



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2012

TOVIAZ 4 mg, comprimé à libération prolongée

B/28 (CIP : 384 891-4)

B/30 (CIP : 418 533-8)

B/84 (CIP : 572 576-5)

B/90 (CIP : 580 081-1)

TOVIAZ 8 mg, comprimé à libération prolongée

B/28 (CIP : 384 896-6)

B/30 (CIP : 418 534-4)

B/84 (CIP : 572 579-4)

B/90 (CIP : 580 082-8)

Laboratoires PFIZER

fésotérodine (fumarate de)

Code ATC : G04BD11 (antispasmodique urinaire)

Liste II

Date des AMM (procédure centralisée) : 20 avril 2007

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

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

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fésotérodine (fumarate de)

1.2. Indication thérapeutique

« 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 vésicale¹. »

1.3. Posologie

« Chez l'adulte (sujets âgés inclus)

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.

Les comprimés doivent être pris une fois par jour avec une boisson et avalés entiers. TOVIAZ peut être administré avec ou sans nourriture.

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 (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique et rénale

Le tableau suivant donne les recommandations de posologie journalière pour les sujets souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique, en l'absence et en présence d'inhibiteurs modérés et puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.2).

| | | Inhibiteurs modérés ⁽³⁾ ou puissants ⁽⁴⁾ du CYP3A4 | | |
|---|---------|--|-----------------|-----------------|
| | | Aucun | Modéré | Puissant |
| Insuffisance rénale ⁽¹⁾ | Légère | 4 → 8 mg ⁽²⁾ | 4 mg | Doit être évité |
| | Modérée | 4 → 8 mg ⁽²⁾ | 4 mg | Contre-indiqué |
| | Sévère | 4 mg | Doit être évité | Contre-indiqué |
| Insuffisance hépatique | Légère | 4 → 8 mg ⁽²⁾ | 4 mg | Doit être évité |
| | Modérée | 4 mg | Doit être évité | Contre-indiqué |

CYP3A4 ; Cytochrome P450 3A4
(1) Insuffisance Rénale légère = Filtration Glomérulaire : 50-80 ml/min ; Insuffisance Rénale modérée = Filtration glomérulaire ; 30-50 ml/min ; Insuffisance Rénale sévère = Filtration Glomérulaire : < 30ml/min
(2) Augmentation de dose prudente. Voir rubriques 4.4 et 5.2.
(3) Il n'a pas été conduit d'étude avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4. Voir rubrique 4.5.
(4) Inhibiteurs puissants du CYP3A4. Voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5

TOVIAZ est contre-indiqué chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

L'utilisation de TOVIAZ n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison d'un manque de données de tolérance et d'efficacité (voir rubrique 5.2). »

¹ quelques définitions :

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

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

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

Incontinence urinaire : perte d'urine soudaine et involontaire.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

| | |
|---------|---|
| G | Système génito-urinaire et hormones sexuelles |
| G04 | Médicaments urologiques |
| G04B | Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus |
| G04BD | Antispasmodiques urinaires |
| G04BD11 | fésotérodine |

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Les médicaments comparables : les autres anticholinergiques

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

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

- CERIS 20 mg, comprimé enrobé (trospium), indiqué dans le « traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale (par exemple hyperréflexie idiopathique ou neurologique du détrusor) ».

Le dernier avis disponible pour cette spécialité est celui du 5 janvier 2011 (avis de réévaluation de l'ASMR). Les conclusions de la Commission de la transparence ont été les suivantes :

« Le service médical rendu par CERIS est 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 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 (ASMR V) par rapport à VESICARE chez les patients ayant une hyperactivité vésicale. »

- DETRUSITOL 1 mg et 2 mg, comprimé pelliculé (toltérodine), indiqués dans le « traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale ».

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

- VESICARE 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé (solifénacine) indiqués dans le « traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale. »

Le dernier avis disponible pour cette spécialité est celui du 7 octobre 2009 (avis d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités). Les conclusions de la Commission de la transparence ont été les suivantes :

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

2.2.2 Les médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

- URISPAS 200 mg, comprimé pelliculé (flavoxate), antispasmodique musculotrope, indiqué dans « l'impériosité urinaire chez la femme avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable, à l'exclusion des incontinences d'effort. »

Le dernier avis disponible pour cette spécialité est celui du 28 mars 2001 (avis de réévaluation) dans lequel un SMR faible a été attribué.

2.3. Traitements à même visée

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande :

- 2 études pivots (SP583 et SP584) de phase III, randomisées en double-aveugle comparant la fésotérodine (aux posologies de 4 mg/jour et 8 mg/jour) à un placebo et à un comparateur actif (toltérodine) chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale ;
- l'essai SOFIA (*Study Of Fesoterodine In Aging population*), randomisé, en double-aveugle comparant la fésotérodine aux posologies de 4 mg/jour et 8 mg/jour versus placebo, chez des patients âgés (≥ 65 ans) ;
- les études Fact1² et Fact2³, randomisées, en double-aveugle, menées chez des patients atteints d'incontinence urinaire par impériosité et comparant l'efficacité et la tolérance de la fésotérodine versus placebo et toltérodine au cours de 12 semaines de traitement ;
- une méta-analyse⁴.

3.1. Résultats d'efficacité

3.1.1. Études SP583 et SP584

Objectifs et méthodologie des études

L'objectif principal de ces 2 études de phase III randomisées, en double aveugle était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la fésotérodine comparées à celles d'un placebo (dans les études SP583 et SP584) et à la toltérodine (dans l'étude SP583) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez un total de 1 964 patients n'ayant pas systématiquement une incontinence urinaire par impériosité. La durée de chaque étude a été de 12 semaines. Ces études ont fait l'objet d'un suivi en ouvert d'une durée de 3 ans.

² Herschorn S, Swift S, Guan Z, Carlsson M, Morrow JD, Brodsky M, Gong J. Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial. *BJU Int* 2010;105:58-66

³ Kaplan SA, Schneider T, Foote JE, Guan Z, Carlsson M, Gong J. Superior efficacy of fesoterodine over tolterodine extended release with rapid onset: a prospective, head-to-head, placebo-controlled trial. *BJU Int* 2011;107:1432-40

⁴ Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2008;54:543-62

Les patients ont été randomisés 1:1:1 dans l'étude SP584 (n= 836) et 1:1:1:1 dans l'étude SP583 (n= 1 135) pour recevoir :

- soit un placebo (n= 559, 285 dans SP583 et 274 dans SP584)
- soit la fésotérodine à la posologie de 4 mg/jour (n= 555, 272 dans SP583, 283 dans SP584)
- soit la fésotérodine à la posologie de 8 mg/jour (n= 567, 288 dans SP583, 279 dans SP584)
- soit la toltérodine à la posologie de 4 mg/jour (n= 290 dans l'étude SP583).

Principaux critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 ans ou plus,
- Patients ayant des signes ou symptômes d'hyperactivité vésicale depuis au moins 6 mois,
- Patients ayant au moins 3 épisodes d'impériosité urinaire, au moins 8 mictions par 24 heures⁵.

Critères principaux de jugement :

- variation du nombre moyen de mictions par 24 heures, entre l'inclusion et après 12 semaines de traitement (commun à l'évaluation en Europe et aux Etats Unis)
- variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures, entre l'inclusion et après 12 semaines de traitement (critère demandé et évalué par la FDA)
- la réponse au traitement après 12 semaines (critère demandé et évalué par l'EMA).⁶

Ainsi, 3 co-critères de jugement principaux étaient évalués dans les deux études cliniques. Une hiérarchisation des tests était prévue au protocole et un contrôle du risque d'inflation du risque alpha a été mis en œuvre du fait des comparaisons multiples.

Principaux critères secondaires (ayant fait l'objet d'une analyse statistique) :

- Volume d'urine éliminée par miction par 24 heures;
- Nombre de jours de continence sur 7 jours ;
- Evaluation de la qualité de vie (selon deux échelles spécifiques et validées de qualité de vie : le « King's Health Questionnaire » (KHQ) et le « International Consultation on Incontinence Questionnaire –Short Form » (ICIQ-SF). Les résultats observés sur ce critère ne seront pas décrits car aucun test statistique n'a été réalisé. Il s'agit d'une comparaison avant-après traitement. Aucune conclusion ne peut être tirée en l'absence de comparaisons inter-groupes.

⁵ Ces épisodes d'impériosité et/ou de mictions devaient être observés pendant une période de 3 jours consécutifs au cours de la 1^{ère} semaine de phase de run-in (phase dont la durée était de 2 semaines)

⁶ La réponse au traitement après 12 semaines était évaluée selon une échelle d'amélioration de la qualité de vie. Les sujets devaient comparer leur condition au moment de l'évaluation avec celle avant le début de l'essai (« ma condition au cours du traitement: 1 = s'est nettement améliorée, 2 = s'est améliorée, 3 = est restée inchangée, 4 = s'est dégradée »). La réponse était présentée de telle façon que « OUI » correspondait aux scores 1 ou 2 de l'échelle précédemment décrite, et que « NON » correspondait aux scores 3 ou 4.

Résultats :

Caractéristiques des patients inclus dans les études SP583 et SP 584

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (études SP583 et 584)

| Etude SP 583 | | | | | |
|--|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| | Placebo | fésotérodine | | toltérodine | Total |
| | | 4 mg/jour | 8 mg/jour | 4 mg/jour | |
| N | 283 | 272 | 287 | 290 | 1132 |
| Présence de polyurie nocturne relative, n (%)^a | | | | | |
| Oui, n (%) | 53 (19) | 53 (20) | 63 (22) | 68 (23) | 237 (21) |
| Non, n (%) | 225 (80) | 213 (78) | 213 (74) | 215 (74) | 866 (77) |
| Donnée manquante, n (%) | 5 (2) | 6 (2) | 11 (4) | 7 (2) | 29 (3) |
| Traitement précédemment prescrit | | | | | |
| Nb sujets ayant déjà reçu un traitement médicamenteux, n (%) | 128 (45,2) | 125 (46,0) | 133 (46,3) | 153 (52,8) | 539 (48) |
| Nb sujets ayant déjà reçu un traitement non médicamenteux, n (%) | 43 (15,2) | 37 (13,6) | 44 (15,3) | 52 (17,9) | 176 (15,5) |
| Age (années) | | | | | |
| Moyenne (ET) | 56,0 (13,60) | 57,2 (13,20) | 55,6 (14,11) | 57,7 (14,64) | 56,6 (13,92) |
| Min-Max (années) | 19-84 | 19-86 | 20-84 | 20-86 | 19-86 |
| ≥ 65 ans n (%) | 87 (31) | 88 (32) | 89 (31) | 102 (35) | 366 (32) |

| Etude SP584 | | | | |
|---|--------------|--------------|--------------|---------------------|
| | Placebo | fésotérodine | | Total |
| | | 4 mg/jour | 8 mg/jour | |
| N | 271 | 282 | 279 | 832 |
| Présence de polyurie nocturne relative, n (%)^a | | | | |
| Oui | 49 (18) | 57 (20) | 44 (16) | 150 (18) |
| Non | 214 (79) | 209 (74) | 223 (80) | 646 (78) |
| Donnée manquante | 8 (3) | 16 (6) | 12 (4) | 36 (4) |
| Traitement précédemment prescrit | | | | |
| Nb sujets ayant déjà reçu un traitement médicamenteux, n (%) ^b | 145 (54) | 139 (49) | 149 (53) | 433 (52) |
| Nb sujets ayant déjà reçu un traitement non médicamenteux, n (%) ^b | 31 (11) | 35 (12) | 36 (13) | 102 (12) |
| Age (années) | | | | |
| Moyenne (ET) | 59,0 (13,51) | 58,7 (12,54) | 59,0 (13,10) | 58,9 (13,03) |
| Min-Max | 24-88 | 21-85 | 23-91 | 21-91 |
| ≥ 65 ans n (%) | 91 (34) | 96 (34) | 97 (35) | 284 (34) |

(a) : Polyurie nocturne relative définie comme > 33 % du volume total éliminé au cours de la phase de sommeil ; (b) : Patients comptés une seule fois dans chaque ligne
ET = Ecart-type

L'âge moyen des patients était de 57 ans. Près de 50% des patients avaient reçu un traitement pour leur hyperactivité vésicale, principalement un anticholinergique (à savoir l'oxybutynine).

Sur les co-critères principaux de jugement :

Tableau 2: Variation du nombre moyen de mictions par 24 heures après 12 semaines de traitement

| | Valeur Moyenne observée (ET écart type) | Variation entre l'inclusion et après 12 semaines |
|---|---|---|
| Etude SP583 | | |
| Placebo | N = 279 | - 1,02 (2,974) |
| A l'inclusion | 12,0 (3,69) | |
| A 12 semaines | 10,9 (4,23) | |
| fésotérodine 4 mg/j | N = 265 | - 1,74 (2,660) |
| A l'inclusion | 11,6 (3,22) | |
| A 12 semaines | 9,8 (3,18) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -0,81 [-1,26 ; -0,36] p< 0,001 | |
| fésotérodine 8 mg/j | N = 276 | - 1,94 (3,146) |
| A l'inclusion | 11,9 (3,81) | |
| A 12 semaines | 10,0 (4,37) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -0,93 [-1,38 ; -0,49] p< 0,001 | |
| toltérodine 4 mg/j | N = 283 | - 1,69 (2,415) |
| A l'inclusion | 11,5 (2,92) | |
| A 12 semaines | 9,8 (3,01) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -0,78 [-1,23 ; -0,34] p< 0,001 | |
| Etude SP584 | | |
| Placebo | N = 266 | - 1,02 (3,387) |
| A l'inclusion | 12,2 (3,66) | |
| A 12 semaines | 11,2 (3,44) | |
| fésotérodine 4 mg/j | N = 267 | - 1,86 (3,645) |
| A l'inclusion | 12,9 (3,86) | |
| A 12 semaines | 11,0 (3,56) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -0,53 [-1,02 ; -0,04] p=0,032 | |
| fésotérodine 8 mg/j | N = 267 | - 1,94 (2,974) |
| A l'inclusion | 12,0 (3,31) | |
| A 12 semaines | 10,1 (3,19) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -1,01 [-1,50 ; -0,52] p< 0,001 | |

A l'inclusion, le nombre moyen de mictions/24h était de l'ordre de 12 dans chaque groupe de traitement et dans chacune des études.

La réduction du nombre de mictions quotidiennes a été de :

- 1,74 miction dans le groupe fésotérodine 4 mg/j (différence par rapport au placebo de -0,81 IC95% [-1,26 ; -0,36] p<0,001) et de 1,94 dans le groupe fésotérodine 8 mg/j (différence par rapport au placebo de -0,93 IC95% [-1,38 ; -0,49] p<0,001) dans l'étude SP583. Dans le groupe toltérodine, la différence versus placebo est du même ordre de grandeur.
- 1,86 miction dans le groupe fésotérodine 4 mg/j (différence par rapport au placebo de -0,53 IC95% [-1,02 ; -0,04] p=0,032) et de 1,94 dans le groupe fésotérodine 8 mg/j (différence par rapport au placebo de -1,01 IC95% [-1,50 ; -0,52] p<0,001) dans l'étude SP584.

Tableau 3 : variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures après 12 semaines de traitement

| | Valeur Moyenne observée (ET écart type) | Variation entre l'inclusion et après 12 semaines |
|---|--|---|
| Etude SP583 | | |
| Placebo | N = 211 | - 1,20 (3,256) |
| A l'inclusion | 3,7 (3,13) | |
| A 12 semaines | 2,5 (3,54) | |
| fésotérodine 4 mg/j | N = 199 | - 2,06 (2,704) |
| A l'inclusion | 3,8 (3,38) | |
| A 12 semaines | 1,8 (2,96) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -0,81 [-1,26 ; -0,35] p< 0,001 | |
| fésotérodine 8 mg/j | N = 223 | - 2,27 (2,396) |
| A l'inclusion | 3,7 (2,97) | |
| A 12 semaines | 1,4 (2,46) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -1,08 [-1,52 ; -0,64] p< 0,001 | |
| toltérodine 4 mg/j | N = 223 | - 1,83 (2,320) |
| A l'inclusion | 3,8 (3,07) | |
| A 12 semaines | 2,0 (3,04) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -0,60 [-1,04 ; -0,16] p< 0,001 | |
| Etude SP584 | | |
| Placebo | N = 205 | - 1,00 (2,749) |
| A l'inclusion | 3,7 (3,33) | |
| A 12 semaines | 2,7 (3,31) | |
| fésotérodine 4 mg/j | N = 228 | - 1,77 (3,163) |
| A l'inclusion | 3,9 (3,51) | |
| A 12 semaines | 2,1 (3,24) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -0,69 [-1,14 ; -0,24] p=0,003 | |
| fésotérodine 8 mg/j | N = 218 | - 2,42 (2,764) |
| A l'inclusion | 3,9 (3,32) | |
| A 12 semaines | 1,4 (2,13) | |
| Différence versus placebo, IC 95%, p | -1,32 [-1,78 ; -0,87] p< 0,001 | |

critère demandé par la FDA

A l'inclusion, le nombre moyen quotidien d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité était de l'ordre de 3,8 dans chaque groupe de traitement dans chacune des études.

La réduction du nombre quotidien d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité a été de :

- 2,06 dans le groupe fésotérodine 4 mg/j (différence par rapport au placebo de -0,81 IC95% [-1,26 ; -0,35] p<0,001) et de 2,27 dans le groupe fésotérodine 8 mg/j (différence par rapport au placebo de -1,08 IC95% [-1,52 ; -0,64] p<0,001) dans l'étude SP583. Dans le groupe toltérodine, la différence versus placebo est du même ordre de grandeur.
- 1,77 dans le groupe fésotérodine 4 mg/j (différence par rapport au placebo de -0,69 IC95% [-1,14 ; -0,24] p=0,003) et de 2,42 dans le groupe fésotérodine 8 mg/j (différence par rapport au placebo de -1,32 IC95% [-1,78 ; -0,87] p<0,001) dans l'étude SP584.

Tableau 4 : Réponse au traitement après 12 semaines de traitement

| | Réponse à la fin du traitement | différence comparée au groupe placebo IC 95%, p |
|--------------------------------------|--------------------------------|--|
| SP583 | | |
| Placebo (N = 279) | | |
| Oui [n/N] | 149/279 | |
| Non [n/N] | 130/279 | |
| % réponse | 53,4% | |
| fésotérodine 4 mg/j (N = 211) | | |
| Oui [n/N] | 198/265 | |
| Non [n/N] | 67/265 | |
| % réponse | 74,7% | 21,3% IC95% [13,5 ; 29,2] p< 0,001 |
| fésotérodine 8 mg/j (N = 211) | | |
| Oui [n/N] | 218/276 | |
| Non [n/N] | 58/276 | |
| % réponse | 79,0% | 25,6% IC95% [18,0 ; 33,2] p< 0,001 |
| toltérodine 4 mg/j (N = 211) | | |
| Oui [n/N] | 205/283 | |
| Non [n/N] | 78/283 | |
| % réponse | 72,4% | 19,0% IC95% [11,2 ; 26,9] p< 0,001 |
| SP584 | | |
| Placebo (N = 266) | | |
| Oui [n/N] | 120/266 | |
| Non [n/N] | 146/266 | |
| % réponse | 45,1 % | |
| fésotérodine 4 mg/j (N = 267) | | |
| Oui [n/N] | 170/267 | |
| Non [n/N] | 97/267 | |
| % réponse | 63,7 % | 18,6% [10,2 ; 26,9] p< 0,001 |
| fésotérodine 8 mg/j (N = 267) | | |
| Oui [n/N] | 198/267 | |
| Non [n/N] | 69/267 | |
| % réponse | 74,2 % | 29% [21,1 ; 37,0] p< 0,001 |

critère demandé par l'EMA.

Dans les 2 études, la réponse au traitement a été statistiquement plus importante dans les groupes de traitement par fésotérodine ou toltérodine que dans le groupe placebo. On ne dispose pas de comparaison entre les groupes fésotérodine et toltérodine.

Tableau 5: Résumé des résultats des principaux critères secondaires de l'étude SP583

| | Placebo Moyenne (ET) N = 279 | fésotérodine 4 mg/j Moyenne (ET) N = 265 | fésotérodine 8 mg/j Moyenne (ET) N = 276 | toltérodine 4 mg/j Moyenne (ET) N = 283 |
|--|------------------------------------|--|--|---|
| Volume urinaire éliminé par miction, ml | | | | |
| A l'inclusion | 150,2 (52,04) | 160,0 (59,53) | 153,9 (56,88) | 154,3 (52,90) |
| A 12 semaines | 159,9 (62,02) | 187,0 (92,55) | 187,5 (73,72) | 178,0 (66,24) |
| Variation | 9,77 (43,515) | 26,97 (70,276) | 33,46 (54,182) | 23,60 (52,089) |
| p | | < 0,001 | < 0,001 | 0,002 |
| Nombre de jours de continence sur 7 jours | | | | |
| | N=211 | N=199 | N=223 | N=223 |
| A l'inclusion | 0,8 (1,51) | 0,8 (1,56) | 0,6 (1,32) | 0,6 (1,30) |
| A 12 semaines | 2,9 (3,03) | 3,6 (3,09) | 4,0 (3,06) | 3,1 (3,01) |
| Variation | 2,08 (2,871) | 2,80 (3,046) | 3,39 (3,050) | 2,54 (2,978) |
| p | | 0,007 | < 0,001 | NS |

Tableau 6 : Résumé des résultats des principaux critères secondaires de l'étude SP584

| | Placebo Moyenne (ET) N = 266 | fésotérodine 4 mg/j Moyenne (ET) N = 267 | fésotérodine 8 mg/j Moyenne (ET) N = 267 |
|--|------------------------------------|--|--|
| Volume urinaire éliminé par miction, ml | | | |
| A l'inclusion | 159,4 (69,00) | 152,0 (60,25) | 155,9 (57,74) |
| A 12 semaines | 167,4 (95,70) | 169,5 (78,04) | 189,3 (77,40) |
| Variation | 7,80 (69,442) | 17,00 (61,058) | 33,38 (62,493) |
| p | | NS | < 0,001 |
| Nombre de jours de continence sur 7 jours | | | |
| | N=205 | N=228 | N=218 |
| A l'inclusion | 0,6 (1,27) | 0,7 (1,50) | 0,7 (1,43) |
| A 12 semaines | 2,0 (2,67) | 3,1 (3,05) | 3,6 (2,94) |
| Variation | 1,41 (2,637) | 2,35 (3,011) | 2,84 (2,894) |
| p | | < 0,001 | < 0,001 |

Une différence en faveur de la fésotérodine a été observée sur les critères volume urinaire éliminé par miction (pour les 2 posologies de fésotérodine dans l'étude SP583 et pour la posologie de 8 mg/j de fésotérodine dans l'étude SP584) et nombre de jours de continence sur 7 jours (dans les 2 études et aux 2 posologies de fésotérodine).

3.1.2. Étude SOFIA

Objectifs et méthodologie

Il s'agit d'une étude randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer, chez des sujets âgés de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance de la fésotérodine (aux posologies de 4 mg ou 8 mg par jour) comparées à celles d'un placebo dans le traitement de l'hyperactivité vésicale et d'une durée de 12 semaines.

Cette étude a fait l'objet d'un suivi en ouvert de 12 semaines d'évaluation de l'efficacité et de la tolérance.

Critères d'inclusion

- Patients âgés de 65 ans ou plus,
- Patients ayant des signes ou symptômes d'incontinence urinaire par hyperactivité vésicale depuis au moins 3 mois ;
- Patients ayant plus de 8 mictions par 24 heures ;
- Patients avec au moins 3 épisodes d'impériosité urinaire ;
- Evaluation de la perception du patient sur sa condition vésicale selon le questionnaire PPBC⁷ qui concerne les problèmes vésicaux, coté de 1 (aucun problème) à 6 (problèmes sévères)
- Patient ayant un score MMS⁸ ≥ 20.

Critère principal de jugement

Variation du nombre moyen d'épisodes d'impériosité urinaire par 24 heures, entre l'inclusion et après 12 semaines de traitement.

Principaux critères secondaires

- Fréquence des mictions par 24 heures
- Nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures
- Nombre moyen de couches utilisées par jour
- Qualité de vie

Résultats

Tableau 7 : Caractéristiques des patients inclus

| | placebo N = 393 | fésotérodine N = 392 |
|--|--------------------|-------------------------|
| Délai depuis le diagnostic (années) | | |
| Moyenne | 7,0 | 7,4 |
| Min-Max | 0,3-57,2 | 0,3-59,8 |
| Nombre d'épisodes d'impériosité urinaire | | |
| Moyenne (ET) | | 8,64 (3,80) |
| Min-Max | | 0-28,7 |
| Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité | | |
| Moyenne (ET) | | 1,08 (2,33) |
| Min-Max | | 0-26,7 |
| Fréquence des mictions | | |
| Moyenne (ET) | | 12 (3,01) |
| Min-Max | | 7-28,7 |
| Age (années) | | |
| Moyenne (ET) | 72,8 (5,7) | 72,6 (5,8) |
| Min-Max | 65-89 | 65-90 |
| Patients 65-74 ans, n (%) | 253 (64,4) | 246 (62,8) |
| Patients 75-84 ans, n (%) | 128 (32,6) | 134 (34,2) |
| Patients ≥ 85 ans, n (%) | 12 (3,1) | 12 (3,1) |

L'âge moyen des patients était de 72 ans. Plus de 30% des patients étaient âgés de plus de 75 ans. Un traitement antérieur par anticholinergique concernait plus de 50% des patients.

NB : Selon les données de la littérature, environ 30% des patients atteints d'hyperactivité vésicale sont âgés de plus de 75 ans⁹.

⁷ Coyne et al. The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder.. Eur Urol. 2006;49:1079-86

⁸ Le Mini-Mental Test (MMS), test d'évaluation des fonctions cognitive et de la capacité mnésique consiste en une série de 30 questions réparties en 6 catégories et dont la note finale est évaluée sur 30

⁹ 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.

Résultats sur les critères d'évaluation

Tableau 8 : Résumé des résultats sur le critère principal et les critères secondaires de l'étude SOFIA

| | placebo N = 382 | fésotérodine N = 374 |
|--|---|---------------------------------|
| Critère principal | | |
| Nombre d'épisodes d'impériosité urinaire^a | | |
| Moyenne à l'inclusion (ET) | 8,80 (3,97) | 8,48 (3,62) |
| Moyenne à 12 semaines (ET) | 6,26 (5,08) | 4,63 (4,11) |
| Variation | -1,92 (0,24) | -3,47 (0,23) |
| Différence versus placebo IC 95% p | -1,54 IC 95% [-2,12 ; -0,97] p < 0,0001 | |
| Critères secondaires | | |
| Nombre de mictions par 24 heures^b | | |
| Moyenne à l'inclusion (ET) | 12,10 (3,12) | 11,89 (2,90) |
| Moyenne à 12 semaines | 10,92 (3,54) | 9,81 (3,14) |
| Variation | -0,93 (0,14) | -1,91 (0,14) |
| Différence versus placebo IC 95% p | -0,98 IC95% [-1,33 ; -0,64] p < 0,0001 | |
| Nombre de couches utilisées par 24 heures^b | | |
| Moyenne à l'inclusion (ET) | 1,49 (2,70) | 1,35 (2,01) |
| Moyenne à 12 semaines (ET) | 1,23 (2,44) | 0,91 (1,43) |
| Variation | -0,20 (0,09) | -0,46 (0,09) |
| Différence versus placebo IC 95% p | -0,25 IC95% [-0,47 ; -0,04] p = 0,0230 | |
| Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures^b (patients avec au moins un épisode d'incontinence urinaire par impériosité) | | |
| Différence versus placebo IC 95% p | p NS | |
| Score moyen obtenu par l'échelle évaluant l'amélioration clinique liée au traitement | | |
| Patients répondeurs*, n (%) | 146/340 (42,9) | 226/334 (67,7) |
| Odds Ratio IC 95% p | 3,096 [2,181 ; 4,395] p < 0,0001 | |
| Variation moyenne du score évaluant le changement des symptômes et de la gêne (OAB-q) entre l'inclusion et après 12 semaines de traitement (ET)** | | |
| | -9,27 (1,05) | -16,39 (1,02) |
| Différence (ET) (95 % IC) p | -7,12 (1,29) [-9,65 ; -4,59] p < 0,0001 | |

(a) : Critère principal, (b) : Critère secondaire ET : Ecart-type

* Patients répondeurs=patients ayant évalué que leur situation clinique était « améliorée » ou « nettement améliorée »

**Score symptômes/gêne : 0 = meilleur score ; 100=plus mauvais score

Après 12 semaines de traitement, la réduction du nombre d'épisodes d'impériosité urinaire (critère principal de jugement) a été plus importante dans le groupe fésotérodine que dans le groupe placebo (différence versus placebo de -1,54 IC95% [-2,12 ; -0,97] p<0,0001).

3.1.3. Études Fact 1 et Fact 2

Ces 2 études randomisées en double-aveugle, réalisées chez des patients atteints d'incontinence urinaire par impériosité comparaient l'efficacité et la tolérance de la fésotérodine (4 mg/j pendant 1 semaine puis 8 mg/j pendant 11 semaines) à un placebo ou à la toltérodine (4 mg/j pendant 12 semaines).

A l'inclusion, les patients devaient avoir des symptômes d'incontinence urinaire depuis plus de 3 mois, ainsi qu'au moins un épisode d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures et au moins 8 mictions par 24 heures.

Le critère principal de jugement était la variation du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité entre l'inclusion et après 12 semaines de traitement.

Les critères secondaires de jugement étaient la variation depuis l'inclusion du nombre de mictions/24h, de mictions nocturnes/24h, d'épisodes d'impériosité urinaire/24h et le taux de patients secs.

Les patients évaluaient également leur qualité de vie par les questionnaires validés sur l'incontinence urinaire par impériosité (OAB-q, Overactive Bladder questionnaire), sur la perception de leur condition vésicale (PPBC) et sur la perception de l'impériosité urinaire (UPS, Urgency Perception Scale).

Résultats de l'étude Fact1

Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires entre les groupes de traitement. L'âge moyen était de 58 ans et la durée moyenne depuis l'apparition des symptômes de l'incontinence urinaire était de 7 ans. Environ 50% des patients avaient déjà reçu un traitement anticholinergique.

Tableau 9 : Résultats d'efficacité sur les critères d'évaluation

| | placebo N=313 | toltérodine 4 mg N=641 | fésotérodine 4 → 8 mg N=636 |
|--|--------------------------|---------------------------------------|--|
| Critère principal | | | |
| Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité à l'inclusion | 2,6 | 2,5 | 2,4 |
| Variation du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité après 12 semaines de traitement | - 1,46 | -1,61‡ | -1,72‡ # |
| Critères secondaires | | | |
| Variation médiane du nombre de mictions par 24 heures(%) | -12,1 | -16,2* | -18,9* |
| Variation médiane du nombre d'épisodes de mictions nocturnes par 24 h ***(%) ¶ | -25,0 | -27,9 | -28,6 |
| Variation médiane du nombre d'épisodes d'impériosité urinaire par 24 h (%) | -17,6 | -30,8* | -37,9* |
| Taux de patients secs** (%) | 45 | 57 | 64¥ ‡ |

** Taux de patients secs : taux de patients ne rapportant aucun épisode d'incontinence urinaire par impériosité alors qu'ils en rapportaient au moins un par 24h à l'inclusion

* : p<0,05 versus placebo ; # : p<0,05 versus toltérodine ; ¥ : p=0,015 versus toltérodine ; ‡ : p<0,001 versus placebo

*** L'analyse par inférence n'a pas été effectuée, la différence dans les moyennes numériques entre l'inclusion et après les 12 semaines de traitement n'étant pas statistiquement significative

Après 12 semaines de traitement, une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes placebo et fésotérodine et entre les groupes toltérodine et fésotérodine en faveur de la fésotérodine en termes de réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité.

Concernant l'évaluation de la qualité de vie, seuls les résultats comparant la fésotérodine à un placebo peuvent être retenus. Les autres comparaisons inter-groupes ont fait l'objet d'analyse post-hoc. Une différence statistiquement significative (p<0,001) versus placebo a été observée sous fésotérodine sur les 3 échelles de qualité de vie évaluées.

Résultats de l'étude Fact2

Tableau 10 : Résultats d'efficacité sur les critères d'évaluation

| | <i>placebo</i> N=462 | <i>toltérodine 4 mg</i> N=942 | <i>fésotérodine 4 → 8 mg</i> N=930 |
|---|-------------------------|----------------------------------|--|
| Critère primaire | | | |
| <i>Variation médiane du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures (%)</i> | -100,0 | -100,0 | -100,0#¥ |
| Critères secondaires | | | |
| <i>Variation médiane du nombre de mictions par 24 heures (%)</i> | -18,2 | -20,8* | -23,5#¥ |
| <i>Variation médiane du nombre d'épisodes de mictions nocturnes par 24 h (%)</i> | -27,3 | -33,3 | -33,3# |
| <i>Variation médiane du nombre d'épisodes d'impériosité urinaire par 24 h (%)</i> | -31,0 | -37,5 | -45,5#¥ |

* : p<0,05 toltérodine versus placebo ; # : p<0,05 fésotérodine versus placebo ; ¥ : p<0,05 fésotérodine versus toltérodine

Après 12 semaines de traitement, une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes placebo et fésotérodine et entre les groupes toltérodine et en faveur de la fésotérodine en termes de réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité.

Une différence statistiquement significative versus placebo (p<0,05) et versus toltérodine (p<0,02) a été observée sous fésotérodine sur les 3 échelles de qualité de vie évaluées.

3.1.4. Méta-analyse de Chapple⁴

L'objectif principal de cette méta-analyse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 7 anti-cholinergiques (darifénacine, fésotérodine, oxybutynine, propivérine, solifénacine, toltérodine et trospium) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Elle a inclus 73 études, a comparé l'efficacité des traitements antimuscariniques versus placebo dans l'hyperactivité vésicale sur les critères suivants : absence d'incontinence, nombre d'épisodes d'urgenterie, fréquence des mictions. Cette méta-analyse comporte certains biais : non exhaustivité de la recherche des données, absence d'ajustement du fait des comparaisons multiples et de test d'hétérogénéité.

Tableau 11 : Comparaison de l'efficacité de la fésotérodine 4 et 8 mg/jour, à l'oxybutynine 15 mg/jour par voie orale et à la solifénacine 5 et 10 mg/ jour

| | fésotérodine 4 mg/j versus placebo | fésotérodine 8 mg/j vs. placebo | oxybutynine 15 mg/j vs. placebo | solifénacine 5 mg/j vs. placebo | solifénacine 10 mg/j vs. placebo |
|--|--|--|--|---|---|
| Variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par jour | Diff=-0,81 [-1,27 ; -0,3] p < 0,01 N=410 | diff=-1,08 [-1,52 ; -0,64] p < 0,01 N=434 | diff=-0,74 [-1,23 ; -0,26] p<0,01 N=312 | Diff=-0,77 [-1,02 ; -0,52] p < 0,01 N=1157 | Diff=-0,81 [-1,06 ; -0,56] p < 0,01 N=1170 |
| Variation du nombre moyen de mictions par jour | diff=-0,81 [-1,27 ; -0,35] p < 0,01 N=544 | diff=-0,93 [-1,37 ; -0,49] p < 0,01 N=555 | Diff=-0,92 [-1,43 ; -0,40] p<0,01 N=431 | Diff=-0,99 [-1,23 ; -0,75] p < 0,01 N=1803 | Diff=-1,3 [-1,56 ; -1,04] p < 0,01 N=1789 |
| Variation du nombre moyen d'épisodes d'impériosité urinaire par jour | diff=-0,81 [-1,35 ; -0,27] p < 0,01 N=544 | diff=-1,29 [-1,83 ; -0,75] p < 0,01 N=555 | | Diff=-1,25 [-1,57 ; -0,93] p < 0,01 N=1786 | Diff=-1,56 [-1,88 ; -1,23] p < 0,01 N=1771 |

3.2. Données de tolérance

3.2.1 Données groupées des études pivots et de leurs phases de suivi ouvert

Dans le cadre du programme de développement de la fésotérodine, un total de 2 859 patients ayant une hyperactivité vésicale a été inclus dans des études contrôlées en double-aveugle : 780 sujets ont reçu un placebo, 290 sujets ont été traités par la toltérodine et 1 789 par la fésotérodine (782 sujets ont reçu une dose quotidienne de fésotérodine de 4 mg, 785 sujets ont reçu dose quotidienne de 8 mg).

Dans l'ensemble des patients analysés, 50% des sujets ayant reçu le placebo (390/780) ou la toltérodine 4 mg par jour (144/290) ont spontanément rapporté des évènements indésirables contre 60% (465/782) des patients sous fésotérodine 4 mg/j et 64 % (500/785) des patients sous fésotérodine 8 mg/j.

Le principal évènement indésirable rapporté a été la sécheresse buccale : 8% des patients sous placebo (65/780), 22% des patients sous fésotérodine 4 mg/j (173/782), 35% des patients sous fésotérodine 8 mg/j (275/785) et 17% des patients sous toltérodine (49/290).

Les arrêts de traitement suite à la survenue d'évènements indésirables ont concerné 26/780 patients (3%) du groupe placebo, 9/290 (3%) des patients du groupe toltérodine 4 mg/j, 35/782 (5%) des patients du groupe fésotérodine 4 mg/j et 47/785 (6%) des patients sous fésotérodine 8 mg/j.

Un total de 1 055 patients a participé à la phase d'extension en ouvert des études cliniques contrôlées. L'ensemble de ces patients a été traité par une dose initiale de fésotérodine de 8 mg par jour. La moyenne de durée de traitement était de 13,5 mois. Au cours de cette phase en ouvert, 20% des patients (206/1 055) ont diminué la dose de fésotérodine à 4 mg par jour ; parmi ces patients, 16% (173/1 055) ont continué d'être traités par une dose de 4 mg par jour alors que 3% (33/1 055) ont augmenté à nouveau la dose quotidienne de fésotérodine à 8 mg.

Le principal évènement indésirable, une sécheresse buccale, a été observé chez 28% des patients (296/1 055).

Au cours du suivi en ouvert, les principales causes justifiant des arrêts de traitement ont été : l'insuffisance de réponse clinique (97 patients), les évènements indésirables (117 patients) et le retrait du consentement (99 patients).

3.2.2 Données de tolérance de l'étude SOFIA

Un événement indésirable a été rapporté chez 62,2% du groupe fésotérodine (244/392) et 36,1% des patients du groupe placebo (142/393).

La sécheresse buccale (principal événement indésirable) a concerné 33,9% du groupe fésotérodine et 5,3% des patients du groupe placebo).

Les arrêts de traitements ont concerné 19,9% des patients sous fésotérodine et 13,2% des patients sous placebo principalement pour cause d'effets indésirables.

3.2.3 Données de tolérance des études Fact1 et Fact2

Le principal événement indésirable a été la sécheresse buccale. Ont été concernés :

- dans l'étude Fact1, 6% des patients du groupe placebo (N=334), 16,4% des patients sous toltérodine (N=684) et 27,8% des patients sous fésotérodine (N=679).
- dans l'étude Fact2, 5% des patients du groupe placebo (N=478), 13% des patients sous toltérodine (N=973) et 28% des patients sous fésotérodine (N=960).

Les arrêts de traitements du fait d'un événement indésirable ont été observés chez 6 patients sous placebo, 28 sous toltérodine et 42 sous fésotérodine dans l'étude Fact1 ; chez 9 patients sous placebo, 28 sous toltérodine et 45 sous fésotérodine dans l'étude Fact 2.

3.2.4 Données de tolérance issues de la méta-analyse de Chapple.

La tolérance des 7 anti-cholinergiques (darifénacine, fésotérodine, oxybutynine, propivérine, solifénacine, toltérodine et trospium) a été évaluée.

L'effet indésirable décrit et le plus rapporté a été la sécheresse buccale (29,6% des patients traités par anticholinergiques, 7,9% des patients sous placebo).

