

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

26 juin 2013

**DITROPAN 5 mg, comprimé sécable**

Boîte de 60 (CIP : 34009 327 307-5 9)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS France

DCI	oxybutynine (chlorhydrate d')
Code ATC (2013)	G04BD04 (antispasmodique urinaire)

Motifs de l'examen	<b>Réévaluation du Service Médical Rendu, de l'Amélioration du Service Médical Rendu, de la population cible de l'ensemble des anti-cholinergiques indiqués dans le traitement de l'incontinence urinaire suite à une saisine du CEPS en application de l'article R-163-19 du Code de la Sécurité Sociale</b>  <b>Renouvellement de l'inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« 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<sup>1</sup>. »</b>

**Note :** pour DITROPAN, obtention de l'indication dans le traitement de l'énurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor chez l'enfant de plus de 5 ans le 27 septembre 2012 (harmonisation des différents RCP européens). Cette extension d'indication sera traitée ultérieurement car elle ne fait pas l'objet de cette réévaluation. Par ailleurs, elle n'a pas fait l'objet d'un dépôt formel par le laboratoire.

<sup>1</sup> 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  $\geq 8$  mictions par 24h).

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

**Incontinence urinaire :** perte d'urine soudaine et involontaire.

<b>SMR</b>	<b>Le service médical rendu reste modéré dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale.</b>
<b>ASMR</b>	<b>La Commission ne peut se prononcer.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>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 (cf paragraphe 10. place dans la stratégie thérapeutique).</b>
<b>Recommandations</b>	-
	<b>Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux</b> Taux de remboursement : 30%

## INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<u>Date de l'AMM :</u> 17 juillet 1984 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

# COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

## Rapport d'évaluation 26 juin 2013

### 01 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

---

La Commission de la transparence (CT) de la HAS évalue les médicaments ayant obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (articles L.162-17 du code de la sécurité sociale et L.5123-2 du code de la santé publique) ou après saisine.

La CT est une instance scientifique composée de médecins, de pharmaciens et de spécialistes en méthodologie et en épidémiologie.

Elle a pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale sur le bien-fondé de la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital, notamment au vu de leur service médical rendu (SMR) ainsi que de l'amélioration du service médical rendu (ASMR) qu'ils sont susceptibles d'apporter par rapport aux traitements déjà disponibles ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

Ces missions sont définies dans le code de la sécurité sociale, en particulier aux articles R.163-2 à R.163-21, L.161-37, L. 161-39 et L. 161-41.

Selon les articles L. 162-17, L. 161-37, L.161-39, L. 161-41, L. 161-44, R. 163-2 à R. 163-21, R.161-71, R. 161-76, R. 161-85 de la sécurité sociale et L. 5123-2 et L. 5123-3 de la santé publique, les avis de la CT précisent le service médical rendu et l'amélioration du service médical rendu par les médicaments.

Cette évaluation est réalisée sur la base d'une analyse critique des données scientifiques disponibles selon les bases de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine*) et l'avis d'experts, conformément aux indications et posologies de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

## 01.1 Contexte et motif de la saisine

Le CEPS, accordant « une attention particulière aux éléments qui peuvent justifier un écart de prix (CTJ) », a saisi la Commission de la transparence (CT), en application de l'article R 163-19 du code de la Sécurité Sociale, par courrier en date du 12 novembre 2012 pour une nouvelle évaluation de l'ensemble des médicaments anti-cholinergiques.

**Cette réévaluation concerne uniquement les spécialités indiquées dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale.**

Un courrier de demande de dépôt de dossier de réévaluation par les laboratoires a été envoyé le 30 novembre 2012. Ces dossiers ont été reçus début février 2013 par le Service Evaluation des Médicaments (SEM) de la HAS.

## 01.2 Les spécialités concernées

En France, 4 spécialités anti-cholinergiques (ou anti muscariniques) indiquées 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* » sont commercialisées. Il s'agit des spécialités DITROPAN, CERIS, VESICARE et DETRUSITOL (seule spécialité non prise en charge).

Ci-après un tableau reprenant les conclusions des évaluations par la Commission de la transparence (CT) et les conditions actuelles de prise en charge par l'assurance maladie.

## 01.3 Contexte d'évaluation par la CT

En 2006, lors du 1<sup>er</sup> examen par la CT de la spécialité VESICARE (alors que cette spécialité était commercialisée mais non remboursée depuis octobre 2004), une ASMR de niveau V avait été octroyée dans la prise en charge des patients ayant une hyperactivité vésicale. En 2009, sur la base de nouvelles données déposées par le laboratoire, la CT a octroyé à VESICARE une ASMR IV en termes de tolérance par rapport à DITROPAN chez les patients ayant une hyperactivité vésicale. Une fiche de bon usage a été publiée.

Après l'octroi de cette ASMR pour VESICARE, les laboratoires ROTTAPHARM ont déposé en avril 2010 un dossier de réévaluation de l'ASMR pour leur spécialité CERIS (lors de l'inscription de CERIS en 1999, la CT avait octroyé une ASMR V par rapport à DITROPAN - cf avis CT du 20 octobre 1999).

La taille de l'effet de l'ensemble des anti-cholinergiques dans le traitement de l'incontinence urinaire est modeste (réduction de l'ordre d'une miction quotidienne par rapport à un placebo).

La Commission ne disposait, au cours de ses évaluations, d'aucune étude comparant directement la solifénacine (VESICARE), le chlorure de trospium (CERIS) ou la fésotérodine (TOVIAZ) à un autre traitement médicamenteux. Aucun n'a pu être recommandé préférentiellement.

Une méta-analyse, qui a comparé la tolérance des traitements antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale<sup>2,3</sup>, suggère une meilleure tolérance de la solifénacine par rapport à l'oxybutynine. Ce n'est pas le cas pour le chlorure de trospium, ni pour la fésotérodine pour lesquels aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les arrêts de traitement pour effets indésirables lors des études randomisées versus placebo.

Il faut souligner que l'oxybutynine a un profil de tolérance médiocre (principalement bouche sèche, constipation, troubles cognitifs...).

Cependant, d'après l'expérience clinique, les spécialités CERIS et VESICARE semblent être associées à une meilleure tolérance que DITROPAN.

<sup>2</sup> Chapple C, et al. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis. European Urology 2005; 48 : 873-4

<sup>3</sup> 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

Tableau 1 :

DCI	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Population cible	Prise en charge
oxybutynine	DITROPAN (SANOFI AVENTIS)	18 mars 2009 Renouvellement d'inscription	modéré			Inscrit sur les listes depuis le 15/09/1985 Taux de remboursement : 30% Prix B/60 pour 1 mois de traitement : 4,90€ CTJ = 0,16 à 0,24€
solifénacine	VESICARE (ASTELLAS)	15 février 2006 Inscription SS + Coll	modéré	Moyen thérapeutique supplémentaire, ASMR V dans la prise en charge des patients ayant une hyperactivité vésicale	556 000 patients	
solifénacine	VESICARE (ASTELLAS)	7 octobre 2009 Inscription SS + Coll	modéré	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 CT 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.	617 000 patients	Inscrit sur les listes depuis le 24/07/2010 Taux de remboursement : 30% Prix B/30 pour 1 mois de traitement : 35,40€ CTJ = 1,18€
tropium	CERIS (ROTTAPHARM)	5 janvier 2011 Réévaluation de l'ASMR à la demande du laboratoire	modéré	Depuis la dernière évaluation de la Commission de la transparence, il n'y a pas de données permettant de conclure à une efficacité supérieure et/ou à une meilleure tolérance du chlorure de tropium (CERIS) par rapport à la solifénacine (VESICARE). En conséquence, la Commission de la transparence considère que CERIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à VESICARE chez les patients ayant une hyperactivité vésicale.	625 000 patients	Inscrit sur les listes depuis le 21/05/2003 Taux de remboursement : 30% Prix pour 1 mois de traitement : 9,80€ CTJ = 0,32€  <i>N.B : malgré l'avis de la CT, le prix de CERIS est resté quasi le même depuis son inscription</i>
fésotérodine	TOVIAZ (PFIZER)	15 février 2012 Inscription SS + Coll	modéré	En l'absence d'étude comparant la fésotérodine aux médicaments disponibles et remboursables et donc de données permettant de conclure à une efficacité supérieure et/ou à une meilleure tolérance de la fésotérodine (TOVIAZ), la CT considère que TOVIAZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux traitements actuellement disponibles (CERIS et VESICARE), dans la prise en charge du traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale.	640 000 patients	Non encore inscrit
toltérodine	DETRUSITOL (PFIZER)	Sans objet				Commercialisé à prix libre, non remboursé

La liste des spécialités concernées par la réévaluation figure dans le tableau 2 ci après. Les indications, les résultats des études disponibles lors de l'inscription ou de la dernière évaluation par la CT et les niveaux de SMR et d'ASMR attribués par la CT y sont précisés.

Cf tableau en annexe 1 pour les posologies et les principales mises en gardes et précautions d'emploi

Tableau 2 : évaluation de l'efficacité par la Commission

Spécialité	DCI	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur <u>le critère principal de jugement commun aux 3 spécialités</u> : variation du nombre moyen de mictions par 24h	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
VESICARE	solifénacine	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. (date AMM par reconnaissance mutuelle : 16 août 2004)	<p>4 essais de phase III, 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. La réduction du nombre de mictions quotidiennes a été significativement plus importante dans le groupe solifénacine aux posologies de 5 mg (<u>différence de -0,9, p&lt;0,001</u>) et de 10 mg (<u>différence de -1,3, p&lt;0,001</u>) que dans le groupe placebo (nombre moyen de mictions quotidiennes à l'inclusion = 12).</p> <p>Dans le sous-groupe de patients ≥ 65 ans : différence moyenne dans le groupe solifénacine 5 mg par rapport au placebo : -1,00 [-1,4 ; -0,6], p&lt;0,001) différence moyenne dans le groupe solifénacine 10 mg par rapport au placebo : -1,42 [-1,7 ; -1,1], p&lt;0,001).</p>	<p><u>Avis CT du 7 octobre 2009</u> : (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités) Rapport <b>efficacité/effets indésirables moyen</b> <b>SMR modéré</b></p> <p>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).</p> <p>En conséquence, la Commission de la transparence considère que VESICARE apporte une amélioration du service médical rendu mineure (<b>ASMR IV</b>) <u>en termes de tolérance par rapport à DITROPAN</u> chez les patients ayant une hyperactivité vésicale.</p>
CERIS	chlorure de trospium	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). (date AMM nationale : 28 juin 1999)	<p>étude Halaska randomisée, en double aveugle, ayant comparé l'efficacité et la tolérance du cholure de trospium à celles de l'oxybutynine administrée à la posologie de 5 mg 2 fois par jour sur une durée de 52 semaines chez 357 patients.</p> <p>Aucune hypothèse formulée. Aucun critère de</p>	<p><u>Avis CT du 5 janvier 2011</u> : (réévaluation de l'ASMR) Rapport <b>efficacité/effets indésirables moyen</b> <b>SMR modéré</b></p> <p>Depuis la dernière évaluation de la Commission de la transparence, il</p>

Spécialité	DCI	Indication AMM (Date AMM)	Résultats des études fournies à la Commission sur <u>le critère principal de jugement commun aux 3 spécialités</u> : variation du nombre moyen de mictions par 24h	Conclusions de la Commission (SMR, ASMR, Date de l'avis)
			<p>jugement défini. Analyse de l'efficacité et de la tolérance descriptive.</p> <p><u>Résultat à titre d'information</u> : réduction de 3,5 mictions par 24 h pour le chlorure de trospium et de 4,2 pour l'oxybutynine (nombre de mictions par 24 h à l'inclusion : 11,4 dans le groupe trospium, 12,5 dans le groupe oxybutynine).</p>	n'y a pas de données permettant de conclure à une efficacité supérieure et/ou à une meilleure tolérance du chlorure de trospium (CERIS) par rapport à la solifénacine (VESICARE). En conséquence, la Commission de la transparence considère que CERIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) par rapport à <b>VESICARE</b> chez les patients ayant une hyperactivité vésicale.
TOVIAZ	fésotérodine	Traitement symptomatique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. (date AMM centralisée : 20 avril 2007)	<p>2 études de phase III, randomisées en double-aveugle ont comparé la fésotérodine (4 mg/jour et 8 mg/jour) à un placebo et à la toltérodine chez 1 964 patients durant 12 semaines.</p> <p>différence dans le groupe fésotérodine 4mg/j par rapport au placebo : <b><u>-0,81 IC95% [-1,26 ; -0,36]</u></b> <b><u>p&lt;0,001</u></b> dans l'étude SP583, <b><u>-0,53 IC95% [-1,02 ; -0,04]</u></b> <b><u>p=0,032</u></b> dans l'étude SP584.</p> <p>différence dans le groupe fésotérodine 8mg/j par rapport au placebo : <b><u>-0,93 IC95% [-1,38 ; -0,49]</u></b> <b><u>p&lt;0,001</u></b> dans l'étude SP583, <b><u>-1,01 IC95% [-1,50 ; -0,52]</u></b> <b><u>p&lt;0,001</u></b> dans l'étude SP584. nombre moyen de mictions quotidiennes = 12</p>	<p><u>Avis CT du 15 février 2012</u> : (Inscription Sécurité Sociale et Collectivités)</p> <p>Rapport <b>efficacité/effets indésirables moyen SMR modéré</b></p> <p>En l'absence d'étude comparant la fésotérodine aux médicaments disponibles et remboursables et donc de données permettant de conclure à une efficacité supérieure et/ou à une meilleure tolérance de la fésotérodine (TOVIAZ), la Commission de la transparence considère que TOVIAZ n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>) par rapport aux traitements <b>actuellement disponibles (CERIS et VESICARE)</b>, dans la prise en charge du traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale.</p>

La spécialité DITROPAN n'apparaît pas dans ce tableau, son évaluation initiale étant très ancienne. Le dernier avis de renouvellement d'inscription en date du 18 mars 2009 n'étaye pas d'éventuelles données cliniques. La Commission a maintenu l'inscription de cette spécialité avec un SMR modéré.

