



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 octobre 2009

VESICARE 5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 365 515-0)

VESICARE 10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 365 516-7)

Laboratoires ASTELLAS PHARMA SAS

solifénacine (succinate de)

Liste II

Code ATC : G04BD08

Date de l'AMM (procédure de reconnaissance mutuelle) : 16 août 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

solifénacine (succinate de)

1.2. Indication

« 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. »¹

1.3. Posologie

« Adultes, y compris personnes âgées

La posologie recommandée est de 5 mg de succinate de solifénacine une fois par jour.

Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 10 mg de succinate de solifénacine une fois par jour.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la solifénacine n'ayant pas encore été établies chez l'enfant, VESICARE ne doit pas être prescrit chez l'enfant.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min). En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 mL/min), le traitement doit être utilisé avec prudence et la dose de 5 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère. En cas d'insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9), le traitement doit être utilisé avec prudence et la dose de 5 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée.

Puissants inhibiteurs de l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450

La dose maximale de VESICARE doit être limitée à 5 mg en cas d'administration concomitante de kétoconazole ou d'un autre puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4 utilisé à des doses thérapeutiques; par exemple le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole.

Mode d'administration

Le comprimé de VESICARE 10 mg ou VESICARE 5 mg doit être pris par voie orale et avalé entier avec de l'eau, sans le croquer. Le médicament peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas. »

1 quelques définitions :

Hyperactivité vésicale : syndrome clinique caractérisé par une urgenturie, avec ou sans incontinence, le plus souvent associée à une pollakiurie et une nycturie, en l'absence d'infection urinaire ou une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes.

Pollakiurie : augmentation de la fréquence des mictions (généralement ≥ 8 mictions par 24h).

Urgenturie (anciennement impériosité) : désir soudain, impérieux et fréquemment irrésistible d'uriner.

Incontinence urinaire : perte d'urine soudaine et involontaire.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

| | |
|---------|---|
| G | Système génito-urinaire et hormones sexuelles |
| G04 | Médicaments urologiques |
| G04B | Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus |
| G04BD | Antispasmodiques urinaires |
| G04BD08 | solifénacine |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres anticholinergiques :

- DITROPAN 5 mg, comprimé sécable et ses génériques (oxybutynine), indiqués dans « l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire et la pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une instabilité idiopathique du détrusor ou d'atteintes vésicales neurogènes ».

Le dernier avis disponible pour cette spécialité est celui du 18 mars 2009 (avis de réinscription) dans lequel un SMR modéré a été attribué.

- CERIS 20 mg, comprimé enrobé (trospium), indiqué dans le « 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 (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor) ».

Le dernier avis disponible pour cette spécialité est celui du 16 avril 2008 (avis de réinscription) dans lequel un SMR modéré a été attribué.

- DETRUSITOL 1 mg et 2 mg, comprimé pelliculé (toltérodine), indiqués dans le « 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 ».

Cette spécialité n'a jamais été évaluée par la Commission de la transparence. Elle est commercialisée mais non remboursée.

2.3. Traitements à même visée

Ce sont les traitements comportementaux, la chirurgie (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux), les traitements palliatifs (protections, poches collectrices, étuis péniens...).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme a déposé un dossier comportant :

- les études du dossier d'AMM précédemment évaluées par la Commission (cf avis du 15 février 2006).

Il s'agit de quatre études de phase III dont deux publiées^{2,3}. Toutes sont randomisées, en double aveugle, multicentriques comparant l'efficacité et la tolérance de 2 doses (5 et 10 mg) de solifénacine à celles du placebo dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. L'une (Etude 905-CL-015²) a inclus un bras comparateur (toltérodine) à la posologie de 2mgx2 / jour.

² Chapple CR et al. Randomized, double-blind placebo-and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive. BJU Int 2004 ; 93 : 303-310.

³ Cardozo L et al. Randomized, double blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. J Urol 2004; 172: 1919-1924

- de nouvelles données dont cinq études cliniques et trois études observationnelles :
 - L'étude SUNRISE⁴, comparative, randomisée en double aveugle, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance de la solifénacine par rapport à un placebo, après 16 semaines de traitement, chez 728 patients.
 - L'étude VOLT⁵ non comparative dont l'objectif était l'évaluation subjective de l'efficacité par le patient en termes de gêne et de qualité de vie, après 12 semaines de traitement chez 2 225 patients.
 - L'étude SOLAR, comparative, randomisée en double aveugle dont l'objectif principal était d'évaluer l'apport d'une rééducation comportementale associée à la solifénacine après 16 semaines de traitement chez 643 patients.
 - L'étude VERSUS⁶, non comparative dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la solifénacine après échec d'un traitement antérieur par la tolterodine après 12 semaines de traitement chez 606 patients.
 - L'étude VECTOR⁷, comparative versus oxybutynine, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance après 8 semaines de traitement chez 132 patients.
 - L'étude VESQUAL, étude observationnelle dont l'objectif était de décrire l'évolution des symptômes de l'hyperactivité sous traitement associé à un programme d'accompagnement après 12 semaines de traitement chez 427 patientes.
 - L'étude MICHEL⁸, étude observationnelle dont l'objectif était de décrire la tolérance cardiovasculaire de la solifénacine après 12 semaines de traitement chez 4 450 patients.
 - Et l'étude DSRU, étude de prescription.

Seront présentés dans cet avis :

- les résultats des études du dossier d'AMM tels que la Commission les avait analysés en février 2006
- les résultats des nouvelles études comparatives, réalisées dans le respect de l'AMM, permettant d'apprécier l'efficacité et la tolérance de la solifénacine, c'est-à-dire les études SUNRISE et SOLAR
- les résultats des études observationnelles VESQUAL, DSRU et MICHEL.

Les autres études (VOLT et VERSUS) ne seront pas décrites, leur méthodologie ne permettant pas d'apprécier l'efficacité de VESICARE.

