		
Moyenne (écart-type)	-2,99 (0,11)	-3,08 (0,10)
Moyenne ajustée (écart-type)	-2,95 (0,09)	-3,13 (0,09)
IC95%	[-3,12 ; -2,78]	[-3,30 ; -2,95]
Différence		
Moyenne (écart-type)	-0,18 (0,124)	
IC95%	[-0,42 ; 0,06], NS	

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues de l'étude de non infériorité mirabegron versus solifénacine

Les patients inclus dans cette étude avaient tous été traités antérieurement par anticholinergiques et n'étaient pas satisfaits en raison d'un manque d'efficacité (exclusion des patients insatisfaits en raison de la tolérance). Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été de 29,3% dans le groupe mirabegron et de 30% dans le groupe solifénacine. La majorité des EI rapportés sous mirabegron a été de sévérité légère à modérée. Un taux de 1,4% des patients du groupe mirabegron ont rapporté au moins un EI ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement versus 1,8% dans le groupe solifénacine.

Tableau 3 : Evénements indésirables

	Mirabegron 50 mg n=936	Solifénacine 5 mg n=934
N patients avec ≥ 1 EI - %	274 (29,3)	282 (30,2)
N patients avec ≥ 1 EI lié - %	104 (11,1)	135 (14,5)
N décès	0	0
N patients avec ≥ 1 EI grave - %	14 (1,5)	13 (1,4)
N patients avec ≥ 1 EI grave lié - %	4 (0,4)	4 (0,4)
N patients avec ≥ 1 EI ayant entraîné l'arrêt du traitement - %	13 (1,4)	17 (1,8)
N patients avec ≥ 1 EI lié ayant entraîné l'arrêt du traitement - %	9 (1,0)	14 (1,5)
N patients avec EI par sévérité (%)		
Légère	166 (17,7)	172 (18,4)
Modérée	87 (9,3)	93 (10,0)
Sévère	21 (2,2)	17 (1,8)

La sécheresse buccale, la constipation et les céphalées sont les seuls EI rapportés avec une fréquence ≥ 2%. La sécheresse buccale a été plus fréquente dans le groupe solifénacine comparativement au groupe mirabegron : 5,8% versus 3,1%.

Tableau 4 : critère de jugement secondaire

	Mirabegron 50mg n=936	Solifénacine 5 mg n=934
Sécheresse buccale	29 (3,1)	54 (5,8)
Constipation	21 (2,2)	23 (2,5)
Vision trouble	6 (0,6)	4 (0,4)
Total	47 (5,0%)	69 (7,4%)

9.2.2 Données issues des PSUR

Depuis le précédent examen par la Commission de la Transparence, 6 PSUR sont disponibles, couvrant la période du 1^{er} juillet 2013 au 30 juin 2016.

En juillet 2015, à la suite d'un signal du PRAC consécutif à l'évaluation du PSUR n°6 déposé en mars 2015, les autorités de santé européennes ont demandé au laboratoire de mettre en place une « Dear Healthcare Professional Communication » concernant BETMIGA afin, notamment, d'informer de l'ajout d'une contre-indication chez les patients atteints d'hypertension artérielle sévère non contrôlée. A l'issue de l'évaluation, le PRAC a considéré que la balance bénéfice/risque de mirabegon restait favorable.

9.2.3 Données issues du RCP

« La tolérance de BETMIGA a été évaluée chez 8 433 patients souffrant d'une hyperactivité vésicale (HAV), dont 5 648 patients ayant reçu au moins une dose de mirabegron dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu BETMIGA pendant au moins un an (365 jours). Dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées versus placebo d'une durée de 12 semaines, 88% des patients ont terminé le traitement par BETMIGA et 4% des patients l'ont arrêté en raison d'événements indésirables. La sévérité de la plupart des effets indésirables est légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par BETMIGA 50 mg au cours des trois études de phase III en double aveugle contrôlées versus placebo de 12 semaines sont une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2% chez les patients recevant BETMIGA 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1% des patients traités par BETMIGA 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9% chez les patients recevant BETMIGA 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par BETMIGA 50 mg. Les effets indésirables graves incluaient une fibrillation auriculaire (0,2%). Le type et la sévérité des effets indésirables observés pendant l'étude contrôlée versus comparateur actif (antimuscarinique) d'une durée d'un an (étude à long terme) ont été similaires à ceux observés dans les trois études de phase III en double aveugle versus placebo de 12 semaines. »

09.3 Données d'utilisation/de prescription

BETMIGA est commercialisé en non remboursable depuis le 01/01/2016. Après 1 année de commercialisation, 17 891 unités ont été vendues selon les données fournies par le laboratoire.

09.4 Résumé & discussion

En juillet 2014, lors de l'examen de BETMIGA dans le cadre de la demande d'inscription au remboursement, la Commission ne disposait d'aucune donnée de comparaison directe du mirabegron versus un comparateur actif cliniquement pertinent et avait demandé à avoir connaissance des résultats de l'étude versus solifénacine, alors en cours.