Rappel des principaux résultats de la méta-analyse de Chapple<sup>Erreur ! Signet non défini.3.3</sup>, évaluant la tolérance des anti-cholinergiques, à la base des évaluations précédentes par la CT :

**Tableau 3 :** tolérance effets indésirables, arrêts de traitements des anti-cholinergiques comparés à un placebo

	tropium 40 mg/j vs placebo	solifenacine 5 mg/j vs placebo	solifenacine 10 mg/j vs placebo	fesoterodine 4mg/j vs placebo	fesoterodine 8mg/j vs placebo	oxbutynine 7,5-10 mg/j vs placebo	oxbutynine 15 mg/j vs placebo
tout effet indésirable	RR=1,30	RR=1,23	RR=1,32	RR=1,31	RR=1,54	RR=1,72	RR=1,29
	[1,15;1,45]	[1,10;1,37]	[1,06;1,66]	[1,08;1,59]	[1,29;1,84]	[1,38;2,14]	[1,19;1,40]
	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p=0,02</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>
	N=1409	N=1230	N=488	N=555	N=570	N=289	N=748
sécheresse buccale (toute sévérité)	RR=3,17	RR=3,32	RR=5,90	RR=3,01	RR=3,95	RR=2,96	RR=4,42
	[2,37;4,24]	[2,55;4,32]	[4,59;7,59]	[2,17;4,20]	[2,87;5,44]	[2,46;3,55]	[3,53;5,53]
	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>
	N=1389	N=3691	N=2951	N=1010	N=1016	N=923	N=1006
arrêts de traitement pour effet indésirable	RR=1,27	RR=1,16	RR=1,53	RR=1,4	RR=1,33	RR=1,91	RR=1,89
	[0,86;1,88]	[0,79;1,72]	[1,02;2,3]	[0,69;2,82]	[0,65;2,71]	[1,18;3,1]	[1,23;2,9]
	<b>p NS</b>	<b>p NS</b>	<b>p=0,04</b>	<b>p NS</b>	<b>p NS</b>	<b>p=0,01</b>	<b>p&lt;0,01</b>
	N=1490	N=3575	N=2689	N=926	N=929	N=488	N=743

1<sup>ère</sup> ligne : taille d'effet (RR) ; 2<sup>ème</sup> ligne : IC 95% ; 3<sup>ème</sup> ligne : valeur de p (vs hypothèse nulle ; RR=1) ; 4<sup>ème</sup> ligne : nombre de patients inclus dans la méta-analyse.

La conclusion de la CT a été la suivante : « La méta-analyse de Chapple, qui a comparé la tolérance des traitements antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale, suggère une meilleure tolérance de la solifénacine par rapport à l'oxybutynine. Ce n'est pas le cas pour le chlorure de tropium, ni pour la fésotérodine pour lesquels aucune différence n'a été observée en ce qui concerne les arrêts de traitement pour effets indésirables lors des études randomisées versus placebo. Il faut souligner que l'oxybutynine a un profil de tolérance médiocre (principalement bouche sèche, constipation, troubles cognitifs...) pour une efficacité certaine. »

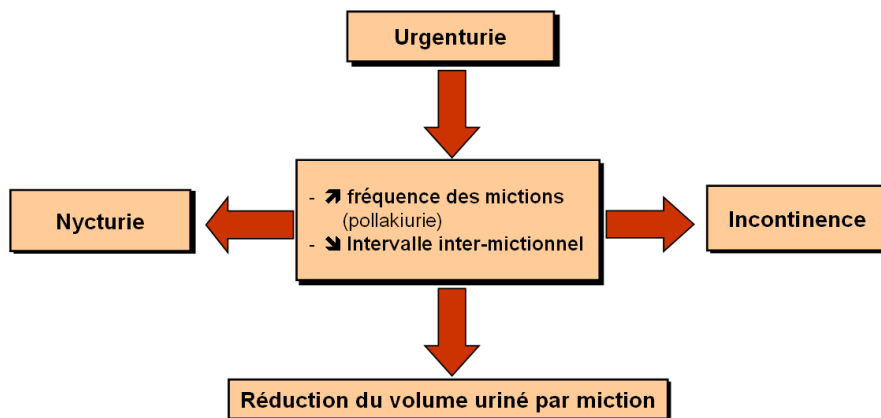


## 02 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique caractérisé par un besoin irrépissible d'uriner (urgenterie) avec ou sans incontinence, le plus souvent associé à une pollakiurie 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 : Représentation schématique du syndrome d'hyperactivité vésicale (Chapple 2005)



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<sup>4, 5</sup>.

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.

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 péniens...) peuvent également être envisagés comme alternatives aux traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire.

Un traitement médicamenteux par anti-cholinergique peut également être proposé en première intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation (grade B). Dans une méta-analyse<sup>6</sup> récente, une amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire était observée quand les anti-cholinergiques étaient associés à une rééducation, par rapport à la rééducation seule (RR d'amélioration symptomatique=0,55 IC95% [0,32 ;0,93]).

Le traitement anti-cholinergique n'est prescrit :

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> A.A. Alhasso et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Review 2009.

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

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 sont mieux tolérés que l'oxybutynine mais cette probabilité n'est pas étayée par des données suffisamment robustes sur le plan méthodologique.

Compte tenu du risque de rétention vésicale associé aux anti-cholinergiques (oxybutine, toltérodine et chlorure de trospium), il est recommandé de surveiller la survenue d'un globe vésical, surtout chez les patients âgés fragilisés. Si un traitement par anti-cholinergique est envisagé, les patients doivent être prévenus des effets secondaires (sécheresse buccale, constipation, troubles cognitifs), du délai de survenue 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 anti-cholinergique « d'épreuve » prescrit sans bilan urodynamique préalable) ou en cas d'infection urinaire ou de difficultés à uriner.

Ces recommandations antérieures aux AMM de TOVIAZ et VESICARE ne citent donc pas la fésotérodine et la solifénacine comme traitement de l'hyperactivité vésicale.

La Commission a considéré 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.

Les dernières recommandations canadiennes<sup>7</sup> et US<sup>8</sup> étayent les données des recommandations précédentes : tous les anti-cholinergiques ont une efficacité similaire et l'oxybutynine à libération immédiate génère plus d'effets indésirables que les autres anti-cholinergiques.

Selon les auteurs d'une méta-analyse<sup>9</sup> récente, le principal inconvénient des anti-cholinergiques est leur profil de tolérance, la sécheresse buccale étant l'effet le plus souvent observé (environ chez 30% des patients sous anti-cholinergiques). Les anti-cholinergiques les plus récents (trospium, solifénacine, fésotérodine) ont moins d'effets indésirables en comparaison des anciens (c'est-à-dire l'oxybutynine).

A travers le monde, il existe 9 anti-cholinergiques (sous forme à libération immédiate ou prolongée, administrés par voie orale ou transdermique), mais seuls 3 à libération immédiate et 1 à libération prolongée sont disponibles et remboursés en France.

D'après les auteurs d'une méta-analyse<sup>10</sup>, les formulations à libération prolongée devraient être préférées aux formulations à libération immédiate compte tenu de leur meilleur profil de tolérance (réduction des effets indésirables).

D'après les dernières recommandations de l'association européenne d'urologie<sup>11</sup>, il n'y a pas de données prouvant qu'un anti-cholinergique est supérieur à un autre en termes d'amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire, de la qualité de vie ou à une thérapie comportementale mais l'association thérapie/anti-cholinergique peut être bénéfique.

<sup>7</sup> Traitements visant la vessie hyperactive : accent sur la pharmacothérapie. Directive clinique de la société des obstétriciens et gynécologues du Canada. J Obstet Gynaecol Can 2012 ;34 :S1-S12

<sup>8</sup> E.A. Gormley et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: American Urological Association Guideline. 2012

<sup>9</sup> C. Roxburgh et al. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Review 2009.

<sup>10</sup> Novara G, Galfano A, Secco S et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. Eur Urol. 2008; 54:740-63. Epub 2008 Jul 9.

<sup>11</sup> M.G. Lucas et al. EAU European Association of Urology Guidelines on assessment and non surgical management of urinary incontinence. Eur Urol 2012;4179:1-13

## 03 INFORMATIONS SUR LES MEDICAMENTS A L'INTERNATIONAL

Spécialités	Pays	PRISE EN CHARGE	
		OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
<b>DITROPAN</b>	15 pays de l'Union Européenne (dont l'Espagne, l'Allemagne et l'Italie)	Oui	Celle de l'AMM
<b>CERIS</b>	Allemagne, Grande Bretagne, Autriche, Espagne, Danemark, Etats Unis	Oui	Celle de l'AMM
	Canada	Oui (100% dans toutes les provinces excepté en Ontario où non pris en charge)	après échec de l'oxybutynine
<b>VESICARE</b>	Pays-Bas	Oui 10 mg : 100% 5 mg : 76%	Celle de l'AMM
	UK	Oui	En seconde ligne après l'oxybutynine
	Ecosse	Oui	Recommandé après échec des anticholinergiques moins couteux
	Italie	Non	
	Espagne Allemagne Belgique Suède	Oui	Celle de l'AMM
<b>TOVIAZ</b>	Italie	Non	
	Allemagne, Grande Bretagne, Espagne	Oui	Celle de l'AMM

## 04 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

### 04.1 Recherche bibliographique par la HAS : stratégie et résultats de la recherche documentaire

Une recherche documentaire systématique a été réalisée de janvier 1984 (date de l'AMM de DITROPAN) à novembre 2012, par interrogation des bases de données bibliographiques médicales :

- Medline (National Library of Medicine, Etats-Unis);
- The Cochrane Library (Wiley Interscience, Etats-Unis) ;
- BDSP (Banque de Données en Santé Publique) ;
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié ;
- Les sources spécialisées notamment en épidémiologie et économie.

La recherche a été limitée aux publications en langues anglaise et française. Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2013.

Les évaluations technologiques, les recommandations, les conférences de consensus, les méta-analyses, les revues systématiques, les essais contrôlés randomisés ou non, et les études comparatives ont été recherchées.

La stratégie de recherche et la liste des sources interrogées sont détaillées en annexe 2.

Les résultats quantitatifs de cette recherche ont été :

- Nombre références uniques identifiées : 1 332
- Nombre de références retenues et analysées : 40

## 04.2 Critères de sélection des études - Commentaires

La plupart des données retrouvées dans la littérature étaient soit les études déjà évaluées par la Commission (ces études ayant fait l'objet de nombreuses publications avec des analyses en sous-groupe ou des analyses *post hoc*), des études observationnelles réalisées sur de très faibles effectifs, des études avec des principes actifs non disponibles en France. Parmi les études, les revues systématiques et les méta-analyses retrouvées dans la littérature, celles réalisées conformément à l'AMM et de bon niveau de preuve sont présentées dans ce document ainsi que les nouvelles données issues des dossiers déposés par les laboratoires.

Une lecture critique de ces études a été réalisée, afin de ne retenir que des données postérieures aux derniers avis rendus par la Commission, des méta-analyses, revues systématiques de bonne qualité méthodologique et les études de haut niveau de preuve (études de phase III, randomisées, comparatives ayant évalué des critères cliniques) réalisées dans les indications et aux posologies recommandées par les AMM des différentes spécialités et selon le contexte de la réévaluation.

Les résultats des études et de la méta-analyse de Chapple précédemment évaluées par la CT sont rappelés dans les tableaux 2 et 3.

Ainsi, n'ont pas été retenues les analyses groupées ou *post hoc* des études préalablement soumises et évaluées par la CT ainsi que les études :

- évaluant des formes galéniques, des dosages, des spécialités non existants en France et non remboursés (*exemple* : toltérodine, oxubutynine LP ou en patch...)
- évaluant des schémas posologiques différents de ceux des AMM octroyées en France pour les différents anti-cholinergiques
- hors AMM (évaluation d'associations)
- dans l'hyperactivité d'origine neurologique
- pharmacologiques
- observationnelles réalisées dans d'autres pays (problème de transposabilité des données)
- ayant des faiblesses méthodologiques (faible effectif <100 patients, étude ouverte, analyse *post hoc*, analyses groupées..).

Une vérification de la prise en compte exhaustive de l'ensemble des études individuelles, à la fois fournies par les laboratoires et issues de la recherche bibliographique de la HAS, dans les méta-analyses disponibles et retenues a été réalisée.

## 04.3 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR, de l'ASMR et de la population cible de l'ensemble des anti-cholinergiques pris en charge par l'Assurance Maladie et agréés aux Collectivités.

Pour DITROPAN, le laboratoire n'a pas fourni de nouvelle étude clinique mais 2 méta-analyses retrouvées dans la recherche bibliographique de la HAS.

Pour CERIS, le laboratoire a fourni :

- 6 études cliniques (une<sup>12</sup> déjà examinée par la CT, une<sup>13</sup> hors posologie de l'AMM, quatre<sup>14,15,16,17</sup> incluses dans les méta-analyses retenues et décrites dans ce document)
- 5 méta-analyses décrites ci dessous dont celle de Chapple déjà connue par la CT.

Pour VESICARE, le laboratoire a fourni :

- 3 études ne pouvant être retenues : l'étude de tolérance SENIOR<sup>18</sup> ayant inclus seulement 24 patients ; l'étude SONIC non publiée évaluant l'hyperactivité détrosorienne d'origine neurologique (hors AMM) ; une étude<sup>19</sup> analysant les données de prescriptions issues d'une base de données britanniques (non retenue car non transposable) ;
- 3 études observationnelles, VESTALE, VEGA et E-CARE (cette dernière étant une étude post-inscription demandée par le CEPS, dont le protocole n'a pas été validé a priori par la HAS)
- 4 méta-analyses identiques à celles identifiées par la HAS.

Pour TOVIAZ, les études (non publiées) déposées par le laboratoire ne peuvent être retenues. Il s'agit de 2 études cliniques (étude 1049 et étude Weiss) randomisées, en double-aveugle versus placebo ayant évalué l'efficacité et la tolérance de doses variables de fésotérodine selon un schéma posologique différent de celui de l'AMM ; d'une étude de phase I (étude 1086) ayant évalué pharmacologiquement les effets de la fésotérodine sur la fonction cognitive chez des personnes âgées en bonne santé ; et d'une étude ouverte (SAFINA) ayant évalué l'efficacité et la tolérance de doses variables de la fésotérodine chez des patients britanniques (problème de transposabilité).

<sup>12</sup> Halaska M, et al. Controlled, double-blind, multicentre clinical trial to investigate long-term tolerability and efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability. *World J Urol* 2003.; 20:392-399.

<sup>13</sup> Zellner M, Madersbacher H, Palmtag H, Stohrer M, Bodeker R-H, and the P195 Study Group. Trospium Chloride and Oxybutynin Hydrochloride in a German Study of Adults With Urinary Urge Incontinence: Results of a 12-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Flexible-Dose Noninferiority Trial. *Clinical Therapeutics/Volume 31, Number 11, 2009.*

<sup>14</sup> Zinner N, Gittelman M, Harris R, Susset J, Kanelos A, Auerbach S; Trospium Study Group. Trospium chloride improves overactive bladder symptoms: a multicenter phase III trial. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2311-2315.

<sup>15</sup> Cardozo L, Chapple C. R., Toozs-Hobson M., Bulitta M., Lehmacher W., Strösser W., Ballering-Brühl B. and Schäfer M. Efficacy of trospium chloride in patients with detrusor instability: a placebo-controlled, randomized, double-blind, multicentre clinical trial. *BJU International* 2000; 85: 659-664.

<sup>16</sup> Alloussi S. et al. (1999) Trospium chloride (Spasmo-lyt) in patients with motor urge syndrome (detrusor instability): a double-blind, randomized, multicenter, placebo controlled study. *J. of Drug Assessment* 1999; 2 :1-9.

<sup>17</sup> Rudy D et al. Multicenter phase III trial studying trospium chloride in patients with overactive bladder. *Urology* 2006; 67: 275-280.

<sup>18</sup> Wagg D et al. Randomised, multicenter, placebo-controlled, double-blind crossover study investigating the effect of solifenacin and oxybutynin in elderly people with mild cognitive impairment: the SENIOR study. *European Urology* 2013;64(1): 74-81

<sup>19</sup> A. Wagg et al. Persistence with prescribed antimuscarinic therapy for overactive bladder: a UK experience. *BJU Int* 2012; 110:1767-74

## 05 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

### 05.1 Etudes cliniques

L'ensemble des études cliniques, fournies par les laboratoires et issues de la recherche bibliographique de la HAS, respectant les critères de sélection retenus, ont été incluses dans les méta-analyses disponibles et retenues décrites ci-après.

Pour rappel, les données préalablement fournies à la CT sont résumées dans le tableau 2.

### 05.2 Méta-analyses et revues systématiques

#### 05.2.1. Méta-analyse de Novara<sup>20</sup> (2008)

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de sept traitements anti-cholinergiques utilisés dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale : oxybutynine, propiverine, toltérodine, solifénacine, trospium, darifénacine et fésotérodine.

La méta-analyse comportait 2 parties : l'une comparant les différents dosages et différentes formes de libération pour une même molécule anti-cholinergique et l'autre comparant les anti-cholinergiques entre eux. La 1<sup>ère</sup> partie ne sera pas décrite car les données sont pour la plupart issues des études ayant permis l'octroi de l'AMM ou connues de la CT.

Une recherche exhaustive des données a été réalisée. Parmi les 1 657 références identifiées, 53 articles ont été inclus dans cette méta-analyse (50 essais contrôlés randomisés, 3 analyses groupées).

Après analyse, en tenant compte des traitements autorisés et pris en charge en France, la seule comparaison pouvant être retenue est celle de l'oxybutynine au chlorure de trospium dans une seule étude, l'étude Halaska, déjà évaluée par la CT (cf tableau 2).

#### 05.2.2. Méta-analyse de Nabi<sup>21</sup> (2009)

L'objectif de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de neuf traitements anti-cholinergiques utilisés dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale : oxybutynine, propiverine, toltérodine, solifénacine, trospium, darifénacine, emepronium bromide, emepronium carraghénate et propanthéline à un placebo.

Elle a inclus 61 essais évaluant un total de 11 956 patients, 7 888 dans le groupe de traitement actif, 4 134 dans le groupe placebo. Une recherche exhaustive a été réalisée. La durée moyenne de traitement était de 3 à 12 semaines.

Les critères d'évaluation ont été multiples. Il n'y a pas de résultats individuels par molécule concernant l'efficacité.

Une guérison ou une amélioration des symptômes ont été observées chez 56% des patients sous traitement actif et 41% sous placebo, RR par rapport au placebo = 1,39 IC 95% [1,28 ; 1,51]  $p < 0,05$  (test d'hétérogénéité NS, N=2 742 patients, 8 études concernées).

La différence observée sous anti-cholinergiques par rapport au placebo :

- en termes de fuites urinaires/24h a été de -0,54 IC95% [-0,67 ; -0,41]  $p < 0,05$  (test d'hétérogénéité NS, N=4 582 patients, 12 études)
- en termes d'épisodes d'incontinence/24h a été de -0,69 IC95% [-0,84 ; -0,54]  $p < 0,05$  (test d'hétérogénéité NS, N=5 977 patients, 12 études).

Les auteurs concluent à une amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire par rapport au placebo, mais cette efficacité doit être mise en regard avec le profil de tolérance (cf paragraphe 06. Tolérance). Ils soulignent l'existence d'un effet placebo non négligeable et d'une amélioration modeste de la qualité de vie.

<sup>20</sup> Novara G, Galfano A, Secco S et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. Eur Urol 2008; 54:740-63. Epub 2008 Jul 9.

<sup>21</sup> Nabi G et al. Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Review 2009

### 05.2.3. Méta-analyse de Madhuvrata<sup>22</sup> (2012)

L'objectif de cette méta-analyse était de comparer les effets thérapeutiques et le profil de tolérance des différents anti-cholinergiques (dont l'oxybutynine, la toltérodine, la propivéline, le trospium et la solifénacine) indiqués dans le traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale. Parmi les études sélectionnées, seuls les essais randomisés comparant, soit différents dosages ou différentes formulations d'une même molécule, soit différentes molécules anti-cholinergiques entre elles, ont été retenus soit 86 essais ayant inclus un total de 31 249 patients.

Le critère principal d'évaluation était la qualité de vie spécifique, mesurée par le questionnaire d'impact de l'incontinence, la qualité de vie globale mesurée par le questionnaire SF36 et les évaluations psychosociales.

Les critères secondaires étaient principalement :

- un score reposant sur l'appréciation du patient (score de symptômes, perception de l'amélioration ou de la guérison, et la satisfaction vis-à-vis du traitement),
- la quantification des symptômes (nombre d'épisodes d'incontinence, fréquence des mictions, nombre d'épisodes de miction impérieuse, volume mictionnel),
- événements indésirables, mesure de l'observance, suivi à long-terme.

Seuls sont présentés les résultats comparant l'efficacité de l'oxybutynine à libération immédiate à celles des molécules approuvées et remboursées en France (chlorure de trospium et solifénacine).

#### • Comparaison des données d'efficacité entre l'oxybutynine et le chlorure de trospium

Quatre études ont été retenues.

Concernant le critère principal d'évaluation, la qualité de vie, il n'a pas été observé de différence entre oxybutynine et trospium.

Concernant les critères secondaires d'évaluation, il n'a pas été observé de différence sur le score reposant sur l'appréciation du patient et l'évaluation des symptômes de l'incontinence urinaire.

#### • Comparaison des données d'efficacité entre l'oxybutynine et la solifénacine

Seul un essai comparant un traitement oral de 5 mg de solifénacine à un traitement oral de 15 mg d'oxybutynine a été inclus dans la méta-analyse. Pour rappel, cette étude n'a pas été retenue par la Commission en 2009 lors de l'évaluation de la solifénacine car elle avait été réalisée au Canada selon la posologie telle que définie par l'AMM octroyée par les autorités locales (1 cp de 5 mg 2 à 3 fois par jour soit 10 à 15 mg par jour) et différente de celle de la France. Le RCP français recommande une dose initiale de 2,5 mg d'oxybutynine 3 fois/j, une dose usuelle de 5 mg 2 ou 3 fois par jour, avec une dose maximale de 20 mg/j).

La principale conclusion des auteurs est l'insuffisance des données pour tirer des conclusions formelles sur l'amélioration de la qualité de vie entre les différents anti-cholinergiques.

### 05.2.4. Méta-analyse de Shamliyan<sup>23</sup> (2012)

Son objectif était d'analyser l'efficacité et la tolérance des différents antimuscariniques chez la femme.

Elle a regroupé 94 essais cliniques randomisés contrôlés ayant inclus plus de 80% de femmes mais une recherche exhaustive des données n'est pas assurée.

Le critère principal d'évaluation était l'amélioration de la continence. Le RR d'amélioration de la continence par rapport au placebo a été de :

<sup>22</sup> Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD005429.

<sup>23</sup> Shamliyan T, Wyman Jean F, Ramakrishnan R, Sainfort F and Kane Robert L. Benefits and Harms of Pharmacologic Treatment for Urinary Incontinence in Women: A Systematic Review FREE. Ann Intern Med 2012;156:861-874.

- 1,3 IC95% [1,1 ; 1,5] pour la fésotérodine (n=2 465)
- 1,7 IC95% [1,3 ; 2,1] pour l'oxybutynine (n=992)
- 1,5 IC95% [1,4 ; 1,6] pour la solifénacine (n=6 304)
- 1,7 IC95% [1,5 ; 2,0] pour le trospium (n=2 677).

Pour 1 000 femmes traitées, la continence était restaurée chez 114 femmes sous oxybutynine IC95% [64 ; 163], 107 sous solifénacine IC95% [58 ; 156], 114 sous trospium IC95% [83 ; 144]. Nous n'avons pas les données pour la fésotérodine.

L'effet indésirable le plus souvent observé a été la sécheresse buccale. Le faible niveau de preuve des données ne permet pas de tirer de conclusion dans l'évaluation inter-traitements.

Pour 1 000 femmes traitées, les arrêts de traitement pour effets indésirables ont concerné 63 [12 ; 127] femmes sous oxybutynine, 18 [4 ; 33] sous trospium, 13 [1 ; 26] sous solifénacine.

Selon les auteurs, les anti-cholinergiques sont plus efficaces que le placebo dans l'amélioration symptomatique de l'incontinence urinaire mais l'effet est faible. Il n'y a pas de preuve de l'amélioration de la qualité de vie.

#### 05.2.5. Méta-analyse de Buser<sup>24</sup> (2012)

Cette méta-analyse en réseau proposait une évaluation comparée de l'efficacité et du profil de tolérance des anti-cholinergiques indiqués dans le traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale.

Une recherche exhaustive des données a été réalisée. Tous les essais randomisés comparatifs incluant au moins un groupe anti-cholinergique versus placebo ou autre anti-cholinergique ont été inclus, à l'exception des essais en cross-over et des abstracts, 76 essais cliniques ont donc été inclus avec un total de 38 662 patients.

Pour l'efficacité les six critères analysés ont été hiérarchisés selon l'ordre suivant par 5 experts neuro-urologues : nombre d'épisodes d'urgenterie/24h, nombre d'épisodes d'incontinence urinaire/24h, nombre de fuites urinaires par jour, nombre de mictions par jour, perception d'une amélioration, nombre de nycturies/24h.

Les résultats portant sur les anti-cholinergiques faisant l'objet de la réévaluation sont les suivants (*Cf annexe 3 pour les résultats détaillés et les risques relatifs*).

Il y a eu une diminution statistiquement significative versus placebo des épisodes :

- d'urgenterie pour tous les anti-cholinergiques sauf l'oxybutynine (N=19 479)
- d'incontinence par urgenterie pour tous sauf le trospium et l'oxybutynine à la posologie de 10 mg/j (N=17 251).

Une diminution statistiquement significative des fuites urinaires versus placebo a été observée uniquement pour la solifénacine (N=14 807).

Il y a eu une diminution statistiquement significative du nombre de mictions/24h pour fésotérodine, solifénacine, trospium et oxybutynine à tous les dosages AMM comparés à un placebo (N=32 021 patients évalués).

Une guérison/amélioration des symptômes versus placebo a été observée pour fésotérodine, trospium et oxybutynine à 10 mg/j, il n'y a pas d'évaluation de la solifénacine pour ce critère.

Les épisodes de nycturie ont statistiquement diminué versus placebo pour le trospium, la fésotérodine à 8mg/j et la solifénacine à 10 mg/j (N=13 247).

Les auteurs concluent à une efficacité au mieux modeste des anti-cholinergiques sans distinguer formellement les anti-cholinergiques entre eux à l'exception des fortes doses d'oxybutynine considérées comme moins efficaces compte tenu de leur profil de tolérance.

<sup>24</sup> N. Buser et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analysis. European urology 2012;62:1040-1060



## 06 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

### 06.1 Données des méta-analyses

Pour rappel, les données préalablement fournies à la CT (méta-analyse de Chapple) sont résumées dans le tableau 3.

#### 06.1.1. Méta-analyse de Nabi<sup>21</sup>

L'oxybutynine (évaluée dans 19 études), le trospium (8 études) et la solifénacine (3 études) sont les anti-cholinergiques retenus dans notre analyse et pour lesquels des données existent dans cette méta-analyse.

Globalement, le risque relatif de survenue de sécheresse buccale pour les anti-cholinergiques (31% des patients, 1 907/6 165) par rapport à un placebo (9,8% des patients, 350/3 567) a été de 3,00 IC95% [2,70 ; 3,34]  $p < 0,05$ .

Ce risque par rapport au placebo a été de :

- 3,23 IC95% [2,48 ; 4,20] sous oxybutynine avec une absence d'hétérogénéité entre les études
- 3,62 IC95% [2,29 ; 5,74] sous solifénacine avec hétérogénéité entre les études
- 2,66 IC95% [1,98 ; 3,55] sous trospium, pas d'hétérogénéité entre les études.

Il n'y a pas eu de différence en termes d'arrêt de traitement pour effets indésirables entre les anti-cholinergiques et le placebo mais une hétérogénéité des études a été relevée.

#### 06.1.2. Méta-analyse de Madhuvrata<sup>22</sup>

Trois études ont rapporté des données sur le nombre de patients ayant arrêté leur traitement en raison de la survenue d'événements indésirables. La méta-analyse a montré un nombre plus faible d'arrêt de traitement chez les patients traités par chlorure de trospium que chez ceux traités par oxybutynine (RR d'arrêts de traitement trospium/oxybutynine = 0,66 ; IC95% [0,48 ; 0,91],  $p = 0,012$ ).

De plus, une réduction significative du risque de sécheresse buccale chez les patients traités par chlorure de trospium par rapport aux patients traités par oxybutynine a été rapportée (RR=0,64 ; IC95% [0,52 ; 0,77],  $p < 0,00001$ ).

#### 06.1.3. Méta-analyse de Paquette<sup>25</sup> (2011)

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer les effets indésirables associés aux anti-cholinergiques sur le système nerveux central.

Toutes les études randomisées versus placebo ayant inclus au moins un anti-cholinergique ont été recherchées sous réserve que l'incidence des effets neurosensoriels soit rapportée dans l'essai. Trente trois études ont été retenues pour cette méta-analyse incluant 15 273 patients.

Les auteurs précisent que parmi les patients sous anti-cholinergiques, ceux sous oxybutynine (notamment 15 mg/j) ont rapporté plus d'atteintes du système nerveux central (vertiges, somnolence, insomnie, confusion) que sous placebo.

Les conclusions de cette méta-analyse sont difficilement exploitables compte tenu :

- de l'hétérogénéité des études qui n'étaient pas toutes destinées à évaluer la tolérance ou n'avaient pas la puissance nécessaire pour mettre en évidence des atteintes du système nerveux central
- du faible nombre des études à évaluer ; en effet 77% des études retenues selon les critères de recherche n'ont ni mesuré, ni rapporté d'événements indésirables d'ordre neurologique
- des biais d'évaluation des effets indésirables sur le système nerveux central (problème de report, définitions inhomogènes des troubles..).

<sup>25</sup> A. Paquette et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Do clinical trials testing antimuscarinic agents for overactive bladder adequately measure central nervous system adverse events? JAGS 2011.

#### 06.1.4. Méta-analyse de Kessler<sup>26</sup> (2011)

Cette méta-analyse en réseau avait pour objectif d'analyser et de comparer la tolérance des anti-cholinergiques disponibles par rapport à un placebo (7 au total : oxybutynine, propivéline, toltérodine, solifénacine, trospium, darifénacine et fésotérodine).

Elle a sélectionné de manière exhaustive tous les essais randomisés contrôlés comparant les anti-cholinergiques entre eux ou à un placebo et dans lesquels les effets indésirables étaient des critères de jugement évalués. Ces essais ont été évalués par 2 investigateurs indépendants.

Ont été retenus 69 essais ayant inclus au total 26 229 patients ; 83% des études étaient contre placebo et la durée moyenne de traitement était de 8 semaines.

Les effets indésirables ont été regroupés en 7 catégories d'affections cotées chacune par un score global défini selon une EVA<sup>27</sup> (de 0 à 10) pondérant les effets en fonction de la gravité (selon des interviews d'experts - Cf annexe 4 pour la gradation des effets indésirables selon l'EVA)

L'âge moyen des patients était de 59 ans et 76% des patients étaient des femmes. La durée de traitement allait de 1 à 52 semaines (en moyenne 8 semaines).

Les effets indésirables les plus souvent rapportés ont été d'ordre gastro-intestinaux, essentiellement sécheresse buccale. Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence entre les différents anti-cholinergiques sur les effets indésirables d'ordre cutané, urinaire, neurosensoriel, cardiaque.

Selon les auteurs, sur le score global de tolérance dont les résultats détaillés ne sont pas disponibles, fésotérodine 4 mg/j, solifénacine 5 mg/j et trospium à la dose de 40 mg/j semblent être « équivalents » alors que des doses d'oxybutynine supérieures à 10 mg/j sont associées à un profil de tolérance moins favorable.

#### 06.1.5. Méta-analyse de Buser (2012)

Cette méta-analyse est une mise à jour de celle de Kessler décrite précédemment.

La tolérance a ainsi été évaluée dans 90 études (21 de plus que Kessler) ayant inclus 39 919 patients.

Au total, ont été rapportés :

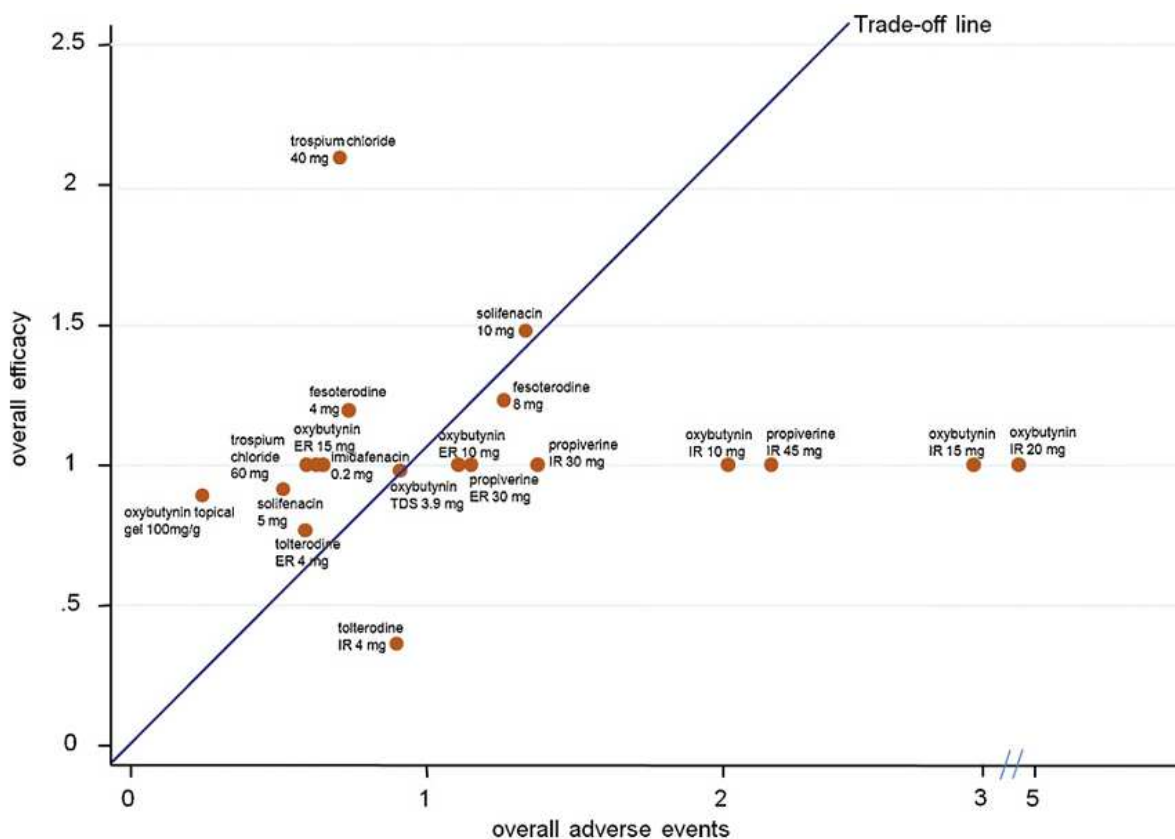
- des effets gastro-intestinaux chez 22 patients sous oxybutynine (16 sous 15 mg/j), 17 sous solifénacine, 12 sous fésotérodine, 7 sous trospium
- des effets neurologiques chez 16 patients sous oxybutynine (11 sous 15 mg/j), 7 sous fésotérodine, 6 sous solifénacine, 5 sous trospium
- des effets oculaires chez 16 patients sous solifénacine, 14 sous oxybutynine (11 sous 15 mg/j), 7 sous fésotérodine, 1 sous trospium.

Les conclusions des auteurs sont identiques à celles de la méta-analyse de Kessler.

L'oxybutynine aux posologies de 15 mg/j et 20 mg/j a été considérée comme le traitement ayant le plus mauvais profil de tolérance. A contrario, les traitements considérés comme les mieux tolérés sont le trospium, la fésotérodine (4 mg) et la solifénacine (5 mg et 10 mg). *Cf schéma ci dessous*

<sup>26</sup> T.M. Kessler et al. Adverse event assessment of antimuscarinics for treating overactive bladder: A network meta-analytic approach. February 2011, volume 6, Issue 2, e16728.

<sup>27</sup> La cotation pour chaque effet indésirable a été calculée pour chaque bras de chaque essai en tenant compte pour chaque essai du nombre total de patients, de l'incidence et d'une gradation selon la nature de l'effet indésirable. Un modèle de régression linéaire tenant compte de la dose, de la voie d'administration a permis d'étudier la relation entre traitement et la survenue des effets indésirables par rapport au groupe placebo.



## 06.2 Données des RCP

L'ANSM a été sollicitée afin de communiquer à la CT tout rapport d'évaluation, toute nouvelle donnée de pharmacovigilance ou tous nouveaux signaux postérieurs aux dernières évaluations par la CT. Pour l'ANSM, le profil de sécurité des différentes spécialités rapporté dans les RCP est conforme aux données disponibles. Aucune réévaluation du rapport bénéfice/risque n'est prévue.

### 06.2.1. DITROPAN

Le RCP précise que « l'oxybutynine pouvant provoquer une somnolence ou une vision trouble, l'attention des patients est attirée sur ce risque potentiel, notamment lors de la conduite de véhicules, ou l'utilisation de machines.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de type atropinique : sécheresse buccale, constipation, vision floue, mydriase, tachycardie, nausées, érythrose faciale, agitation et troubles de la miction. Une réduction de la posologie diminue l'incidence de ces effets indésirables. »

### 06.2.2. CERIS

D'après le RCP, « l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être diminuée en raison des troubles de l'accommodation. Cependant, l'examen des paramètres évaluant l'aptitude à conduire (orientation visuelle, faculté générale à réagir, réaction à un stress, concentration et coordination motrice) n'ont pas mis en évidence un quelconque effet du chlorure de trosipium.

Des effets anti-cholinergiques, par exemple une sécheresse de la bouche, une dyspepsie et une constipation peuvent apparaître au cours du traitement par le chlorure de trosipium.

Les effets très fréquents ( $\geq 1/10$ ) sont d'ordre gastro-intestinaux : sécheresse de la bouche.

Les effets fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) sont dyspepsie, constipation, douleurs abdominales, nausées. »

Par rapport à la date du précédent avis de la CT (5 janvier 2011), le paragraphe suivant a été rajouté à la rubrique 4.8. Effets indésirables du RCP :

« Système nerveux central : hallucinations, confusion, agitation (fréquence indéterminée, ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Bien que la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique du chlorure de trospium est pratiquement inexistante grâce à ses propriétés chimiques (faible lipophilie en tant qu'amine quaternaire), des cas sporadiques d'hallucination, de confusion et d'agitation ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation principalement chez les sujets âgés souffrant de maladies neurologiques et/ou en raison de l'interaction avec d'autres médicaments anticholinergiques. »

#### 06.2.3. VESICARE

Selon le RCP : « le traitement peut altérer l'aptitude à la conduite automobile et à l'utilisation de machines, la solifénacine, comme les autres anticholinergiques, pouvant provoquer des troubles de la vision et, plus rarement, une somnolence et une fatigue.

Compte tenu de l'effet pharmacologique de la solifénacine, VESICARE peut provoquer des effets indésirables de type anti-cholinergique, de sévérité légère à modérée et dont la fréquence est dose dépendante.

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sous VESICARE est la sécheresse de la bouche. Elle a été observée chez 11% des patients traités par 5 mg une fois par jour, 22% des patients traités par 10 mg une fois par jour et 4% des patients sous placebo. La sécheresse de la bouche était généralement d'intensité légère et n'a qu'occasionnellement entraîné l'interruption du traitement. Les autres effets les plus fréquents sont vision floue et affections gastro-intestinales (constipation, nausées, dyspepsie, douleur abdominale). »

Depuis la date de la dernière évaluation par la CT (7 octobre 2009), les effets indésirables suivants ont été ajoutés au RCP :

- états confusionnels, érythème polymorphe de fréquence très rare (<1/10 000)
- angioedème de fréquence très rare (<1/10 000)
- diminution de l'appétit, hyperkaliémie, délire, glaucome, torsades de pointes, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, dysphonie, iléus, gêne abdominale, troubles hépatiques, anomalies des tests de la fonction hépatique, dermatite exfoliative, faiblesse musculaire, insuffisance rénale (observés après commercialisation et de fréquence indéterminée ne pouvant être estimée sur la base des données disponibles)
- étourdissements, céphalées, vomissements, prurit et érythème qui sont passés de la fréquence « très rares » à « rares ».

#### 06.2.4. TOVIAZ

Le RCP précise que « TOVIAZ a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prudence est de rigueur chez les conducteurs de véhicules ou les utilisateurs de machines en raison de l'apparition possible d'effets indésirables tels qu'une vision trouble, des sensations vertigineuses ou une somnolence.

La tolérance de la fésotérodine a été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés par placebo portant sur un total de 2 859 patients présentant une hyperactivité vésicale, dont 780 ont reçu un placebo. En raison des propriétés pharmacologiques de la fésotérodine, le traitement peut avoir des effets antimuscariniques légers à modérés tels que sécheresse buccale, sécheresse oculaire, dyspepsie et constipation. Une rétention urinaire peut apparaître exceptionnellement.

La sécheresse buccale, le seul effet indésirable très fréquent, est survenue chez 28,8 % des patients du groupe sous fésotérodine contre 8,5 % de ceux sous placebo. La majorité des effets indésirables sont apparus au cours du premier mois de traitement, à l'exception de cas de rétention urinaire ou de volumes résiduels urinaires post-mictionnels de plus de 200 ml, qui peuvent apparaître après un traitement prolongé et ont été plus fréquents chez les hommes que chez les femmes.

Parmi les effets indésirables fréquents, on retrouve notamment : insomnie, affections du système nerveux (sensations vertigineuses, céphalées), sécheresse oculaire, affections gastro-intestinales (douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, constipation, nausée). »

## 06.3 Données de pharmacovigilance issues des PSUR

### 06.3.1. DITROPAN

L'analyse des PSUR couvrant la période du 18/07/2006 au 17/07/2009 et du 18/07/2009 au 17/07/2012 n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

### 06.3.2. CERIS

Aucun nouveau signal spécifique de tolérance n'a été mis en évidence au cours de la période allant du 27 décembre 2007 au 30 septembre 2012 (53 cas d'événements indésirables au total connus rapportés).

### 06.3.3. VESICARE

Entre juin 2008 et juin 2011, un total de 1 902 cas médicalement confirmés a été colligé.

Aucun élément ne suggère à ce jour d'augmentation de l'incidence des effets indésirables identifiés, ni de modification de leurs caractéristiques (en termes de sévérité, de population-cible ou de pronostic).

En raison toutefois de l'augmentation de l'exposition au traitement, les mises à jour suivantes du RCP ont été nécessaires depuis l'évaluation précédente par la CT :

- Section 4.4. Mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi :
  - « *Des allongements de l'espace QT et des torsades de pointe ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque, tels qu'un syndrome pré-existant du QT long et une hypokaliémie.* »
  - « *Un angioedème avec obstruction des voies respiratoires a été rapporté chez quelques patients sous succinate de solifénacine. En cas de survenue d'un angioedème, le succinate de solifénacine doit être arrêté et un traitement et/ou des mesures appropriées doivent être prises.* »
  - « *Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez certains patients traités par le succinate de solifénacine. Chez les patients qui ont développé des réactions anaphylactiques, le succinate de solifénacine doit être arrêté et un traitement et/ou des mesures appropriées doivent être prises.* »
  
- Section 4.8. Événements indésirables :
  - « *Très rares (< 1/ 10 000) : érythème polymorphe, angioedème.* »
  - « *Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) : réaction anaphylactique, diminution de l'appétit, hyperkaliémie, délire, glaucome, torsade de pointes, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, dysphonie, iléus, gêne abdominale, troubles hépatiques, anomalies des tests de la fonction hépatique, dermatite exfoliative, faiblesse musculaire, insuffisance rénale.* »
  - « *états confusionnels de fréquence très rare (< 1/ 10 000)* »
  - « *étourdissements, céphalées, vomissements, prurit et érythème qui sont passés de la fréquence « très rares » à « rares ».* »

### 06.3.4. TOVIAZ

Le 1<sup>er</sup> PSUR couvrant la période du 20/4/2011 au 19/4/2012 a conduit à l'ajout du paragraphe suivant en rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » du RCP : « *Des cas d'œdèmes de Quincke ont été rapportés avec la fésotérodine et sont survenus dans certains cas après la première administration. Si un œdème de Quincke survient, la fésotérodine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être mis en place rapidement.* » Ajout en 4.8 : ajout de urticaire et prurit en effet indésirable dans le système d'organes « *Affections de la peau et du tissu sous cutané* ».

Au cours de ce suivi, ont été rapportés 13 cas de vision trouble, 7 cas d'affections gastro-intestinales principalement vomissement, 13 cas d'œdèmes, 10 cas d'hallucinations, 22 affections du système nerveux essentiellement troubles de la mémoire et perte de connaissance.

TOVIAZ doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant un risque d'allongement de l'intervalle QT (ex : hypokaliémie, bradycardie et administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT) et des maladies cardiaques pré-existantes importantes (ex : ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive).

TOVIAZ, du fait de son AMM centralisée, fait l'objet d'un PGR qui comprend la surveillance des risques identifiés dans les études de phase III, à savoir élévation des enzymes hépatiques et rétention urinaire. Il comprend également la surveillance des principaux risques potentiels : prolongation de l'intervalle QT et conséquences sur la fonction cognitive. Il permet également d'étudier les populations non incluses dans les études de phase III : les femmes en cours de grossesse ou d'allaitement ; les enfants et les adolescents ; les hommes âgés de  $\geq 65$  ans.

## 07 AUTRES DONNEES

### 07.1 Données de prescription

#### 07.1.1. Données issues du panel IMS

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2012), il a été observé :

- 107 000 prescriptions de DITROPAN 5 mg dans 75% des cas dans l'indication de l'AMM et à la posologie journalière moyenne de 1,5 comprimés conformément au RCP
- 341 000 prescriptions de CERIS 20 mg dans 71% des cas dans l'indication de l'AMM et à la posologie journalière moyenne de 1,7 comprimés conformément au RCP
- 413 000 prescriptions de VESICARE (86 000 pour le dosage à 10 mg, 327 000 pour le dosage à 5 mg) dans plus de 70% des cas dans l'indication de l'AMM et à la posologie journalière moyenne de 1 comprimé conformément au RCP.

Ces spécialités ont été prescrites dans environ 63% des cas chez des patients âgés de plus de 65 ans.

A ce jour, les spécialités TOVIAZ pour lesquelles la CT a émis un avis favorable à l'inscription sécurité sociale et collectivités ne sont ni inscrites sur les listes, ni commercialisées.

#### 07.1.2. Données de prescriptions à partir de l'EGB

Selon les données de l'EGB extrapolées à la population française<sup>28</sup>, 573 358 (IC 95 % 557 773 à 588 943) personnes ont eu au moins un remboursement pour un anticholinergique entre le 1<sup>er</sup> janvier et le 31 décembre 2012.

La répartition par spécialité est la suivante :

Spécialité (DCI)	n	n extrapolé	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
CERIS (trospium)	1 644	182 887	174 059	191 716
DITROPAN génériques (oxybutynine)	et 1 937	215 482	205 902	225 063
VESICARE (solifénacine)	2 070	230 278	220 375	240 180
<b>Nombre total*</b>	<b>5 154</b>	<b>573 358</b>	<b>557 773</b>	<b>588 943</b>

<sup>28</sup> L'EGB est un échantillon représentatif de l'ensemble des assurés sociaux français au 1/97ème. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2012 (n = 589 561) rapporté à la population française au 01/01/2013 (n = 65 585 857). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/111,24.

\* une même personne peut avoir eu plusieurs spécialités remboursées en 2012

Ces données sont cohérentes avec la population cible estimée à 640 000 patients au maximum.

Concernant la répartition par âge des patients avec au moins un remboursement d'anti-cholinergique, 61% des patients ont 65 ans ou plus.

## **07.2** Données d'utilisation

### 07.2.1. Etude VEGA

L'étude VEGA est une étude de cohorte prospective multicentrique conduite en Allemagne chez des patients âgés de 70 ans et plus traités par VESICARE et suivi pendant 12 semaines. L'objectif principal de cette étude était de décrire la tolérance et l'impact potentiel sur la cognition de la solifénacine dans la population gériatrique.

La Commission ne disposant pas des informations nécessaires permettant d'évaluer la méthodologie de l'étude VEGA (protocole d'étude et rapport clinique non fournis), les résultats de cette étude ne peuvent être pris en considération dans cette réévaluation.

### 07.2.2. Etude VESTALE

L'étude VESTALE est une étude de cohorte prospective multicentrique conduite en France auprès de 186 urologues ayant inclus 1629 patientes adultes présentant des symptômes d'hyperactivité vésicale et débutant un traitement par un anti-cholinergique entre décembre 2010 à juillet 2012.

L'objectif principal était de décrire l'observance déclarée directement par les patientes (auto-questionnaire GIRERD) présentant une hyperactivité vésicale idiopathique 6 mois après l'initiation du traitement en fonction de l'anti-cholinergique prescrit par l'urologue.

Compte tenu de la faible qualité méthodologique de cette étude et du fait que près de 70% des patientes n'ont pas de données disponibles à 6 mois, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en considération et ne sont donc pas présentés.

## **07.3** Résultats de l'étude de suivi E-CARE sollicitée par le CEPS

L'étude E-CARE est une étude de cohorte prospective multicentrique ayant pour objectif d'évaluer l'impact d'un programme d'accompagnement simplifié destiné aux médecins généralistes dans le cadre de la prise en charge de l'hyperactivité vésicale de leurs patientes par un traitement anti-cholinergique.

Les médecins investigateurs étaient randomisés dans 2 groupes :

- un groupe intervention : bénéficiant d'une auto-formation à la prise en charge de l'HAV.
- un groupe contrôle : n'ayant pas formation préalable à l'étude.

Chaque médecin devait inclure les 4 premières patientes consécutives vues en consultation et nouvellement prises en charge par un anti-cholinergique. Deux temps de recueil ont été réalisés : à l'inclusion (lors de la prescription de l'anti-cholinergique), puis 3 mois environ après l'inclusion (suivi après traitement). Pour chacun des deux temps, l'investigateur complétait un questionnaire médical et faisait remplir un auto-questionnaire à sa patiente. Si la patiente ne se présentait pas au cabinet du médecin autour des 3 mois après la mise sous traitement, un contact téléphonique par le médecin permettait de recueillir les données de suivi ne nécessitant pas l'examen physique de la patiente.

Le critère de jugement principal repose sur le score du questionnaire B-SAQ (questionnaire d'auto-évaluation sur le contrôle de la vessie : symptômes et gêne).

Le recrutement et la mise en place des centres ont eu lieu de janvier à juillet 2012. La fin de l'étude était prévue pour la fin décembre 2012. En date du 12/11/12 (date de l'analyse), 733

(57,6%) médecins étaient actifs (= inclusion d'au moins une patiente) parmi les 1272 médecins mis en place (364 dans le groupe intervention et 369 dans le groupe contrôle).

En date du 12/11/2012, 3101 patientes ont été inclus dans l'étude, dont 1520 (49.0%) par les MG du GI et 1581 (51.0%) par les MG du GC. Parmi les patientes inclus il y a plus de 3 mois, 81.7% (n=2318) avaient un suivi à 3 mois. 285 patientes présentant des déviations majeures au protocole (inclusion hors de la période d'étude, délai entre les visites, non respect des critères d'inclusion) et 31 patientes présentant des incohérences majeures dans les données remplies ont été exclues de l'analyse intermédiaire (13,6%).

Au final, 1 936 patients ont été inclus dans l'analyse, dont 90% étaient traitées par VESICARE®. Seulement la moitié des patientes (50,2%) avaient des données de suivi à 3 mois sur le critère principal, seuls les questionnaires de suivi traités en data management ayant été pris en compte dans cette analyse intermédiaire.

Au vu du faible pourcentage de données disponibles, les résultats de cette étude ne peuvent être pris en considération dans cette réévaluation et ne sont donc pas détaillés.

## 08 RESUME & DISCUSSION

---

Depuis les précédentes évaluations de la CT et notamment la méta-analyse de Chapple, qui concluait à une taille d'effet modeste de l'ensemble des anti-cholinergiques dans le traitement de l'incontinence urinaire<sup>29</sup> et à un profil de tolérance médiocre pour l'oxybutynine, de nouvelles données (essentiellement des méta-analyses) sont disponibles.

En termes d'efficacité, les auteurs de 5 méta-analyses de bonne qualité méthodologique concluent à une efficacité des anti-cholinergiques (oxybutynine, trospium, solifénacine, fésotérodine) supérieure à celle d'un placebo pour l'amélioration symptomatique de l'incontinence urinaire, mais l'effet est modeste (réduction de l'ordre d'une miction quotidienne par rapport à un placebo).

Aucune distinction en termes d'efficacité ne peut être faite entre les différents anti-cholinergiques. Il n'y a que peu de données comparant les anti-cholinergiques entre eux. Les principales études ont été réalisées versus placebo. L'effet placebo sur les critères de l'incontinence urinaire n'est pas négligeable.

Les dernières recommandations européennes et internationales estiment que tous les anti-cholinergiques ont une efficacité similaire.

Peu de données existent avec un niveau de preuve suffisant pour démontrer un impact des anti-cholinergiques sur l'amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo.

Il faut souligner :

- la courte durée d'évaluation des anti-cholinergiques dans les études (en moyenne 12 semaines),
- l'absence d'évaluation comme critère principal de jugement des études de la variation des épisodes d'urgenterie alors qu'il s'agit du symptôme pivot de l'hyperactivité vésicale<sup>30</sup>.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de type atropinique : sécheresse buccale, affections gastro-intestinales (constipation, nausées, dyspepsie, douleur abdominale), troubles oculaires (vision floue) – cf *paragraphe 06. Données cliniques de tolérance*.

Il n'y a pas de données robustes sur la tolérance au niveau du système nerveux central. Les données disponibles concernant notamment les troubles cognitifs ont des résultats contradictoires, les méta-analyses sont confrontées au problème d'hétérogénéité des populations

<sup>29</sup> Réduction de l'ordre d'une miction quotidienne par rapport à un placebo

<sup>30</sup> A l'exception d'une étude réalisée avec la solifénacine et évaluée en 2009 par la CT



étudiées ou d'une durée insuffisante de suivi de traitement.

L'effet indésirable le plus souvent observé dans les études et rapporté dans les méta-analyses est la sécheresse buccale, le risque relatif de survenue de cet effet étant plus important sous oxybutynine que sous les autres anti-cholinergiques.

Depuis la date de la dernière évaluation par la CT, les effets indésirables suivants ont été ajoutés aux RCP des différentes molécules : états confusionnels, angioedème, allongement de l'espace QT et torsades de pointes, ainsi que des cas de réactions anaphylactiques (œdème de Quincke).

Selon les auteurs de 2 nouvelles méta-analyses en réseau, la fésotérodine (4 mg/j), la solifénacine (5 mg/j et 10 mg/j) et le trospium (à la dose de 40 mg/j) semblent être équivalents en termes de tolérance alors que des doses d'oxybutynine supérieures à 10 mg/j sont associées à un profil de tolérance moins favorable. Les dernières recommandations canadiennes et US étayent ces données : l'oxybutynine à libération immédiate génère plus d'effets indésirables que les autres anti-cholinergiques.

Il n'y a pas d'études ni de recommandations pour l'utilisation des anti-cholinergiques chez les personnes âgées ayant des co-morbidités (troubles de la mobilité, faiblesse musculaire, troubles cognitifs...)<sup>31</sup>.

La Commission regrette l'absence de ces données chez les sujets âgés plus représentatifs de la population atteinte d'hyperactivité vésicale d'autant plus que des différences existent pour la prescription des anti-cholinergiques dans cette population. En effet, aucune adaptation de la posologie n'est requise en cas d'administration des spécialités CERIS, VESICARE et TOVIAZ alors que DITROPAN doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés compte tenu de son effet délétère observé en pratique sur le système nerveux central (troubles cognitifs, troubles de la mémoire, vertiges,...)<sup>32</sup>.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les dernières recommandations canadiennes<sup>7</sup> et US<sup>8</sup> étayent les données des recommandations précédentes : tous les anti-cholinergiques ont une efficacité similaire mais l'oxybutynine (DITROPAN) à libération immédiate génère plus d'effets indésirables que les autres anti-cholinergiques.

D'après les dernières recommandations de l'association européenne d'urologie<sup>11</sup>, il n'y a pas de données prouvant qu'un anti-cholinergique est supérieur à un autre en termes d'amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire, de la qualité de vie ou à une thérapie comportementale mais l'association thérapie/anti-cholinergique peut être bénéfique.

Les dernières recommandations canadiennes<sup>7</sup> et US<sup>8</sup> étayent les données des recommandations précédentes : tous les anti-cholinergiques ont une efficacité similaire mais l'oxybutynine (DITROPAN) à libération immédiate génère plus d'effets indésirables que les autres anti-cholinergiques.

D'après les dernières recommandations de l'association européenne d'urologie<sup>11</sup>, il n'y a pas de données prouvant qu'un anti-cholinergique est supérieur à un autre en termes d'amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire, de la qualité de vie ou à une thérapie comportementale mais l'association thérapie/anti-cholinergique peut être bénéfique.

<sup>31</sup> C.E. Dubeau et al. Incontinence in the frail elderly: report from the 4<sup>th</sup> International Consultation on Incontinence. *Neuro urol. Urodynam*, 2010 ; 29:165-178.

<sup>32</sup> K.E. Andersson et al. Pharmacological treatment of overactive bladder: report from the International Consultation on Incontinence. *Current Opinion in Urology* 2009 ;19:380-394

Les anti-cholinergiques restent le traitement médicamenteux de l'incontinence urinaire dont ils améliorent les symptômes comparés à un placebo mais les bénéfices sont cependant de pertinence clinique limitée<sup>32</sup>.

En pratique, les experts soulignent l'action des anti-cholinergiques sur l'urgenterie, élément déclencheur de tous les symptômes de l'hyperactivité vésicale mais leur effet sur l'urgenterie n'a pas été étudié dans les essais.

Les limites de l'utilisation des anti-cholinergiques résident en effet dans leur efficacité modérée et leur mauvaise tolérance en raison des effets indésirables fréquents, soit sur le plan de la gêne ressentie (bouche sèche, constipation sévère, troubles de l'accommodation) soit sur le plan de leur morbidité notamment en ce qui concerne les troubles cognitifs induits et plus particulièrement chez les personnes âgées. Une attention particulière est portée en pratique sur la prescription de DITROPAN qui passe plus que les autres anti-cholinergiques la barrière hémato-encéphalique ce qui entraîne un risque de confusion important, notamment chez les patients âgés, atteints de la maladie de Parkinson ou de sclérose en plaques.

La Commission ne dispose d'aucune donnée comparant directement les anti-cholinergiques entre eux. Aucun ne peut être recommandé préférentiellement. La Commission regrette l'absence de comparaison à d'autres moyens thérapeutiques, notamment les traitements comportementaux, d'autant plus qu'ils représentent des traitements de 1<sup>ère</sup> intention.

Les spécialités DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ constituent 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.

Les arrêts de traitement au cours des 3 premiers mois de traitement, étant observés chez plus de 50% des patients sous anti-cholinergique, du fait d'un manque de bénéfice clinique et/ou d'effets indésirables, le traitement par anti-cholinergique doit faire l'objet d'une réévaluation régulière :

- le traitement par DITROPAN doit être évalué au bout de 4 à 6 semaines puisqu'une fonction vésicale normale peut être rétablie chez certains patients
- la nécessité de poursuivre le traitement par CERIS doit être réévaluée tous les 3 à 6 mois
- L'effet optimal de VESICARE peut être évalué au plus tôt après 4 semaines de traitement
- il est recommandé de réévaluer individuellement l'efficacité de TOVIAZ chez les patients après 8 semaines de traitement.

Il est rappelé que la tolérance et l'efficacité ne sont pas établies en cas d'hyperactivité du détrusor d'origine neurogène.

## 010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

### 010.1 Réévaluation du 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.

Les spécialités DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ entrent dans le cadre du traitement à visée symptomatique.

Au vu de l'ensemble des données disponibles, l'effet sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale n'est pas différent entre les 4 anti-cholinergiques mais la quantité d'effet observée est modeste. En termes de tolérance, les effets indésirables observés et connus sont de type atropinique. Ils sont plus fréquents sous DITROPAN administré à des doses supérieures à 10 mg/j que sous les 3 autres spécialités.

Le rapport efficacité/effets indésirables de CERIS, VESICARE et TOVIAZ est moyen. Celui de

DITROPAN est faible.

Il existe des alternatives thérapeutiques. Un traitement médicamenteux par anti-cholinergique peut être proposé en 1<sup>ère</sup> intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation.

### Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire et la pollakiurie chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale est faible.

La prise en charge symptomatique de l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire et/ou la pollakiurie chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, les spécialités DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ n'ont pas montré d'impact en termes de diminution de la morbidité ou d'amélioration de la qualité de vie.

Par ailleurs, le taux d'arrêt de traitement est plus important sous DITROPAN, du fait de la moins bonne tolérance de ce traitement par rapport aux autres traitements anti-cholinergiques. DITROPAN pourrait donc avoir un impact de santé publique négatif dans la prise en charge symptomatique de l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire et/ou la pollakiurie chez les patients adultes souffrant d'hyperactivité vésicale.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, les spécialités DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ ne présentent pas d'intérêt de santé publique.

**En conséquence, le service médical rendu par les spécialités DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ reste modéré dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale.**

## **010.2** Réévaluation de l'Amélioration du Service Médical Rendu

Lors des précédentes évaluations de la Commission de la transparence, il avait été considéré que VESICARE était associé à un meilleur profil de tolérance par rapport à DITROPAN en termes d'arrêt de traitement pour effet indésirable notamment sur la base des résultats de la méta-analyse de Chapple. Cet avantage n'était pas retrouvé pour CERIS, ni pour TOVIAZ. Cependant, d'après l'expérience clinique, les spécialités CERIS et VESICARE semblent être associées à une meilleure tolérance que DITROPAN.

Les nouvelles données retrouvées dans la littérature (méta-analyses de méthodologie rigoureuse) confirment la supériorité de VESICARE par rapport à DITROPAN en termes de tolérance et apportent des données pour CERIS et TOVIAZ qui confortent les précédentes évaluations.