Aucune différence n'a été observée entre les traitements anticholinergiques et le placebo en termes de survenue d'événements indésirables sérieux ou de pourcentage de patients ayant arrêté le traitement, quelque soit la cause.

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

Tableau 12. Événements indésirables des anti-muscariniques comparés au placebo

| | fésotérodine 4 mg/j versus placebo | fésotérodine 8 mg/j vs placebo | oxybutynine 7,5-10 mg/j vs. placebo | oxybutynine 15 mg/j vs. placebo | solifénacine 5 mg/j vs. Placebo | solifénacine 10 mg/j vs. placebo | Trospium 40 mg/j vs placebo |
|---|--|--|---|---|--|--|--|
| Tout effet indésirable | RR=1,31 [1,08 ; 1,59] p = 0,01 N=555 | RR=1,54 [1,29-1,84] p < 0,01 N=570 | RR=1,72 [1,38 ; 2,14] p<0,01 N=289 | RR=1,29 [1,19 ; 1,40] p<0,01 N=748 | RR=1,23 [1,10 ; 1,37] p < 0,01 N=1230 | RR=1,32 [1,06 ; 1,66] p = 0,02 N=488 | RR=1,30 [1,15; 1,45] P <0,01 N=1409 |
| Sécheresse buccale (toute sévérité) | RR=3,01 [2,17 ; 4,20] p < 0,01 N=1010 | RR=3,95 [2,87 ; 5,44] p < 0,01 N=1016 | RR=2,96 [2,46 ; 3,55] p<0,01 N=923 | RR=4,42 [3,53 ;5,53] p<0,01 N=1006 | RR=3,32 [2,55 ; 4,32] p < 0,01 N=3691 | RR=5,90 [4,59 ; 7,59] p < 0,01 N=2951 | RR=3,17 [2,37; 4,24] p<0,01 N=1389 |
| Arrêts de traitement pour effet indésirable | RR=1,4 [0,69 ; 2,82] p NS N=926 | RR=1,33 [0,65 ; 2,71] p NS N=929 | RR=1,91 [1,18 ; 3,1] p=0,01 N=488 | RR=1,89 [1,23 ; 2,9] p<0,01 N=743 | RR=1,16 [0,79 ; 1,72] P NS N=3575 | RR=1,53 [1,02 ; 2,3] p = 0,04 N=2689 | RR=1,27 [0,86 – 1,88] P NS N=1 490 |

3.2.5 Rapport de synthèse périodique de pharmacovigilance (PSUR)

Le dernier PSUR de TOVIAZ couvre la période du 20 octobre 2009 au 19 avril 2010 (6^{ème} PSUR).

Au cours de cette période, le nombre d'unités vendues de TOVIAZ 4 mg et 8 mg, (TOVIAZ est commercialisé dans 24 pays), était de 11 031 780 comprimés. Il a été estimé que 30 224 patient-années avaient été exposés à une posologie d'un comprimé par jour, soit un total de 89 689 patients exposés à la fésotérodine au cours du quatrième trimestre de 2009.

Un total de 201 cas (correspondant à 344 événements) a été rapporté par des professionnels de santé. De plus, 62 cas confirmés médicalement ont été rapportés de façon spontanée (comportant 68 événements) et correspondaient à des événements indésirables non graves et attendus. Enfin, 151 cas non médicalement confirmés et de type graves ou non graves (attendus et non attendus) (correspondant à 316 événements) ont été rapportés.

L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté au cours de cette période a été la rétention urinaire (40 cas), de la diarrhée (8), de la sécheresse buccale (7), une douleur abdominale (5).

En avril 2010, une variation de type II a été adoptée entraînant la mise à jour de la section 4.4 « Mises en garde et Précautions d'emploi » et 4.8 « Effets indésirables » du RCP concernant les informations relatives à la rétention urinaire et au reflux gastro- œsophagien. Une variation de type II suite à l'évaluation des 5^{ème} et 6^{ème} PSUR a également été adoptée en mars 2011 (ajout dans la section 4.8 du RCP des effets indésirables fréquents suivants : prurit, vision floue et palpitation et des effets indésirables rares suivants : urticaire, œdème de Quincke et état confusionnel).

3.2.6 Plan de gestion des risques

Il comprend la surveillance des risques suivants : élévation des enzymes hépatiques et rétention urinaire et des principaux risques potentiels : prolongation de l'intervalle QT et conséquences sur la fonction cognitive.

Le plan de gestion de risque permet également d'étudier les populations non incluses dans les études de phase III de TOVIAZ : les femmes en cours de grossesse ou d'allaitement, les enfants et les adolescents, les hommes âgés de ≥ 65 ans.

3.3. Conclusion

La fésotérodine a été évaluée dans 5 études.

Deux études randomisées ont comparé en double-aveugle deux doses de fésotérodine (4 mg/jour et 8 mg/jour) à un placebo et à la toltérodine, chez 1 964 patients atteints d'hyperactivité vésicale. Les patients étaient âgés en moyenne de 57 ans et la majorité avaient déjà été traités pour leur hyperactivité vésicale.

Ces études ont évalué 3 co-critères principaux de jugement (variation du nombre moyen de mictions par 24 heures, variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par 24 heures, la réponse au traitement évaluée de manière subjective – cf tableaux 2,3 et 4).

Après 12 semaines de traitement :

- la réduction du nombre de mictions quotidiennes (à l'inclusion, 12 dans chaque groupe et dans chacune des études) a été significativement plus importante avec la fésotérodine 4mg/j qu'avec le placebo (différence par rapport au placebo de -0,81 IC95% [-1,26 ; -0,36] $p < 0,001$ dans une étude, de -0,53 IC95% [-1,02 ; -0,04] $p = 0,032$ dans l'autre étude). Il en est de même avec la fésotérodine 8 mg/j (différence par rapport au placebo de -0,93 IC95% [-1,38 ; -0,49] $p < 0,001$ dans une étude, de -1,01 IC95% [-1,50 ; -0,52] $p < 0,001$ dans l'autre étude).
- Dans les 2 études, la réponse au traitement a été statistiquement plus importante dans les groupes de traitement par fésotérodine que dans le groupe placebo.
- La fésotérodine a permis de réduire le nombre quotidien d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité (à l'inclusion de 3,8 dans chaque groupe et dans chacune des études) de 2,06 dans une étude (différence par rapport au placebo de -0,81 IC95% [-1,26 ; -0,35] $p < 0,001$) et de 1,77 dans l'autre étude (différence par rapport au placebo de -0,69 IC95% [-1,14 ; -0,24] $p = 0,003$) à la posologie de 4 mg/j ; et de 2,27 dans une étude (différence par rapport au placebo de -1,08 IC95% [-1,52 ; -0,64] $p < 0,001$) et de 2,42 dans l'autre étude (différence par rapport au placebo de -1,32 IC95% [-1,78 ; -0,87] $p < 0,001$) à la posologie de 8 mg/j.