L'étude VECTOR a été réalisée au Canada selon la posologie de l'oxybutynine telle que définie par l'AMM octroyée par les autorités locales (c'est à dire 1 comprimé de 5 mg 2 à 3 fois par jour, soit 10 à 15 mg par jour, avec une posologie maximale de 20 mg par jour). Ce schéma posologique ne correspondant pas à celui de l'AMM octroyée en France⁹, cette étude ne sera donc pas décrite.

⁴ Cardozo et al., Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. *BJU Int* 2008; 102(9): 1120-112

⁵ Garely et al. Symptom bother and health-related quality of life outcomes following solifenacin treatment for overactive bladder: The VESicare open-label trial (VOLT). *Clinical Therapeutics* 2006;289(11): 1935-46

Sand and al. Patient-reported most bothersome symptoms in OAB: post hoc analysis of data from a large, open-label trial of solifenacin. *Int Urogynecol J* 2009 in press (DOI 10.1007/s00192-009-0840-y)

⁶ Chancellor et al. Efficacy of solifenacin in patients previously treated with tolterodine extended release 4 mg: results of a 12-week, multicenter, open-label, flexible-dose study. *Clin Ther* 2008;30(10):1766-81

⁷ non publiée, seul l'abstract est disponible.

⁸ Michel et al. Cardiovascular safety and overall tolerability of solifenacin in routine clinical use. A 12-week, open label, post marketing surveillance study. *Drug safety* 2008; 31 (6) : 505-14

⁹ En France, le RCP recommande une dose initiale de 2,5 mg d'oxybutynine 3 fois/jour, une dose usuelle de 5 mg 2 ou 3 fois/jour avec une dose maximale de 20 mg/jour.

3.1. Résultats d'efficacité

3.1.1. Rappel des résultats des études AMM (issus de l'avis du 15 février 2006)

« Quatre essais de phase III de méthodologie similaire, ayant inclus un total de 3 098 patients, ont comparé les doses de 5mg et 10mg de solifénacine versus placebo durant 12 semaines.

Les critères d'inclusion ont été : homme ou femme âgé de plus de 18 ans ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale (incluant impériosité, incontinence, pollakiurie), depuis plus de 3 mois. Etaient éligibles à la randomisation les patients qui présentaient, après une période de 2 semaines sous placebo, une fréquence moyenne d'au moins 8 mictions par jour et avaient eu durant les trois derniers jours, 3 épisodes d'impériosité et/ou 3 épisodes d'incontinence. Etaient exclus de l'étude les patients ayant une hyperactivité du detrusor d'origine neurologique.

La population étudiée dans chaque groupe était comparable. Elle était majoritairement féminine (80%), âgée en moyenne de 58 ans, les personnes âgées de plus de 75 ans représentant en moyenne 10% de la population. Le nombre moyen de mictions quotidiennes était de 12.

NB : Selon les données de la littérature, environ 30% des patients atteints d'hyperactivité vésicale sont âgés de plus de 75 ans¹⁰.

Critère principal

Réduction moyenne du nombre de mictions par 24h par rapport à la valeur initiale à l'inclusion dans le groupe de traitement.

Critères secondaires

- Réduction du nombre d'épisodes d'impériosité par 24h
- Réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par 24h
- Réduction du nombre d'épisodes de nycturie par 24h
- Augmentation du volume évacué par miction
- Réduction du nombre de protections utilisées par 24h
- Evaluation de l'impact sur la qualité de vie des patients

Résultats sur le critère principal :

Les résultats des 4 essais ont été regroupés pour l'analyse statistique.

Tableau 1 :

| Traitement | Dose quotidienne | Nombre de patients | Réduction du nombre de miction par 24h | Réduction du nombre de miction quotidienne par rapport au placebo | p (vs placebo) |
|--------------|------------------|--------------------|--|---|----------------|
| Placebo | | 1 138 | -1,4 | | |
| Solifénacine | 5 mg | 552 | -2,3 | -0,9 | <0,001 |
| | 10 mg | 1 158 | -2,7 | -1,3 | <0,001 |

La réduction du nombre de mictions quotidiennes a été significativement plus importante dans le groupe solifénacine aux posologies de 5 mg ($\Delta = -0.9$, $p < 0.001$) et de 10mg ($\Delta = -1.3$, $p < 0.001$) que dans le groupe placebo.

¹⁰ Milsom et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001 ; 87 : 760-766.

Les résultats de l'étude 905-CL-015 comprenant un bras toltérodine sont les suivants :

Tableau 2 :

| Traitement | Dose quotidienne | Nombre de patients | Réduction du nombre de miction par 24h | Réduction du nombre de miction quotidienne par rapport au placebo | p (vs placebo) |
|--------------|------------------|--------------------|--|---|----------------|
| Placebo | | 253 | -1,2 | | |
| Solifénacine | 5 mg | 266 | -2,2 | -1,0 | <0,001 |
| | 10 mg | 264 | -2,6 | -1,4 | <0,001 |
| Toltérodine | 2x2 mg | 250 | -1,9 | -0,7 | 0,004 |

La réduction du nombre de mictions quotidiennes, a été significativement plus importante dans le bras toltérodine à la posologie de 2x2mg/j ($\Delta = -0,7$, $p=0.004$) que dans le bras placebo ainsi que dans le bras solifénacine 5 mg ($\Delta = -1,0$, $p<0.001$) et dans le bras solifénacine 10 mg versus placebo ($\Delta = -1,4$, $p<0.001$).

Il n'a pas été observé de différence significative d'efficacité de VESICARE en fonction de l'âge ni du sexe du patient.

Résultats sur les critères secondaires

Les critères secondaires ont été significativement améliorés par rapport au placebo, excepté la nycturie.