Ainsi, compte tenu :

- de l'efficacité comparable entre les quatre anti-cholinergiques,
- d'un meilleur profil de tolérance pour CERIS, VESICARE et TOVIAZ par rapport à DITROPAN étayé par des recommandations internationales récentes et des méta-analyses de bonne qualité méthodologique,
- de l'absence de donnée permettant de distinguer CERIS, VESICARE et TOVIAZ en termes de performance clinique,
- du profil de tolérance médiocre de DITROPAN notamment chez le sujet âgé ce qui soulève des préoccupations,

La Commission de la transparence considère que les spécialités CERIS, VESICARE et TOVIAZ apportent une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV), en termes de tolérance par rapport à DITROPAN, dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale.

## 010.3 Réévaluation de la population cible

La population cible correspond à l'ensemble des patients adultes ayant une hyperactivité vésicale. Selon une étude européenne<sup>33</sup> (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<sup>34</sup> serait de 12%, soit environ 3,9 millions de personnes atteintes.

La proportion de malades consultant pour ce motif est de 60%, soit environ 2,4 millions de patients.

Parmi ceux-ci, au moment de l'enquête transversale européenne, seule donnée pertinente disponible dans la littérature, seulement 27% 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 **640 000 patients**.

<sup>33</sup> 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.

<sup>34</sup> Population âgée de 40 ans et plus au 1<sup>er</sup> janvier 2012 : 32 920 200. INSEE pyramide des âges 2012

ANNEXE 1 : tableau récapitulatif des posologies et mises en gardes des RCP des anti-cholinergiques

Spécialités	Posologie	Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi
DITROPAN	<p><b>« Adulte</b></p> <p>La dose initiale est de 2,5 mg trois fois par jour; elle sera augmentée, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante.</p> <p>La dose usuelle est de 5 mg deux ou trois fois par jour et la dose maximale de 5 mg quatre fois par jour.</p> <p><b>Sujet âgé</b></p> <p>Chez le sujet âgé, la demi-vie d'élimination peut être augmentée; par conséquent, la dose initiale est de 2,5 mg deux fois par jour; elle sera augmentée, si nécessaire, jusqu'à la dose minimale efficace permettant d'obtenir une réponse clinique satisfaisante. Une dose usuelle de 10 mg en deux prises est généralement suffisante, notamment chez les patients de faible corpulence. »</p>	<p>« Le traitement par l'oxybutynine devra être évalué au bout de 4 à 6 semaines puisqu'une fonction vésicale normale peut être rétablie chez certains patients.</p> <p>Le chlorhydrate d'oxybutynine ne doit pas être utilisé dans le traitement de l'incontinence urinaire due à l'effort.</p> <p>Le chlorhydrate d'oxybutynine doit être utilisé avec prudence chez les sujets âgés qui peuvent être plus sensibles aux effets de l'oxybutynine, ainsi que chez les patients présentant une neuropathie végétative, une hernie hiatale, ou une autre affection gastro-intestinale sévère, une affection hépatique ou rénale, une tachyarythmie, une insuffisance vasculaire cérébrale.</p> <p>Après administration de chlorhydrate d'oxybutynine, les symptômes d'une hyperthyroïdie, d'une maladie coronarienne, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une hypertrophie de la prostate, une arythmie cardiaque, une tachycardie, peuvent être aggravés.</p> <p>L'administration prolongée d'oxybutynine peut entraîner une gêne par diminution du débit salivaire et ainsi favoriser l'apparition de caries, d'une parodontolyse, de candidoses buccales.</p>
CERIS	<p>« Un comprimé enrobé deux fois par jour (soit 40 mg de chlorure de trospium par jour).</p> <p>Le comprimé enrobé doit être avalé entier avec un grand verre d'eau à jeun avant les repas.</p> <p>En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), la posologie recommandée est d'un comprimé enrobé par jour ou un jour sur deux (soit 20 mg de chlorure de trospium par jour ou un jour sur deux).</p> <p>La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement (tous les 3 à 6 mois).</p> <p>En l'absence de données disponibles, l'utilisation de ce produit est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans. »</p>	<p>« Le chlorure de trospium doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- un syndrome occlusif du tractus gastro-intestinal (par exemple une sténose du pylore),</li> <li>- une obstruction à l'écoulement d'urine, avec risque de rétention urinaire,</li> <li>- une neuropathie autonome,</li> <li>- une hernie hiatale associée à une œsophagite de reflux,</li> <li>- ainsi que chez les patients pour lesquels une fréquence cardiaque élevée n'est pas souhaitable (par exemple en cas d'hyperthyroïdie, de coronaropathie ou d'insuffisance cardiaque).</li> </ul> <p>En l'absence de données chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'utilisation du chlorure de trospium est déconseillée chez ces patients.</p> <p>Chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, le chlorure de trospium doit être utilisé avec précaution.</p> <p>L'élimination du chlorure de trospium est principalement rénale. Des élévations importantes des taux plasmatiques ont été observées chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. Le chlorure de trospium doit donc être utilisé avec précaution chez ce type de patients, ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. »</p>

<p>VESICARE</p>	<p>« <u>Adultes, y compris personnes âgées</u> 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.</p> <p><u>Enfants et adolescents</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de la solifénacine n'ayant pas encore été établies chez l'enfant, VESICARE 5 mg ne doit pas être prescrit chez l'enfant. »</p>	<p>« VESICARE doit être utilisé avec prudence dans les situations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- obstruction des voies urinaires cliniquement significative et décompensée avec risque de rétention urinaire.</li> <li>- Troubles gastro-intestinaux obstructifs.</li> <li>- Risque de diminution de la motilité gastro-intestinale.</li> <li>- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <math>\leq</math> 30 mL/min ; voir rubriques 4.2 et 5.2) ; chez ces patients, la dose de 5 mg par jour ne doit pas être dépassée.</li> <li>- Insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9 ; voir rubriques 4.2 et 5.2) ; chez ces patients, la dose de 5 mg par jour ne doit pas être dépassée.</li> <li>- Utilisation concomitante d'un puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4 comme le kétoconazole (voir rubriques 4.2 et 4.5).</li> <li>- Hernie hiatale/reflux gastro-œsophagien et/ou traitement concomitant par des médicaments (biphosphonates par exemple) pouvant causer ou aggraver une œsophagite.</li> <li>- Neuropathie végétative.</li> </ul> <p>A ce jour, la sécurité d'emploi et l'efficacité de Vesicare ne sont pas établies en cas d'hyperactivité du détrusor d'origine neurogène. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit en lactase (Lapp) ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. Des allongements de l'espace QT et des torsades de pointes ont été observés chez des patients présentant des facteurs de risque, tels qu'un syndrome préexistant du QT long et une hypokaliémie. Un angioedème avec obstruction des voies respiratoires a été rapporté chez quelques patients traités par succinate de solifénacine. En cas de survenue d'un angioedème, le succinate de solifénacine doit être arrêté et un traitement et/ou des mesures appropriées doivent être prises. Des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez quelques patients traités par succinate de solifénacine. Chez les patients qui ont développé des réactions anaphylactiques, le succinate de solifénacine doit être arrêté et un traitement et/ou des mesures appropriées doivent être prises. L'effet optimal de VESICARE peut être évalué au plus tôt après 4 semaines de traitement. »</p>
-----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>TOVIAZ</p>	<p>« <i>Chez l'adulte (sujets âgés inclus)</i>  La dose initiale recommandée est de 4 mg une fois par jour. Selon la réponse individuelle, la dose pourra être augmentée à 8 mg une fois par jour. La dose maximale journalière est de 8 mg. L'effet optimal du traitement a été observé après 2 à 8 semaines. Par conséquent, il est recommandé de réévaluer individuellement l'efficacité chez les patients après 8 semaines de traitement. Chez les sujets ayant une fonction hépatique et une fonction rénale normales et recevant de façon concomitante des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose maximale journalière de TOVIAZ est de 4 mg une fois par jour. »</p>	<p>« TOVIAZ doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- une obstruction des voies urinaires cliniquement significative avec risque de rétention urinaire (par exemple un élargissement de la prostate cliniquement significatif dû à une hyperplasie bénigne de la prostate)</li> <li>- des troubles gastro-intestinaux obstructifs (par ex. sténose du pylore)</li> <li>- un reflux gastro-oesophagien et/ou chez les patients qui prennent de façon concomitante des médicaments (tels que les bisphosphonates oraux) pouvant provoquer ou aggraver une œsophagite</li> <li>- une motilité gastro-intestinale réduite</li> <li>- une neuropathie végétative</li> <li>- un glaucome à angle fermé contrôlé.</li> </ul> <p>La tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les patients présentant une cause neurogène d'hyperactivité du detrusor.</p> <p>Des cas d'œdèmes de Quincke ont été rapportés avec la fésotérodine et sont survenus dans certains cas après la première administration. Si un œdème de Quincke survient, la fésotérodine doit être arrêtée et un traitement approprié doit être mis en place rapidement.</p> <p>TOVIAZ doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT (ex. hypokaliémie, bradycardie et administration concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT) et des maladies cardiaques pré-existantes importantes (ex. ischémie myocardique, arythmie, insuffisance cardiaque congestive). Il en va particulièrement de même lors de la prise d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.</p>
---------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## Annexe 2 : description détaillée de la stratégie de recherche documentaire par la HAS

### **1. Base de données bibliographiques Medline**

La stratégie de recherche dans la base de données bibliographiques Medline est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. La stratégie de recherche a été la suivante :

"Urinary Bladder, Overactive"[Mesh] OR "Urinary Incontinence"[Majr] OR urinary incontinence[ti] OR overactive bladder[ti] OR overactive urinary bladder[ti] AND "Muscarinic Antagonists"[Mesh] OR "Cholinergic Antagonists"[Mesh:noexp] OR "Urinary Bladder, Overactive/drug therapy"[Mesh:noexp] OR "Urinary Bladder, Overactive/therapy"[Mesh:noexp] OR "Urinary incontinence/drug therapy"[Mesh:noexp] OR "Urinary incontinence/epidemiology"[Mesh:noexp] OR "Urinary bladder, overactive/epidemiology"[Mesh:noexp] OR "Urinary incontinence/therapy"[Mesh:noexp] OR "Muscarinic Antagonists" [Pharmacological Action] OR antimuscarinic[ti] OR "muscarinic\* antagonist\*"[ti] OR drug therapy[ti] OR drug treatment[ti] OR "cholinergic antagonist\*"[ti] OR "oxybutynin N-oxide" [Supplementary Concept] OR "oxybutynin" [Supplementary Concept] OR "trospium chloride" [Supplementary Concept] OR "fesoterodine" [Supplementary Concept] OR "tolterodine" [Supplementary Concept] OR "solifenacin succinate" [Supplementary Concept]

### **Légende tableau**

Mesh : Descripteur ; \* : troncature ; de: descriptor, ti: title; ab: abstract; pt: publication type; so: journal title

### **2.Sites consultés**

Dernière consultation : Avril 2013

#### Information francophone :

- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé, Canada
- Agence Nationale de Sécurité Sanitaire (Anes), France
- Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), France
- Association Française d'Urologie (AFU), France
- Bibliothèque Médicale AF Lemanissier, France
- Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones, France
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique
- Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, France
- Expertise collective de l'INSERM, France
- Haute Autorité de Santé, France
- Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) France
- Institut de recherche et documentation en économie de la santé, France
- Institut de la statistique et des études économiques, France
- Institut de veille sanitaire (InVS), France
- La Documentation française, France
- Portail de la statistique publique française, France
- Société Française de Médecine Générale, France
- Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie, France

#### Information anglophone :

- Adelaide Health Technology Assessment, Australie
- Agency for Healthcare Research and Quality, États-Unis
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Canada
- Alberta Medical Association, Canada

- American College of Cardiology; Etats-Unis
- American College of Physicians, Etats-Unis
- American Heart Association, Etats-Unis
- Blue Cross Blue Shield Association, Etats-Unis
- American Urological Association, Etats-Unis
- BMJ Clinical Evidence, Royaume-Uni
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada
- Canadian Cardiovascular Disease, Canada
- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada
- Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines, Etats-Unis
- Centre for Clinical Effectiveness, Australie
- Centre for Reviews and Dissemination, Royaume-Uni
- CMA Infobase, Canada
- College of Physicians and Surgeons of Alberta, Canada
- European Association of Urology (EAU), Hollande
- European Medicines Agency, Royaume-Uni
- European Society of Cardiology, France
- Guidelines and Protocols Advisory Committee, Canada
- Guidelines International Network
- Institute for Clinical Systems Improvement, Etats-Unis
- Minnesota Department of Health – health Technology Advisory Committee, Etats-Unis
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Royaume-Uni
- National Guidelines Clearinghouse, Etats-Unis
- National Health Services Scotland, Royaume-Uni
- National Health Service Corps (NHSC), Etats-Unis
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni
- National institute for health research Horizon scanning centre, Australie
- National Institutes of Health, Etats-Unis
- National Library of Guidelines Specialist Library, Royaume-Uni
- New Zealand Guidelines Group, Nouvelle-Zélande
- New Zealand Health technology Assessment, Nouvelle-Zélande
- Ontario Medical Advisory Secretariat, Canada
- Regional Evaluation Panel, Royaume-Uni
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royaume-Uni
- Singapore Ministry of Health, Singapour
- U.S. Preventive Services Task Force, Etats-Unis
- Veterans Affairs Technology Assessment Program, Etats-Unis

### **3.Veille**

Une veille a été réalisée jusqu'en mai 2013 sur *Medline* sur la base de l'équation de recherche présentée au point 2. Cette veille a permis de mettre en évidence 4 références supplémentaires.

Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet : British Medical Journal (BMJ), Journal of the American Medical Association (JAMA), The Lancet, The New England Journal of Medicine; la presse quotidienne médicale, paramédicale et l'Agence Presse Médicale (APM).

## Annexe 3 : résultats graphiques de la méta-analyse de Buser en termes d'efficacité des anti-cholinergiques

Figure 2 : Méta-analyse Buser 2012 Réduction du nombre d'épisodes d'urgenterie par 24h/ placebo (N=19 479)

(■ : Médicaments autorisés en France et dont la posologie correspond aux RCP français)

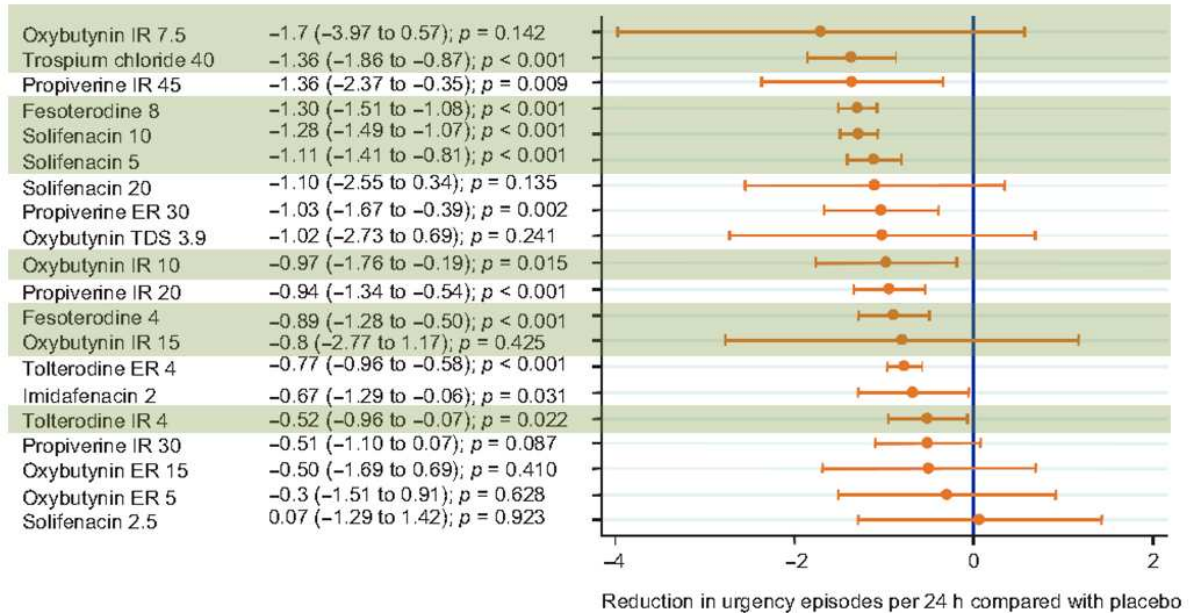


Figure 3 : Méta-analyse Buser 2012

Réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par urgenterie par 24h/ placebo (N=17 251)

(■ : Médicaments autorisés en France et dont la posologie correspond aux RCP français)

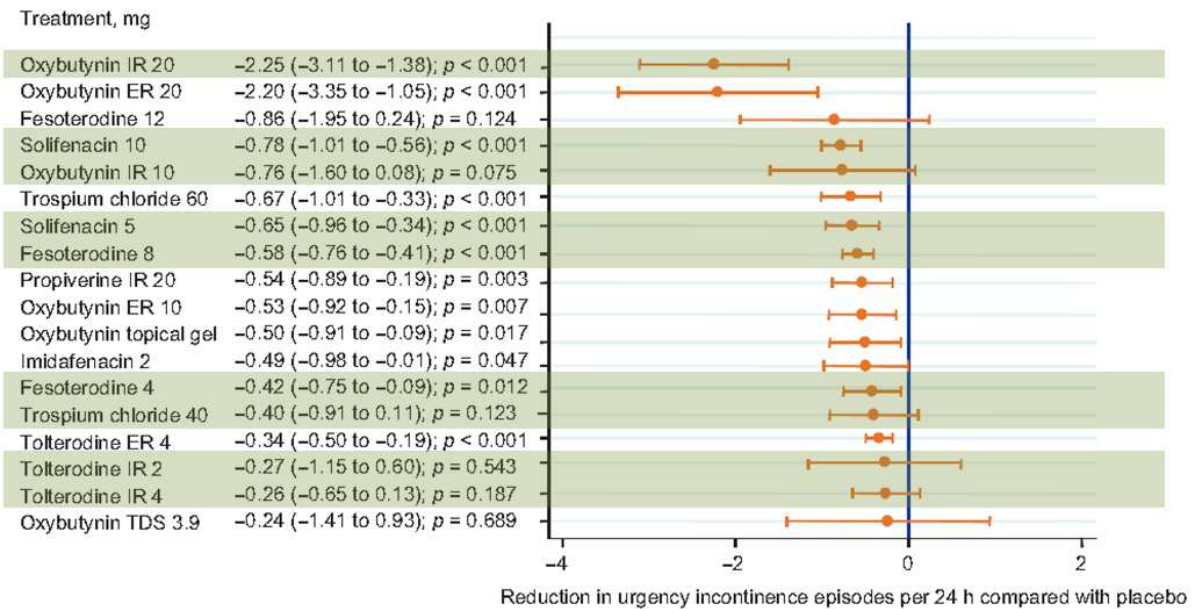


Figure 4 : Méta-analyse Buser 2012  
 Réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par 24h/ placebo (N=14 807)  
 (■ : Produits autorisés en France et dont la posologie correspond aux RCP français)

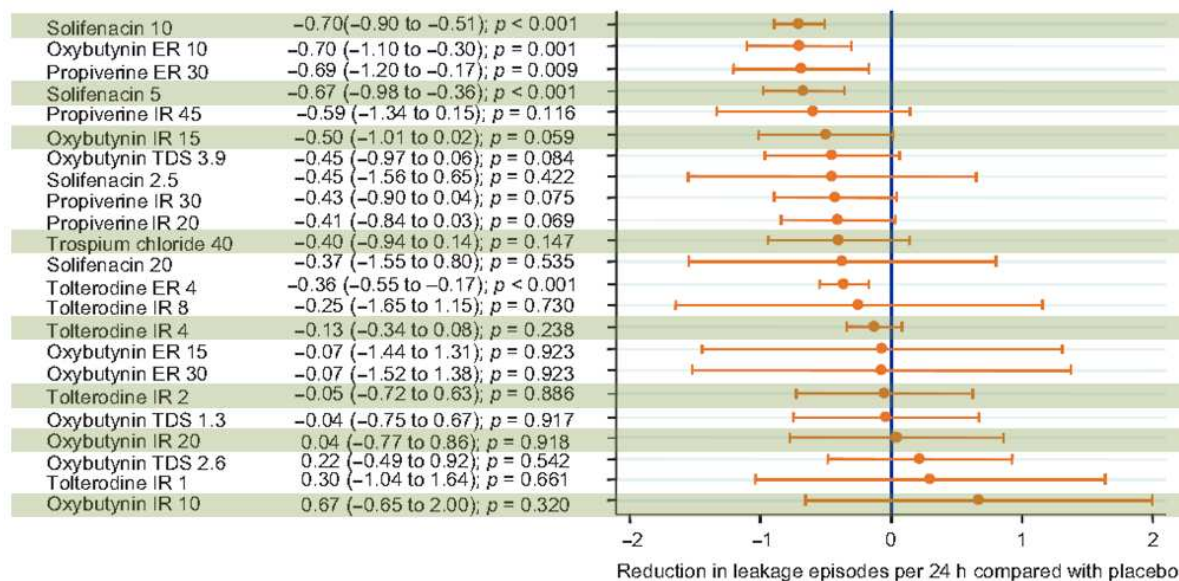
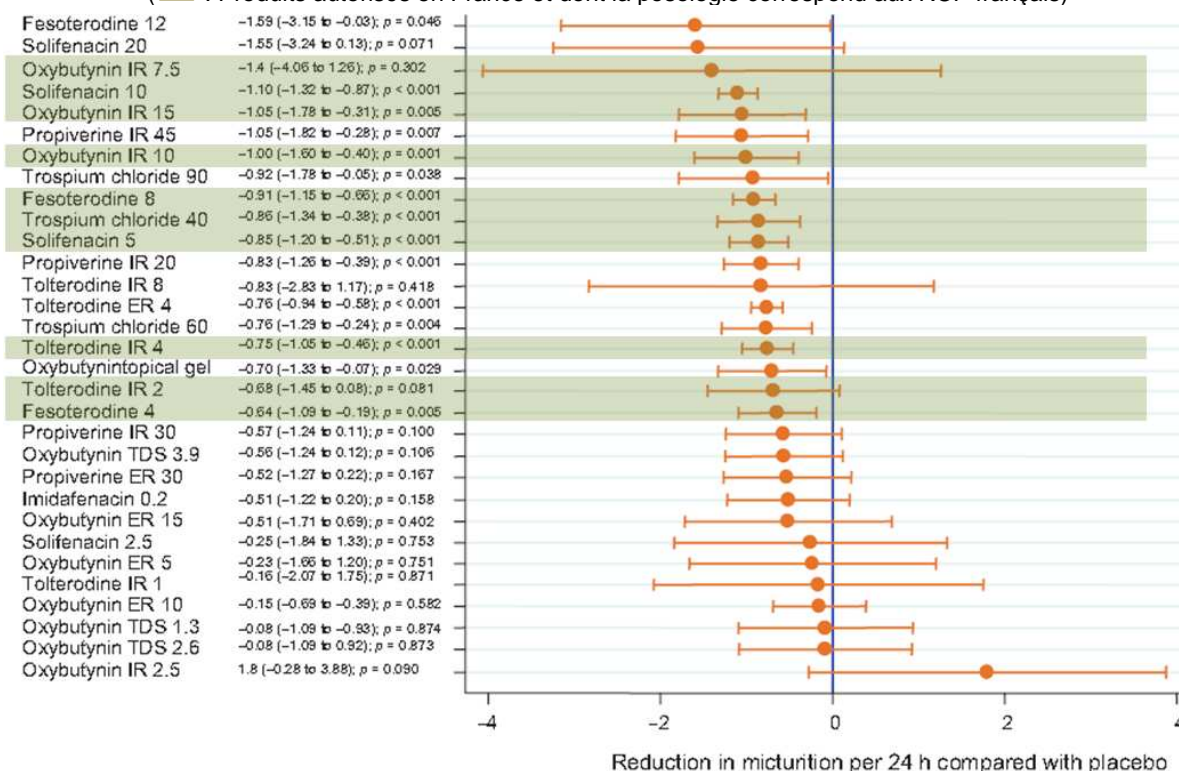


Figure 5 : Méta-analyse Buser 2012  
 Réduction du nombre de mictions/ 24h par rapport au placebo (N=32 021)  
 (■ : Produits autorisés en France et dont la posologie correspond aux RCP français)



#### Annexe 4 : méta-analyse de Kessler, gradation des effets indésirables

	Effets indésirables	Gradation d'après une EVA (0 : sévérité minimale – 10 : maximale)
Affections gastro-intestinales	• Sécheresse buccale, sécheresse de la gorge, dysgueusie, constipation, diarrhée, dyspepsie	4
	• Douleur abdominale, gastrite, nausées, affections non spécifiées	5
	• Vomissements	6
Affections oculaires	• Sécheresse oculaire	4
	• Vision floue	6
Affections du rein et des voies urinaires	• Difficultés à uriner, dysurie	5
	• Infection urinaire, affections non spécifiées	6
	• Rétention urinaire	7
Affections du système nerveux et psychiatriques	• Fatigue, étourdissement/ vertige, céphalées	5
	• Insomnie	6
	• Sédation, confusion, trouble cognitif, dépression/ léthargie	7
	• Somnolence	8
Affections cardiaques	• Palpitation/tachycardie	5
	• Hypertension, troubles à l'orthostatisme	6
	• Chute	8
Affections respiratoires	• Sécheresse nasale	3
	• Toux, rhinopharyngite, sinusite	4
	• Infection des voies respiratoires supérieures, syndrome grippal	6
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	• Sécheresse de la peau	2
	• Erythème/ exanthème	4
	• Prurit	5