Il est regrettable :

- que la qualité de vie n'ait pas fait l'objet d'une analyse méthodologiquement recevable
- que le protocole n'ait pas prévu de comparaison entre les 2 traitements actifs (fésotérodine et toltérodine).

La 3^{ème} étude (SOFIA) est une étude randomisée, en double-aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer, chez 785 patients âgés de plus de 65 ans, l'efficacité et la tolérance de la fésotérodine (aux posologies de 4 mg ou 8 mg par jour) comparées à celles d'un placebo dans le traitement de l'hyperactivité vésicale et d'une durée de 12 semaines. L'âge moyen des patients inclus était de 72 ans (32% avaient plus de 75 ans).

Dans cette étude, après 12 semaines de traitement, la réduction du nombre d'épisodes d'impériosité urinaire (critère principal de jugement) a été significativement plus importante dans le groupe fésotérodine que dans le groupe placebo (différence versus placebo de -1,54 IC95% [-2,12 ; -0,97] - cf tableau 8).

Dans 2 autres études, après 12 semaines de traitement, une différence statistiquement significative a été observée entre les groupes placebo et fésotérodine et entre les groupes toltérodine et fésotérodine en faveur de la fésotérodine en termes de réduction du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité (cf tableaux 9 et 10).

Dans une de ces études, une différence statistiquement significative versus placebo ($p < 0,05$) et versus toltérodine ($p < 0,02$) a été observée sous fésotérodine sur les 3 échelles de qualité de vie évaluées. Dans l'autre étude, concernant l'évaluation de la qualité de vie, seuls les résultats comparant la fésotérodine à un placebo peuvent être retenus. Une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) versus placebo a été observée sous fésotérodine sur les 3 échelles de qualité de vie évaluées.

Dans ces études, la quantité d'effet observée (une miction/j en moins par rapport à un placebo) est modeste. L'effet sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale paraît plus important à la posologie de 8 mg/j mais n'apparaît pas différent de celui mesuré pour les autres traitements de la classe.

Le risque d'événement indésirable augmente avec la dose :

- la fréquence de l'ensemble des événements indésirables est de 50%, 60% et 64% respectivement avec placebo, fésotérodine 4 et 8 mg/j.
- Les arrêts de traitement pour événement indésirable sont de 3%, 5% et 6% respectivement avec placebo, fésotérodine 4 et 8 mg/j.
- L'événement indésirable le plus fréquent est sécheresse buccale : 8%, 22% et 35% respectivement avec placebo, fésotérodine 4 et 8 mg/j.

La fésotérodine étant un anticholinergique, entraîne des effets antimuscariniques attendus tels que sécheresse buccale, sécheresse oculaire, dyspepsie, constipation, volume résiduel post-mictionnel >200 ml, et plus exceptionnellement rétention urinaire.

La majorité des effets indésirables sont apparus au cours du premier mois de traitement.

La rétention urinaire nécessitant un cathétérisme, décrite depuis la commercialisation, survient généralement dans la première semaine de traitement, principalement chez des hommes âgés de plus de 65 ans avec une hyperplasie bénigne de la prostate.

Des cas d'œdème de Quincke ont également été rapportés y compris après la première administration.

La Commission ne dispose d'aucune donnée comparant directement la fésotérodine à un autre traitement médicamenteux actuellement remboursé. Aucun ne peut être recommandé préférentiellement. La Commission regrette l'absence de comparaison à d'autres moyens thérapeutiques, notamment les traitements comportementaux.

L'effet de la fésotérodine, avec une amplitude d'effet paraissant plus importante à la posologie de 8 mg/j sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale, n'apparaît pas différent de celui mesuré pour les autres traitements de la classe.

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 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...) pour une efficacité certaine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'incontinence urinaire par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irrépessible 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.

TOVIAZ entre dans le cadre du traitement à visée symptomatique.

L'efficacité de TOVIAZ serait, d'après les données de la littérature, du même ordre que celle des anticholinergiques ayant la même indication comme la solifénacine (VESICARE), le chlorure de tropsium (CERIS) ou l'oxybutynine (DITROPAN). En ce qui concerne les effets indésirables de type centraux, les comparaisons indirectes ne permettent pas de conclure au bénéfice de l'une ou l'autre des molécules.

Le rapport efficacité/effets indésirables de TOVIAZ, comme celui des anticholinergiques ayant la même indication, est moyen.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Intérêt de santé publique :

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

La prise en charge de l'hyperactivité vésicale ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, il n'y a pas d'impact populationnel supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie avec la spécialité TOVIAZ par rapport aux autres traitements anticholinergiques.

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

En conséquence, le service médical rendu par TOVIAZ est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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 (ASMR V) par rapport aux traitements actuellement disponibles (CERIS et VESICARE), dans la prise en charge du traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{10, 11}

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

Les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel) et la rééducation périnéo-sphinctérienne sont recommandés (grade C). Ces différentes modalités peuvent être associées afin de réaliser une rééducation visant à inhiber les contractions vésicales. Elles peuvent être proposées en première intention.

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

Il n'est prescrit qu':

- après élimination d'une infection urinaire et d'une rétention urinaire ;
- en l'absence de contre-indications à l'utilisation des anticholinergiques et en l'absence d'un traitement par anticholinestérasiques 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 soient 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 anticholinergiques (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 anticholinergique 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 anticholinergique « d'épreuve » prescrit sans bilan urodynamique préalable) ou en cas d'infection urinaire ou de difficultés à uriner.

Place de TOVIAZ dans la stratégie thérapeutique

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

Le RCP précise pour TOVIAZ que, comme pour tous les médicaments indiqués dans le traitement de l'hyperactivité vésicale, les causes organiques doivent être écartées avant d'envisager un traitement par un antimuscarinique. La tolérance et l'efficacité n'ont pas encore été établies chez les patients présentant une cause neurogène d'hyperactivité du detrusor. Les autres causes de pollakiurie (traitement d'une insuffisance cardiaque ou d'une affection rénale) doivent être évaluées avant d'entreprendre un traitement par la fésotérodine.

Il est recommandé de réévaluer individuellement l'efficacité de la fésotérodine chez les patients après 8 semaines de traitement.

Comme avec les autres antimuscariniques, la fésotérodine doit être utilisée 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) (voir rubrique 4.8 du RCP).

¹⁰ 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.

¹¹ 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

Comme VESICARE et CERIS, les spécialités 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.

4.4. Population cible

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

Selon une étude européenne¹² (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 population¹³ 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, seulement 27% ayant eu recours aux soins, étaient sous traitement médicamenteux.

En appliquant ces résultats à la population française, la population susceptible d'être traitée par médicament pour hyperactivité vésicale serait de l'ordre de 640 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

4.5.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 30%

¹² 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.

¹³ Population âgée de 40 ans et plus au 1^{er} janvier 2012 : 32 920 200. INSEE pyramide des âges 2012