Concernant le critère secondaire « réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par 24h », 51% des patients sous solifénacine 5 mg, 52% des patients sous solifénacine 10 mg et 34% des patients sous placebo étaient continents à la fin de l'étude ($p < 0,001$).

Évaluation de l'impact sur la qualité de vie

La qualité de vie a été étudiée comme critère secondaire dans plusieurs essais cliniques, en utilisant deux échelles spécifiques validées de qualité de vie, **Contilife™** et **King's Health Questionnaire**. Ces questionnaires sont des outils spécifiques de l'incontinence urinaire.

Résultats sur le questionnaire Contilife™

Le questionnaire Contilife a été utilisé pour évaluer la qualité de vie dans un essai clinique de phase II. Il permet d'évaluer l'impact de tous les types d'incontinence urinaire sur la qualité de vie selon 28 items répartis dans cinq domaines (activités quotidiennes, situation d'effort, perception de soi, retentissement émotionnel, sexualité). Les résultats sont les suivants :

Tableau 3 : qualité de vie selon les 5 domaines du questionnaire Contilife™

| | | Placebo | VESICARE® | |
|----------------------------|--------------------|---------|-----------|-------|
| | | | 5 mg | 10 mg |
| Activité quotidienne | N | 35 | 35 | 30 |
| | % Δ moyenne | - 10 | - 27 | - 32 |
| | p* | - | S. | S. |
| Effort | N | 35 | 35 | 30 |
| | % Δ moyenne | - 5 | - 17 | - 6 |
| | p* | - | N.S. | N.S. |
| Perception de soi | N | 35 | 35 | 30 |
| | % Δ moyenne | - 9 | - 19 | - 23 |
| | p* | - | N.S. | S. |
| Conséquences émotionnelles | N | 36 | 35 | 30 |
| | % Δ moyenne | - 5 | - 18 | - 27 |
| | p* | - | S. | S. |
| Sexualité | N | 36 | 35 | 30 |
| | % Δ moyenne | + 4 | - 6 | - 8 |
| | p* | - | N.S. | S. |

*S. : significatif versus placebo,

N.S. : non significatif versus placebo

La solifénacine à la posologie de 10 mg a amélioré significativement, par rapport au placebo, les domaines des activités quotidiennes, de la perception de soi, des conséquences émotionnelles et de la sexualité. A la posologie de 5 mg, les améliorations significatives par rapport au placebo ont été uniquement observées dans les domaines des activités quotidiennes et des conséquences émotionnelles.

Résultats sur le King's Health Questionnaire.

La qualité de vie a été évaluée dans 2 des 4 études de phase III de l'AMM au moyen d'une échelle spécifique et validée de qualité de vie, le KHQ (King's Health Questionnaire).

Dix domaines ont été analysés. Les scores pondérés pour chacun des domaines vont de 0 (meilleur) à 100 (pire), un score plus élevé indiquant un impact plus élevé sur la qualité de vie. Sur une échelle de 100, une différence de 5 est considérée comme la différence minimale pertinente pour le patient. Les résultats sont les suivants :

Tableau 4 : qualité de vie selon les 10 domaines du King's Health Questionnaire

| Domaine du King's Health Questionnaire | Résultats à 12 semaines | |
|---|--|------------------------------------|
| | variations moyennes (%) / état initial | p (Solifénacine versus placebo) |
| Perception de l'état de santé général | -11 | S. |
| Impact de l'incontinence | -32 | S. |
| Limitations dans les activités quotidiennes | -33 | S. |
| Limitations physiques | -29 | S. |
| Limitations sociales | -31 | S. |
| Vie privée | -28 | N. S. |
| Emotions | -33 | S. |
| Sommeil / énergie | -25 | S. |
| Mesures de rigueur | -26 | S. |
| Gravité des symptômes | -28 | S. |

Une amélioration de l'échelle qualité de vie KHQ a été observée dans 9 domaines sur 10. Seul le domaine « vie privée » n'a pas été amélioré. »

Données complémentaires :

Des analyses en sous-groupe, prévues au protocole¹¹, non détaillées dans le précédent avis, ont été étayées par la firme dans le nouveau dossier. Ces données à visée exploratoire sont présentées à titre informatif.

Une analyse de l'efficacité de la solifénacine^{12, 13}, après 12 semaines de traitement, dans un sous-groupe de patients atteints d'incontinence urinaire (n=1 873), population issue de l'analyse poolée prévue a priori des 4 essais de phase III d'AMM, a été réalisée.

Une réduction $\geq 50\%$ du nombre d'épisodes d'incontinence a été observée chez environ 70% des patients traités par solifénacine (71% dans le groupe solifénacine 5 mg, 79% dans le groupe 10 mg) et chez 58% des patients du groupe placebo ($p < 0,001$).

Une réduction $\geq 50\%$ du nombre d'épisodes d'urgenterie a été observée chez 62% des patients traités par solifénacine et 44% des patients du groupe placebo ($p < 0,001$).

L'urgenterie a été résolue chez 29% des patients du groupe solifénacine 5 mg, 26% des patients du groupe solifénacine 10 mg, 16% des patients du groupe placebo.

Une continence normale a été retrouvée chez 51% des patients traités par solifénacine 5 mg, 52% des patients traités par 10 mg et 34% des patients sous placebo ($p < 0,001$).

Des résultats en faveur du groupe de traitement par solifénacine par rapport au placebo sont observés dans chaque sous-groupe de patients.

¹¹ Une méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre

¹² Cardozo et al. Reductions in overactive bladder-related incontinence from pooled analysis of phase III trials evaluating treatment with solifenacin. Int Urogynecol 2006; 17(5): 512-9

¹³ Chapple et al. Solifenacin significantly improves all symptoms of overactive bladder syndrome. Int J Clin Pract 2006;60(8):959-66

La firme a également présenté des données chez les patients ≥ 65 ans¹⁴. Il s'agit d'une analyse poolée prévue a priori des études de phase III d'AMM dans ce sous-groupe.

Les patients étaient âgés en moyenne de 71,9 ans (n=1 045) dans le groupe placebo (n=422), 71,4 ans dans le groupe solifénacine 5 mg (n=192) et 72,1 ans dans le groupe solifénacine 10 mg (n=431). La majorité des patients était des femmes. L'ancienneté de l'hyperactivité vésicale était en moyenne de 7,0 ans dans le groupe placebo, 9,2 ans dans le groupe solifénacine 5 mg et de 8,5 ans dans le groupe 10 mg. Moins de 50% des patients avaient été pré-traités.

La réduction moyenne du nombre de mictions par 24h (critère principal de jugement) a été de 2,0 (0,17) dans le groupe solifénacine 5 mg (différence moyenne par rapport au placebo : -1,00 [-1,4 ; -0,6], $p < 0,001$) et de 2,5 (0,13) dans le groupe solifénacine 10 mg (différence moyenne par rapport au placebo : -1,42 [-1,7 ; -1,1], $p < 0,001$).

L'urgenterie a été résolue chez 35% des patients du groupe solifénacine 5 mg, 25% des patients du groupe solifénacine 10 mg, 17% des patients du groupe placebo ($p < 0,01$).

Une continence normale a été retrouvée parmi les patients âgés de plus de 65 ans chez 49% des patients sous solifénacine 5 mg, 47% sous 10 mg, 29% sous placebo ($p < 0,001$).

3.1.2. Résultats des nouvelles études

3.1.2.1. Etude SUNRISE

Méthodologie et objectif :

Etude de phase III, comparative, randomisée, en double aveugle dont l'objectif principal était d'évaluer la réduction des urgenteries par 24h sous solifénacine par rapport à un placebo, après 16 semaines de traitement.

Critères d'inclusion :

Homme ou femme âgé de plus de 18 ans ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale (incluant urgenterie, incontinence, pollakiurie), depuis plus de 3 mois et plus de 3 épisodes d'urgenterie avec ou sans incontinence durant les trois derniers jours.

Etaient éligibles à la randomisation les patients qui avaient durant les trois derniers jours une fréquence moyenne d'au moins 8 mictions par jour et 3 épisodes d'urgenterie sévère avec ou sans incontinence.

Schéma d'administration :

Les patients ont été randomisés une première fois selon un ratio 1 : 3 pour recevoir pendant 8 semaines soit un placebo, soit la solifénacine à la posologie de 5 mg 1 fois/jour. La posologie de solifénacine pouvait être augmentée à 10 mg en fonction de la symptomatologie. Cette augmentation de posologie a été souhaitée par 50% des patients traités initialement par 5 mg.

A la 8^{ème} semaine, les patients précédemment traités par solifénacine 5 mg 1 fois/jour qui souhaitaient augmenter leur dose, ont été à nouveau randomisés pour recevoir soit la solifénacine dosée à 5 mg 1 fois/jour, soit la solifénacine dosée à 10 mg 1 fois/jour. Ces patients ont constitué le groupe « solifénacine ». Ce groupe a servi au calcul du nombre de patients à inclure.

Au total, 728 patients ont été randomisés selon un ratio 1 : 1, 505 dans le groupe solifénacine et 223 dans le groupe placebo.

Critère principal de jugement :

Réduction du nombre moyen d'épisodes d'urgenteries sévères par 24h après 16 semaines de traitement

¹⁴ Wagg et al. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder syndrome: a pooled analysis. Am J Geriatr Pharmacother. 2006;4(1):14-24

Note: L'urgenterie, symptôme principal de l'hyperactivité vésicale, est un symptôme qu'il faut distinguer du besoin pressant normal. Pour éviter tout biais dans l'évaluation du critère principal de l'étude, l'identification des épisodes d'urgenterie a été réalisée au moyen d'une échelle validée (PPIUS : Patient's Perception of Intensity of Urgency Scale)¹⁵.

Cette échelle est cotée de 0 à 4 en fonction de l'intensité de l'urgenterie ressentie :

« 0 ». Aucune envie pressante d'uriner.

« 1 ». Envie légèrement pressante d'uriner : longue attente possible.

« 2 ». Envie moyennement pressante d'uriner : petite attente possible.

« 3 ». Envie très pressante d'uriner : j'ai dû me précipiter aux toilettes.

« 4 ». Incontinence due à une envie extrêmement pressante d'uriner.

La définition formelle de l'urgenterie d'après l'ICS (International Continence Society) correspond aux scores 3-4, à savoir les urgenteries sévères selon l'échelle PPIUS.

Le protocole prévoyait l'inclusion de 616 patients pour mettre en évidence une différence de 0,9 épisode d'urgenterie¹⁶ avec une puissance de 80% et un risque alpha global de 0,05.

Principaux critères secondaires de jugement :

- réduction des épisodes d'urgenterie toutes intensités confondues selon l'échelle PPIUS (scores 1-4)
- variation moyenne par rapport à l'état initial du nombre de mictions par 24 heures, du nombre d'épisodes d'incontinence par 24h, d'incontinence par urgenterie par 24h
- évaluation du traitement par le patient en utilisant :
 - le questionnaire PPBC¹⁷ qui concerne les problèmes vésicaux, coté de 1 (aucun problème) à 6 (problèmes sévères)
 - une EVA évaluant la gêne liée à l'urgenterie
 - une EVA évaluant la satisfaction du patient.

Résultats :

Les résultats sont issus de l'analyse de tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, avec des données initiales et au moins une mesure sous traitement. A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans (30,5% des patients étaient âgés de 65 ans et plus dans le groupe solifénacine, 34,5% dans le groupe placebo) et en majorité des femmes (89,1% dans le groupe solifénacine, 85,7% dans le groupe placebo).