Cette étude de non infériorité comparant le mirabegron 50 mg²⁴ à la solifénacine 5 mg²⁴ a porté sur 1 870 patients avec une hyperactivité vésicale (HAV) pour lesquels les autres anticholinergiques (excepté la solifénacine) ont été considérés comme non efficaces par les patients. Un total de 936 patients a reçu du mirabegron et 934 de la solifénacine sur une durée de 12 semaines. Le nombre moyen de mictions par jour à l'inclusion était de 11,6 dans le groupe mirabegron et de 11,4 dans le groupe solifénacine. Le nombre moyen de mictions par jour entre l'inclusion et la fin du traitement a diminué dans les 2 groupes de 2,95 dans le groupe mirabegron et de 3,13 dans le groupe solifénacine, soit une différence de 0,18 (IC95% [-0,42 ; 0,006]) entre les 2 groupes de traitement, ne permettant pas de démontrer la non-infériorité de mirabegron par rapport à la solifénacine (non-infériorité démontrée si la borne inférieure de l'IC95% était > -0,20) (analyse sur la population PP). Les analyses sur la population FAS ont confirmé ce résultat.

Cette étude appelle les commentaires suivants :

- L'AMM de VESICARE permet si nécessaire, une augmentation de la dose à 10 mg de succinate de solifénacine une fois par jour, alors que seule la posologie de 5 mg/jour a été utilisée dans le groupe solifénacine. La posologie du groupe solifénacine n'était donc pas optimale.
- Le critère principal repose uniquement sur le nombre moyen de mictions par jour, sans prise en compte des symptômes cliniques tels que notamment la pollakiurie, ou l'impériosité urinaire.
- La borne de non-infériorité fixée à la valeur -0,20 n'a pas été justifiée.
- En 2014, la Commission avait précisé que la différence observée par rapport au placebo en termes de réduction du nombre de mictions (critère de jugement commun à l'évaluation des anticholinergiques et du mirabegron) sous anticholinergique était de 1 miction/24h (chez des patients ayant les mêmes caractéristiques que ceux sous mirabegron dont 12 mictions à l'inclusion). Le bénéfice du traitement par mirabegron (différence de 0,55 mictions/24h par rapport au placebo) était donc faible. La Commission avait relevé qu'une étude comparative entre BETMIGA et un anticholinergique, uniquement chez des patients naïfs de tout traitement permettrait de préciser si le mirabegron est équivalent ou supérieur aux anticholinergiques en 1^{ère} intention. L'étude BEYOND n'apporte aucun élément de réponse à cette question. L'absence de démonstration d'une non infériorité de mirabegron par rapport à la solifénacine ne permet aucune conclusion quant à leur efficacité relative.

Dans la population de l'étude de non infériorité qui a exclu les patients insatisfaits de leur traitement anticholinergique antérieur (autre que solifénacine) du fait de la tolérance, le mirabegron a entraîné une incidence numériquement plus faible de la sécheresse buccale (3,1% versus 5,8%) par rapport à la solifénacine. La constipation était rapportée par un taux comparable de patients (2,2% mirabegron versus 2,5% solifénacine). La tolérance cardio-vasculaire fait toujours l'objet d'étude (cf paragraphe 09.5).

Compte tenu des nouvelles données d'efficacité et de tolérance, il n'est pas attendu d'impact de BETMIGA sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie ou l'organisation des soins.

En conséquence, BETMIGA n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical identifié.

09.5 Programme d'études

Quatre études sont actuellement en cours :

- Une étude prospective non interventionnelle (BELIEVE) ayant pour objectif d'évaluer l'impact du mirabegron sur la qualité de vie, la satisfaction vis-à-vis du traitement, la durée passée sous traitement et la tolérance. Le critère principal est l'évolution de la qualité de vie sur l'échelle Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q).

²⁴ En une prise par jour

- Une étude de phase IV (PLUS), en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, multicentrique (dont 8 centres français) dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du mirabegron chez les hommes souffrant d'HAV et traités par α -bloquant pour leurs symptômes du bas appareil urinaire (SBAU) liée à une hyperplasie bénigne de la prostate (HBP). Le critère principal est l'évolution du nombre de mictions par jour après 12 semaines de traitement.
- Une étude de phase IV (PILLAR), en double-aveugle, randomisée, contrôlée versus placebo, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du mirabegron chez le patient âgé souffrant d'HAV. Le critère principal est l'évolution du nombre de mictions par jour après 12 semaines de traitement.
- Une étude PASS (post-authorization safety study) sur les événements cardiovasculaires, à la demande des autorités d'enregistrement, est menée sur 5 bases de données différentes, avec une analyse spécifique sur les patients âgés de plus de 65 ans et les patients à haut risque cardiovasculaire. Le rapport intermédiaire est planifié pour juin 2018, le rapport final pour juin 2019.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Place de BETMIGA dans la stratégie thérapeutique :

Compte tenu du fait que :

- le bénéfice du traitement par mirabegron était apparu faible par rapport au placebo lors de la 1^{ère} évaluation par la Commission dans son avis du 23/07/2014,
- l'étude de non infériorité mirabegron versus solifénacine n'a pas permis de démontrer la non infériorité de BETMIGA par rapport à VESICARE sur un critère principal reposant uniquement sur le nombre moyen de mictions par jour,
- l'incertitude sur la tolérance cardio-vasculaire fait toujours l'objet d'un suivi,

BETMIGA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

► L'incontinence urinaire par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irrésistible d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée.

L'hyperactivité vésicale est une affection qui entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et une évolution possible vers un handicap social.

► BETMIGA entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi ; l'étude BEYOND n'ayant pas permis de démontrer la non infériorité de BETMIGA par rapport à VESICARE sur un critère principal reposant uniquement sur le nombre moyen de mictions par jour.

► Au regard des données cliniques disponibles, BETMIGA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale

► Intérêt de santé publique :

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée, à savoir que la spécialité BETMIGA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BETMIGA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, dans le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes ayant un syndrome d'hyperactivité vésicale.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : sans objet.**

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités.