



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

VESICARE 10 mg, comprimé pelliculé
B/30 : CIP 365 516-7

VESICARE 5 mg, comprimé pelliculé
B/30 : CIP 365 515-0

Laboratoire Yamanouchi Pharma

solifénacine (succinate de)

Date de l'AMM : : 16/08/2004

Motif de la demande : *Inscription Sécurité Sociale et Collectivités*

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

solifénacine (succinate de)

1.2. Originalité

La solifénacine est un antagoniste compétitif et spécifique des récepteurs muscariniques. Sa longue durée d'action permet une administration journalière unique.

1.3. Indications

Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale.

1.4. Posologie

Posologie

Adultes, y compris personnes âgées

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

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

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la solifénacine n'ayant pas encore été établies chez l'enfant, VESICARE 10 mg ne doit pas être prescrit chez l'enfant.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Mode d'administration

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

1.5. Propriétés pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques

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

La dose maximale de VESICARE 10 mg ou VESICARE 5 mg doit être limitée à 5 mg en cas d'administration concomitante de kétoconazole ou d'un autre puissant inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A4 utilisé à des doses thérapeutiques; par exemple le ritonavir, le nelfinavir, l'itraconazole

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

G : SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES
G04 : MEDICAMENTS UROLOGIQUES
G04B : AUTRES MEDICAMENTS UROLOGIQUES, ANTISPASMODIQUES
INCLUS
G04BD : ANTISPASMODIQUES URINAIRES
G04BD08 : Solifénacine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

- DITROPAN (oxybutynine) 5 mg, comprimé sécable et ses génériques
- CERIS (trospium) 20 mg, comprimé enrobé

Commercialisés en non remboursable

- DETRUSITOL (toltérodine) 1 mg, comprimé pelliculé
- DETRUSITOL (toltérodine) 2 mg, comprimé pelliculé

2.2.2. Evaluation concurrentielle

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les médicaments indiqués ci-dessus.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a présenté un dossier comportant principalement :

- Quatre études de phase III dont deux publiées^{1,2}.

Toutes sont randomisées, double aveugle, multicentriques comparant l'efficacité et la tolérance de 2 doses (5 et 10 mg) de solifénacine à celles du placebo dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. L'une (Etude 905-CL-015¹) a inclus un comparateur actif (toltérodine) à la posologie de 2mgx2 / jour.

- Une étude (Etude STAR³) versus comparateur actif.

Elle compare en double insu l'efficacité et la tolérance de la solifénacine à celle de la toltérodine 4mg LP.

- Une étude, combinant les données publiées sur les anticholinergiques, a comparé la tolérance et l'efficacité de solifénacine, oxybutynine, toltérodine et trospium (étude non publiée).

3.1. Efficacité

3.1.1. ETUDES versus PLACEBO

Quatre essais de phase III de méthodologie similaire, ayant inclus un total de 3098 patients, ont comparé les doses de 5mg et 10mg de solifénacine versus placebo durant 12 semaines.

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

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

NB ; Selon les données de la littérature, environ 30% des patients atteint d'hyperactivité vésicale sont âgées de plus de 75 ans⁴.

¹ Chapple CR et al. Randomized, double-blind placebo-and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive. *BJU Int* 2004 ; 93 : 303-310.

² Cardozo L et al. Randomized, double blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004; 172: 1919-1924

³ Chapple CR et al; A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol* 2005, (48);464-470

⁴ 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.

Critère principal

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

Critères secondaires

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

Résultats sur le critère principal

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

	Traitement Dose quotidienne	Nombre de patients	Réduction du nombre de miction par 24h	Réduction du nombre de miction quotidienne par rapport au placebo	P (vs placebo)
Groupe Placebo	Placebo	1138	-1.4		
Groupe Solifénacine	5 mg	552	-2.3	-0.9	<0.001
	10 mg	1158	-2.7	-1.3	<0.001

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

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

	Traitement Dose quotidienne	Nombre de patients	Réduction du nombre de miction par 24h	Réduction du nombre de miction quotidienne par rapport au placebo	P (vs placebo)
Bras placebo	Placebo	253	-1.2		
Bras Solifénacine	5 mg	266	-2.2	-1.0	<0.001
	10 mg	264	-2.6	-1.4	<0.001
Bras Toltérodine	2x2mg	250	-1.9	-0.7	0.004

La réduction du nombre de mictions quotidiennes, a été significativement plus importante dans le bras toltérodine à la posologie de 2x2mg/j ($\Delta = -0.7$, $p = 0.004$) que dans le bras placebo.

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

Résultats sur les critères secondaires

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

Concernant le critère secondaire « réduction du nombre d'épisodes d'incontinence par 24h », 50% des patients sous solifénacine 5 mg et 10 mg et 34% des patients sous placebo étaient continents à la fin de l'étude ($p < 0,001$).

Évaluation de l'impact sur la qualité de vie

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

Résultats sur le questionnaire Contilife™

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

Qualité de vie selon les 5 domaines du questionnaire Contilife™

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

S. : significatif, N.S. : non significatif

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

Résultats sur le King's Health Questionnaire

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

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

Qualité de vie selon les 10 domaines du King's Health Questionnaire

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

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

Maintien de l'efficacité

Deux des quatre études menées contre placebo ont été poursuivies (études ouvertes) et montrent un maintien de l'effet jusqu'à 40 semaines.

3.1.2. ETUDE versus COMPARATEUR ACTIF (toltérodine)

Une étude (étude STAR) contrôlée versus comparateur actif, randomisée, en double aveugle, a comparé la solifénacine à la toltérodine pendant une période de 12 semaines. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la solifénacine selon un traitement à dose variable de 5 mg ou 10 mg (2x5), par rapport à celles de la toltérodine 4 mg LP en une prise par jour.

Cependant, la toltérodine LP n'est actuellement pas commercialisée en France.

La population étudiée dans chaque groupe était comparable. Ses caractéristiques principales ont été les suivantes ; majoritairement féminine (env. 87%), adulte (en moyenne, 56 ans) y compris les personnes âgées (en moyenne, 6% ont plus de 75 ans), et présentait à l'inclusion un nombre moyen de 12 mictions quotidiennes.

Résultats de l'étude STAR

1200 patients ont été traités et randomisés (593 patients dans le groupe solifénacine, 607 dans le groupe toltérodine).

L'analyse ITT a porté sur 1177 patients.

L'analyse *per protocol* a porté sur 1049 patients.

Concernant l'efficacité, le plan d'analyse statistique prévoyait une analyse de non-infériorité en *per protocol* sur le critère principal « nombre d'épisodes mictionnels par 24 heures ». Dans le cas où la non-infériorité aurait été démontrée, une analyse de supériorité portant sur la population ITT était alors prévue pour l'ensemble des critères secondaires. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-après.

La Commission remarque qu'au plan méthodologique, l'analyse en termes de supériorité pour les critères secondaires ne peut être considérée qu'à titre exploratoire.

Etude STAR – Analyse comparative des principaux critères d'efficacité

	Solifénacine	toltérodine LP 4mg	p*	Type d'analyse
Critère principal (population per protocol)				
Nombre de patients	525	524		
nombre de mictions/ 24h à l'état initial Δ état initial / en fin de traitement	11,78 - 2,45	11,66 - 2,24	≤ 0,004	non-inf.
Critères secondaires (population ITT)				
Nombre de patient	578	599		
Episodes d'impériosité/ 24h à l'état initial Δ état initial / en fin de traitement	6,01 - 2,85	5,84 - 2,42	0,035	Sup.
Episodes d'incontinence/ 24h à l'état initial Δ état initial / en fin de traitement	2,77 - 1,60	2,55 - 1,11	0,006	Sup.
Incontinence par impériosité/ 24h à l'état initial Δ état initial / en fin de traitement	2,31 - 1,42	2,12 - 0,83	0,001	Sup.
Episodes de nycturie/ 24h à l'état initial Δ état initial / en fin de traitement	2,02 - 0,71	2,93 - 0,63	0,730	Sup.
nb de protections utilisées/ 24h à l'état initial Δ état initial / en fin de traitement	3,25 - 1,72	2,93 - 1,19	0,002	Sup.
Volume uriné/ miction à l'état initial Δ état initial / en fin de traitement	146,71 mL + 38 mL	145,13 mL + 31 mL	0,01	Sup.

* valeur de p pour la comparaison par rapport à la toltérodine 4mg

Sur le critère principal, la solifénacine ne s'est pas montrée inférieure à la toltérodine ($p \leq 0,004$).

Les critères secondaires ont été significativement améliorés par rapport à la toltérodine, exceptée la nycturie.

3.2. Effets indésirables/Sécurité

Compte tenu de son effet pharmacologique, les effets indésirables de la solifénacine correspondent à ceux de la classe des anticholinergiques.