Dans chaque groupe :

- le symptôme prédominant de l'hyperactivité vésicale était l'urgenterie avec incontinence pour 50% des patients
- l'hyperactivité vésicale datait en moyenne de 6,4 ans dans le groupe solifénacine, de 5,2 ans dans le groupe placebo
- 55,5% des patients du groupe solifénacine et 57,4% des patients du groupe placebo n'avaient pas reçu de traitement antérieur.

Tableau 5 : caractéristiques de l'hyperactivité vésicale à l'inclusion

| Moyenne quotidienne (ET) | groupe solifénacine N=503 | groupe placebo N=216 |
|---|------------------------------|-------------------------|
| Nombre d'épisodes d'urgenterie de scores 3-4 | 5,1 (3,4) | 5,5 (3,9) |
| Nombre d'épisodes d'urgenterie de scores 1-4 | 10,7 (3,4) | 10,8 (3,4) |
| Intensité maximum de l'urgenterie (score PPIUS max) | 3,5 (0,5) | 3,6 (0,5) |
| Nombre de mictions/24h | 11,1 (3,2) | 11,1 (3,0) |
| Nombre d'épisodes d'incontinence/24h | 1,6 (2,3) | 2,0 (2,7) |
| Nombre d'épisodes d'incontinence par urgenterie | 1,6 (2,3) | 2,0 (2,7) |

¹⁵ Abrams et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002;21:167-78.

¹⁶ La valeur de 0,9 correspond au moindre effet significatif mesuré dans les études de phase III de l'AMM avec l'une des deux doses enregistrées de VESICARE.

¹⁷ Coyne et al. Validation of the perception of bladder condition in overactive bladder. *Value Health* 2002, 231

Critère principal :

Tableau 6 : évolution du nombre d'épisodes d'urgenteries sévères à 16 semaines :

| Groupe de traitement | N | Nombre moyen d'épisodes quotidiens d'urgenterie de scores 3-4 à l'état initial (écart type ET) | Variation moyenne à 16 semaines (ET) | Différence moyenne / placebo, IC 95%, p |
|----------------------|-----|--|--------------------------------------|---|
| Solifénacine | 503 | 5,1 (3,4) | -2,6 (3,2) | -1,0 ([-1,5 ; -0,4] ; p<0,0001) |
| Placebo | 216 | 5,5 (3,9) | -1,8 (3,8) | |

La réduction du nombre d'épisodes d'urgenteries sévères a été plus importante dans le groupe solifénacine que dans le groupe placebo (différence entre solifénacine et placebo : -1,0 IC95% [-1,5 ; -0,4], p<0,0001).

Critères secondaires :

Par rapport à l'inclusion, le nombre d'épisodes d'urgenterie toutes intensités confondues a diminué de 2,3 (3,0) sous solifénacine et de 1,6 (3,3) sous placebo, soit une différence versus placebo de -0,8 IC 95% [-1,3 ; -0,3], p=0,0006.

Le nombre de mictions par 24h a diminué de 2,1 (2,6) sous solifénacine et de 1,3 (2,7) sous placebo, soit une différence versus placebo de -0,9 IC 95% [-1,3 ; -0,4], p<0,0001.

La différence versus placebo du nombre d'épisodes d'incontinence par 24h (évalué chez 329 patients du groupe solifénacine, 158 du groupe placebo) et d'incontinence par urgenterie par 24h (évalué chez 326 patients du groupe solifénacine, 158 du groupe placebo) a été de -0,5 IC 95% [-0,9 ; -0,2], p<0,05.

Des différences statistiquement significatives ont été observées entre les groupes solifénacine et placebo sur le critère « évaluation du traitement par le patient ».

A l'inclusion, le score du questionnaire PBC, questionnaire validé, était de 4,6 (0,8) dans chaque groupe de traitement. Après 16 semaines de traitement, ce score a diminué de 1,5 (1,3) dans le groupe solifénacine et de 1,0 (1,3) dans le groupe placebo, soit une différence de -0,5 IC 95% [-0,7 ; -0,3], p<0,0001.

3.1.2.2. Etude SOLAR

Méthodologie et objectif :

Etude comparative, randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la solifénacine dosée à 5 mg comparée à celle de la solifénacine dosée à 5 mg associée à un traitement comportemental après 16 semaines de traitement chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale.

Le traitement comportemental consistait en des conseils d'amélioration du contrôle de la vessie associés à des exercices simples de contraction des muscles pelviens pour prévenir l'envie d'uriner.

Critères d'inclusion :

Homme ou femme âgé de plus de 18 ans ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale (incluant urgenterie, incontinence), depuis plus de 3 mois et plus de 3 épisodes d'urgenterie avec ou sans incontinence durant les trois derniers jours.

Etaient éligibles à la randomisation les patients qui avaient durant les trois derniers jours une fréquence moyenne d'au moins 8 mictions par jour et 3 épisodes d'urgenterie ou 3 épisodes d'incontinence par urgenterie.

Schéma d'administration :

Les patients ont été randomisés pour recevoir pendant 8 semaines soit la solifénacine à la posologie de 5 mg 1 fois/jour, soit la solifénacine à la posologie de 5 mg 1 fois/jour associée à un traitement comportemental.

A partir de la 8^{ème} semaine, la posologie de solifénacine pouvait être augmentée à 10 mg 1 fois/jour.

Au total, 643 patients ont été randomisés, 323 dans le groupe solifénacine 5 mg et 320 dans le groupe solifénacine 5 mg + traitement comportemental.

Critère principal de jugement :

Réduction moyenne du nombre de mictions par 24h après 8 semaines de traitement

Le protocole prévoyait l'inclusion de 510 patients pour mettre en évidence une différence de 0,7 mictions quotidiennes¹⁸ avec une puissance de 80% et un risque alpha global de 0,05.

Des analyses sur ce critère de jugement, prévues au protocole, dans des sous groupes de patients (en fonction de l'existence d'un traitement antérieur, de l'âge des patients) ont été réalisées. Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n'a été mise en œuvre, une surestimation de l'effet ne peut donc être exclue. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces analyses exploratoires qui ne sont donc pas présentées.

Principaux critères secondaires de jugement :

- Variation moyenne par rapport à l'état initial de la fréquence des urgenteries par 24h, du nombre d'épisodes d'incontinence par 24h, d'incontinence par urgenterie par 24h
- Perception du traitement par le patient, qualité de vie.

Résultats :

Les résultats sont issus de l'analyse de tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, avec des données initiales et au moins une mesure sous traitement.

A l'inclusion, les patients étaient âgés en moyenne de 58 ans (21,4% des patients étaient âgés de plus de 65 ans dans le groupe solifénacine, 27,5% dans le groupe solifénacine + traitement comportemental) et en majorité des femmes (84,8% dans le groupe solifénacine, 86,6% dans le groupe solifénacine + traitement comportemental).

Dans chaque groupe :

- le symptôme prédominant de l'hyperactivité vésicale était l'urgenterie avec incontinence pour 50% des patients, l'urgenterie sans incontinence pour environ 25% des patients
- l'hyperactivité vésicale datait en moyenne de 4 ans
- 69,5% des patients du groupe solifénacine et 66,3% des patients du groupe solifénacine + traitement comportemental n'avaient pas reçu de traitement antérieur.

¹⁸ La valeur de 0,7 correspond à celle observée dans une étude ayant comparé la toltérodine à la toltérodine + traitement comportemental. Mattiasson et al., Simplified bladder training augments the effectiveness of tolterodine in patients with an overactive bladder BJU International 2003;91(1): 54-60

Critère principal :

Tableau 7 : réduction moyenne du nombre de mictions par 24h après 8 semaines de traitement

| Groupe traitement | de N | Nombre moyen de mictions par 24 h à l'état initial (écart type ET) | Variation moyenne ajustée à 8 semaines | Différence/comparateur moyenne, IC 95% |
|--|------|--|--|--|
| solifénacine seule | 305 | 11,50 (2,99) | -2,18 | -0,69 [-1,04 ; -0,35] p<0,0001 |
| solifénacine + traitement comportemental | 297 | 11,49 (3,00) | -2,87 | |

Après 8 semaines de traitement, la réduction du nombre de mictions par 24h a été légèrement plus importante chez les patients sous solifénacine + traitement comportemental que chez ceux sous solifénacine seule (différence: -0,69, IC95% [-1,04 ; -0,35] ; p<0,001).

Critères secondaires : aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les 2 groupes de traitements.

3.1.2.3. Etudes observationnelles

L'étude VESQUAL, étude observationnelle réalisée en France sur 427 patientes, avait pour objectif de décrire l'évolution des symptômes de l'hyperactivité vésicale sous traitement associé à un programme d'accompagnement, Vesiguide, après 12 semaines de traitement.

Résultats : le maintien des patientes sous traitement a été jugé acceptable par le médecin pour 70,6% des patientes. En termes de qualité de vie (Questionnaire Ditrovie, les répercussions négatives de l'hyperactivité vésicale sur les actes de la vie quotidienne des patientes semblent moins fréquentes après une prise en charge par VESICARE + Vesiguide (programme d'accompagnement).

Cette étude n'évaluant l'effet du traitement qu'associé au programme d'accompagnement, il n'est pas possible d'apprécier l'impact sur la morbidité ou la qualité de vie du traitement par VESICARE spécifiquement.

L'étude DSRU, étude de prescription réalisée au Royaume Uni sur 5 330 patients, a permis de conclure que les posologies utilisées étaient conformes aux recommandations (la posologie de 5 mg a été suffisante pour la majorité des patients) et que le maintien du traitement était de l'ordre de 67% à 6 mois.

Le maintien du traitement semble assez important à 6 mois. Cette étude étant réalisée au Royaume Uni, ses résultats ne sont pas nécessairement transposables en France. De plus, ces données ne permettent pas de conclure quant à l'impact sur la morbidité/qualité de vie d'un traitement par VESICARE.

3.2. Données de tolérance

Compte tenu de son effet pharmacologique, les effets indésirables de la solifénacine (de sévérité légère à modérée, et dont la fréquence est dose-dépendante) correspondent à ceux de la classe des anticholinergiques.

3.2.1 Issues des études AMM

Les résultats de tolérance des quatre essais de phase III sont présentés dans le tableau suivant :

Résultats de tolérance au cours des quatre essais contrôlés de phase III : traitement de 12 semaines

| Nombre de patients (%) | Placebo | VESICARE® | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | | 5 mg | 10 mg |
| Nombre de patients | 1 216 | 578 | 1 233 |
| Événements indésirables | 634 (52,1%) | 265 (45,8%) | 773 (62,7%) |
| Arrêts prématurés pour cause d'EI | 66 (5,4%) | 21 (3,6%) | 85 (6,9%) |
| EI lié au traitement | 281 (23,1%) | 171 (29,6%) | 588 (47,7%) |
| Sécheresse buccale | 51 (4,2%) | 63 (10,9%) | 340 (27,6%) |
| Constipation | 35 (2,9%) | 31 (5,4%) | 165 (13,4%) |
| Vision floue | 22 (1,8%) | 22 (3,8%) | 59 (4,8%) |

Les événements indésirables recueillis au cours de l'étude 905-CL-015 incluant un bras toltérodine sont les suivants :

| | Placebo | VESICARE® | | Toltérodine 2 x 2 mg |
|------------------------|-----------|------------|------------|-------------------------|
| | | 5 mg | 10 mg | |
| N | 267 | 279 | 268 | 263 |
| Sécheresse buccale (%) | 13 (4,9%) | 40 (14,3%) | 57 (21,3%) | 51 (19,4%) |
| Constipation (%) | 5 (1,9%) | 20 (7,2%) | 21 (7,8%) | 8 (3,0%) |
| Vision floue (%) | 7 (2,6%) | 10 (3,6%) | 16 (6,0%) | 4 (1,5%) |

L'incidence des événements indésirables s'est révélée dose-dépendante. Elle a été plus importante dans le groupe solifénacine 10 mg.