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

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

Nombre de patients (%)	Placebo	VESICARE®	
		5 mg	10 mg
Nombre de patients	1216	578	1 233
Evénements indésirables	634 (52,1%)	265 (45,8%)	773 (62,7%)
Arrêts prématurés pour cause de EI	66 (5,4%)	21 (3,6%)	85 (6,9%)
EI lié au traitement	281 (23,1%)	171 (29,6%)	588 (47,7%)
Sécheresse buccale	51 (4,2%)	63 (10,9%)	340 (27,6%)
Constipation	35 (2,9%)	31 (5,4%)	165 (13,4%)
Vision floue	22 (1,8%)	22 (3,8%)	59 (4,8%)

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

	Placebo	VESICARE®		Toltérodine 2 x 2 mg
		5 mg	10 mg	
N	267	279	268	263
Sécheresse buccale (%)	13 (4.9%)	39 (14,0%)	57 (21,3%)	49 (18,6%)
Constipation (%)	5 (1.9%)	20 (7,2%)	21 (7,8%)	7 (2,6%)
Vision floue (%)	7 (2.6%)	10 (3,6%)	15 (5,6%)	4 (1,5%)

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

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

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

Autres données disponibles

Une étude, combinant les données publiées sur les anticholinergiques, a comparé la tolérance et l'efficacité de la solifénacine, de l'oxybutynine, la toltérodine et du trospium (étude non publiée). Elle n'a pu être retenue par manque de rigueur méthodologique. Il existe une hétérogénéité significative sur certains critères de jugement (volume mictionnel, bouche sèche, constipation,...) nécessitant l'utilisation d'un modèle à effet aléatoire pour l'estimation de l'effet total avec son intervalle de confiance, ce qui n'a pas été effectué.

Une méta-analyse a comparé la tolérance des traitements antimuscariniques dans l'hyperactivité vésicale⁵. Cette méta-analyse ne permet pas de conclure à une meilleure tolérance de la solifénacine par rapport aux autres antimuscariniques.

La Commission regrette qu'aucune comparaison directe versus oxybutynine ou trospium ne soit disponible.

Aucune étude comparant la solifénacine à d'autres moyens thérapeutiques pour traiter l'incontinence urinaire par impériosité (traitements comportementaux notamment) n'est disponible.

3.3. Conclusion

La réduction du nombre de mictions quotidiennes a été significativement plus importante dans le groupe solifénacine aux posologies de 5 mg ($\Delta = -0.9$, $p < 0.001$) et de 10 mg ($\Delta = -1.3$, $p < 0.001$) que dans le groupe placebo. La taille de l'effet est modeste, du même ordre que celle des autres médicaments de la classe.

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

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

Les effets indésirables correspondent à ceux des antimuscariniques sans pouvoir conclure à une meilleure tolérance pour VESICARE. La Commission regrette que les études présentées n'aient pas inclus une proportion de sujets âgés plus représentative de la population atteinte d'hyperactivité vésicale. Aucune donnée de tolérance sur les fonctions cognitives n'est disponible.

La solifénacine ne s'est pas montrée inférieure à la toltérodine LP 4mg ($p \leq 0,004$) en termes de réduction du nombre de mictions quotidiennes. Cependant, la toltérodine LP n'est actuellement pas commercialisée en France.

La Commission ne dispose d'aucune étude comparant directement la solifénacine à une molécule disponible en France ou à d'autres moyens thérapeutiques pour traiter l'incontinence urinaire par impériosité (traitements comportementaux notamment).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Il s'agit d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques, médicamenteuses et non médicamenteuses.

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

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

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

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

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

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

Le service médical rendu par ces spécialités est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission considère que VESICARE représente un moyen thérapeutique supplémentaire, mais n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients ayant une hyperactivité vésicale.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ⁶

L'incontinence par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irréprouvable d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée. Elle est associée très souvent (mais pas toujours) à une contraction involontaire du détrusor ou «instabilité» du détrusor ou instabilité vésicale, mise en évidence lors de l'examen urodynamique.

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 chez une patiente motivée, sans troubles cognitifs et valide.

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

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

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

4.4. Population cible

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

Selon une étude européenne⁷ (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie, Suède, Espagne), la prévalence moyenne de l'hyperactivité vésicale serait de 16.6% dans la population âgée de plus de 40 ans. En France, la prévalence dans cette population serait de 12%, soit environ 3.4 millions de personnes atteintes.

La proportion de malades consultant pour ce motif est de 60%, soit environ 2 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 556 000 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 : 35 %

⁶ 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.

⁷ 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.