L'analyse en sous-groupe (< 65 ans, ≥ 65 ans et ≥ 75 ans) a montré une incidence d'événements indésirables (sécheresse buccale, constipation, infection urinaire, asthénie) plus importante chez les patients de plus de 65 ans et de plus de 75 ans que chez les patients de moins de 65 ans.

Aucune donnée de tolérance sur les fonctions cognitives n'est disponible.

3.2.2. Issues des nouvelles études

Les principaux événements indésirables ont été :

- une sécheresse buccale chez 80/505 patients du groupe solifénacine et 6/223 patients du groupe placebo dans l'étude SUNRISE, 41/323 patients du groupe solifénacine et 33/320 patients du groupe solifénacine + traitement comportemental dans l'étude SOLAR
- une constipation chez 35/505 patients du groupe solifénacine et 5/223 patients du groupe placebo dans l'étude SUNRISE, 8/323 patients du groupe solifénacine et 17/320 patients du groupe solifénacine + traitement comportemental dans l'étude SOLAR.

Les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont concerné 19 patients du groupe solifénacine et 6 patients du groupe placebo dans l'étude SUNRISE, 13 patients du groupe solifénacine et 8 patients du groupe solifénacine + traitement comportemental dans l'étude SOLAR.

Dans ces études, l'incidence des événements indésirables s'est révélée dose-dépendante. Elle a été plus importante dans le groupe solifénacine 10 mg.

Dans l'étude MICHEL, étude observationnelle d'une durée de 12 semaines, réalisée auprès de 4 450 patients âgés de 51 à 80 ans, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance cardiovasculaire, aucune modification des paramètres cardiaques (fréquence cardiaque, pression artérielle) n'a été observée. La tolérance du produit a été jugée « bonne » à « très bonne » par 95% des patients. Il est à noter qu'à l'inclusion 12% des patients avaient une pathologie coronarienne, 1,6% un antécédent d'infarctus du myocarde et 7% une insuffisance cardiaque chronique.

L'analyse des données du dernier PSUR international (couvrant la période juin 2007 – juin 2008) de VESICARE est en accord avec l'information sur le risque tel qu'elle figure dans l'AMM actuelle.

Le RCP a été modifié le 23 février 2009 et mentionne de nouveaux événements indésirables survenus après la commercialisation du produit et de fréquence très rare. Il s'agit de vomissements, d'érythème, de prurit, d'urticaire, d'hallucinations, d'étourdissements et de céphalées.

3.3. Conclusion

La firme a fourni les études ayant permis l'octroi de l'AMM (précédemment évaluées par la Commission) et des nouvelles données parmi lesquelles seules les études comparatives, réalisées dans le respect de l'AMM, permettant d'apprécier l'efficacité et la tolérance de la solifénacine ont été retenues, c'est-à-dire les études SUNRISE et SOLAR.

Les quatre essais de phase III de l'AMM, de méthodologie similaire, ayant inclus un total de 3 098 patients, ont comparé les doses de 5 mg et 10 mg de solifénacine versus placebo durant 12 semaines dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

La réduction du nombre de mictions quotidiennes (critère principal de jugement) a été significativement plus importante dans le groupe solifénacine aux posologies de 5 mg (différence de -0,9, $p < 0,001$) et de 10 mg (différence de -1,3, $p < 0,001$) que dans le groupe placebo. A l'inclusion, le nombre moyen de mictions quotidiennes était de 12. La taille de l'effet est modeste, du même ordre que celle des autres médicaments de la classe.

La Commission regrettait dans son précédent avis que les études présentées n'aient pas inclus une proportion de sujets âgés plus représentative de la population atteinte d'hyperactivité vésicale. La firme a donc fourni les résultats dans le sous-groupe de patients ≥ 65 ans. Dans cette population, la réduction moyenne du nombre de mictions par 24h a été de 2,0 (0,17) dans le groupe solifénacine 5 mg (différence moyenne par rapport au placebo : -1,00 [-1,4 ; -0,6], $p < 0,001$) et de 2,5 (0,13) dans le groupe solifénacine 10 mg (différence moyenne par rapport au placebo : -1,42 [-1,7 ; -1,1], $p < 0,001$).

Un impact positif sur la qualité de vie des patients a été observé sur la majorité des domaines évalués.

Dans l'étude SUNRISE, randomisée, en double aveugle, versus placebo, réalisée chez 728 patients, la différence observée sous solifénacine par rapport au placebo, sur la réduction du nombre moyen d'épisodes d'urgentes sévères par 24h après 16 semaines de traitement (critère principal de jugement), a été de 1,0 (IC95% [-1,5 ; -0,4], $p < 0,0001$).

Des différences statistiquement significatives ont été observées sur l'ensemble des critères secondaires.

L'étude SOLAR comparative, randomisée, ouverte, avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la solifénacine dosée à 5 mg comparée à celle de la solifénacine dosée à 5 mg associée à un traitement comportemental après 16 semaines de traitement chez des 643 patients atteints d'hyperactivité vésicale (la Commission avait regretté dans son avis du 15 février 2006 l'absence de comparaison à d'autres moyens thérapeutiques notamment les traitements comportementaux).

Après 8 semaines de traitement, l'adjonction d'un traitement comportemental au traitement par solifénacine a permis de réduire le nombre de miction par 24h (critère principal de jugement) de 0,69 [-1,04 ; -0,35] ; $p < 0,001$, par rapport à un traitement par solifénacine seule.

Dans l'ensemble des études, les quantités d'effet observées sont modestes et les principaux événements indésirables (correspondent à ceux des antimuscariniques et dose-dépendants) ont été sécheresse buccale et constipation.

La Commission ne dispose d'aucune étude comparant directement la solifénacine à un autre traitement médicamenteux. Aucun ne peut être recommandé préférentiellement.

D'après le rapport public d'évaluation de l'Afssaps (1^{er} novembre 2004), le rapport bénéfice / risque du produit est favorable, néanmoins, l'effet mesuré reste modeste (de l'ordre d'une miction en moins par 24h par rapport au placebo). L'effet de la solifénacine sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale n'apparaît pas différent de celui mesuré pour les autres traitements de la classe. Il faut souligner que l'oxybutynine a un profil de tolérance médiocre (principalement bouche sèche, constipation, troubles cognitifs...) malgré une efficacité certaine.

Une méta-analyse, qui a comparé la tolérance des traitements antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale^{19, 20}, suggère une meilleure tolérance de la solifénacine par rapport à l'oxybutynine. En effet, les arrêts de traitement pour effets indésirables lors des études randomisées versus placebo avec la solifénacine plaident en faveur d'une tolérance meilleure de la solifénacine lorsqu'on la compare indirectement à l'oxybutynine (RR = 1,16, NS pour la solifénacine 5 mg, RR = 1,53 [1,02 ; 2,3], $p = 0,04$ pour la solifénacine 10 mg ; RR = 1,91 [1,18 ; 3,1], $p = 0,01$ pour des posologies d'oxybutynine de 7,5 à 10 mg par jour, RR = 1,89 [1,23 ; 2,9], $p < 0,01$ pour une posologie de 15 mg d'oxybutynine).

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

VESICARE entre dans le cadre du traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de VESICARE est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'hyperactivité vésicale est faible.

Le besoin thérapeutique n'est que partiellement couvert, compte tenu notamment :

¹⁹ Chapple C, et al, The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis, European Urology 48 (2005) 5–26

²⁰ Chapple et al. The Effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. European urology 2008;54:543–62

- d'une efficacité modeste des médicaments anti-cholinergiques et de leurs effets indésirables qui peuvent conduire à des arrêts de traitement ;
- du fait que les alternatives non médicamenteuses ne sont pas envisageables chez certains patients.

VESICARE représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale. Toutefois, étant également un traitement anti-cholinergique, VESICARE n'apporte a priori pas de réponse supplémentaire au besoin thérapeutique.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact populationnel supplémentaire sur la morbidité ou la qualité de vie avec la spécialité VESICARE par rapport aux autres traitements anti-cholinergiques.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VESICARE.

Le service médical rendu par VESICARE est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission ne dispose pas d'étude comparant la solifénacine aux traitements disponibles et actuellement remboursables en France. Cependant, d'après les données de la littérature et l'expérience clinique, la solifénacine semble être associée à une meilleure tolérance par rapport à l'oxybutynine (DITROPAN).

En conséquence, la Commission de la transparence considère que VESICARE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN chez les patients ayant une hyperactivité vésicale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{21, 22}

Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles pour traiter l'incontinence urinaire par impériosité.

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 première intention.

Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut également être proposé en première intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation (grade B).

Il est prescrit :

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

Il peut être associé à la tenue d'un calendrier mictionnel et à des mesures éducatives (répartition des boissons dans la journée, adaptation des horaires de prise des médicaments diurétiques).

L'oxybutynine ou la toltérodine ou le chlorure de trospium sont recommandés (grade B). Ils ont montré une efficacité modérée, mais significativement supérieure à un placebo pour faire disparaître ou soulager l'incontinence urinaire par impériosité (diminution moyenne d'environ 1 épisode d'incontinence urinaire par période de 48 heures). Il est probable que la toltérodine et le chlorure de trospium soient mieux tolérés que l'oxybutynine.

²¹ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale. Services des recommandations professionnelles Mai 2003 ; 136 p.

²² 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

Compte tenu du risque de rétention vésicale sous oxybutynine, toltérodine et chlorure de trospium, il est recommandé de surveiller l'apparition d'un globe vésical, surtout chez les patients âgés fragilisés. Si un traitement par anticholinergique est envisagé, les patients doivent être prévenus des effets secondaires (sécheresse buccale, constipation, troubles cognitifs), du délai d'apparition de l'efficacité maximale (qui peut aller jusqu'à 5 à 8 semaines) et de la nécessité de consulter en l'absence d'efficacité après ce délai (surtout s'il s'agit d'un traitement anticholinergique « d'épreuve » prescrit sans bilan urodynamique préalable) ou en cas d'infection urinaire ou de difficultés à uriner.

Ces recommandations antérieures à l'AMM de VESICARE ne citent donc pas la solifénacine comme traitement de l'incontinence urinaire.

VESICARE constitue une nouvelle option thérapeutique dans la prise en charge de l'incontinence urinaire et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

4.4. Population cible

La population cible correspond à l'ensemble des patients adultes ayant une hyperactivité vésicale.

Selon une étude européenne²³ (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie, Suède, Espagne), la prévalence moyenne de l'hyperactivité vésicale serait de 16,6% dans la population âgée de plus de 40 ans. En France, la prévalence dans cette population serait de 12%, soit environ 3,8 millions de personnes atteintes.

La proportion de malades consultant pour ce motif est de 60%, soit environ 2,3 millions de patients.

Parmi ceux-ci, au moment de l'enquête transversale européenne, seulement 27% ayant eu recours aux soins, étaient sous traitement médicamenteux.

En appliquant ces résultats à la population française, la population susceptible d'être traitée par médicament pour hyperactivité vésicale serait de l'ordre de 617 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescriptions.

4.5.2 Taux de remboursement : 35%

²³ Milsom et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int 2001 ; 87 : 760-766.