

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

Date d'examen par la Commission : 03 octobre 2018

solifénacine (succinate)**VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable**

B/1 flacon de 150 mL (CIP : 34009 300 366 4 8)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

Code ATC	G04BD08 (médicament de l'incontinence urinaire, antagoniste compétitif spécifique des récepteurs cholinergiques)
Motif de l'examen	Inscription Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Hyperactivité vésicale chez les adultes VESICARE, suspension buvable est 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 (HAV). Hyperactivité détrusorienne neurogène VESICARE, suspension buvable est indiqué dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez les enfants âgés de 2 à 18 ans. »

Avis favorable à la prise en charge dans le traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte.

Avis défavorable à la prise en charge dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez les enfants âgés de 2 à 18 ans.

SMR	<u>Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant</u> : Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale <u>Hyperactivité vésicale chez l'adulte</u> : Modéré
ASMR	<u>Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant</u> : Sans objet. <u>Hyperactivité vésicale chez l'adulte</u> : VESICARE 1 mg/mL est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux autres présentations de VESICARE, comprimés déjà disponibles (ASMR V).
ISP	<u>Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant</u> : VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique. <u>Hyperactivité vésicale chez l'adulte</u> : VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant</u> Compte tenu de : - la démonstration de l'efficacité de VESICARE sur la modification de la capacité cystomanométrique maximale (CCM) après 24 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale, - l'absence de corrélation établie entre la réduction significative de la CCM et un bénéfice clinique sur la sévérité des épisodes d'incontinence urinaire ou des complications en lien avec cette diminution, - l'absence de donnée comparative permettant d'évaluer l'apport de VESICARE en termes d'efficacité et d'effets indésirables par rapport à un autre anticholinergique chez l'enfant à partir de 5 ans alors que ces comparaisons étaient réalisables, - des données portant sur un effectif de taille très réduite chez l'enfant de moins de 5 ans. La Commission considère que VESICARE 1 mg/mL n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique. <u>Hyperactivité vésicale chez l'adulte</u> : La suspension buvable VESICARE 1 mg/mL est un complément de gamme aux présentations déjà disponibles en comprimés de VESICARE.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 02/12/2015 (suspension buvable). Rectificatif AMM du 06/03/2018 : extension d'indication dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez les enfants âgés de 2 à 18 ans (uniquement pour la forme suspension buvable).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	2018 G G04 G04B G04BD G04BD08	Système génito-urinaire et hormones sexuelles Médicaments urologiques Médicaments urologiques Médicaments de l'incontinence urinaire solifénacine

02 CONTEXTE

Le laboratoire ASTELLAS PHARMA sollicite l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés aux collectivités de la spécialité VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable dans les indications suivantes :

- chez l'adulte : traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.
- chez les enfants âgés de 2 à 18 ans : traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène.

Bien que VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable ait obtenu le 02/12/2015 une AMM dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes atteints d'hyperactivité vésicale, en tant que complément de gamme des spécialités VESICARE 5 et 10 mg comprimés, le laboratoire n'avait jamais sollicité l'inscription au remboursement de cette forme. Pour rappel, la Commission a considéré que le SMR de VESICARE comprimés était modéré dans cette indication (cf. avis de renouvellement d'inscription du 20/01/2016).

Depuis le 06/03/2018, VESICARE 1 mg/mL a obtenu une extension d'indication dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez les enfants âgés de 2 à 18 ans. Cette indication ne concerne que la forme solution buvable ; elle n'a jamais été évaluée par la CT.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Hyperactivité vésicale chez les adultes

VESICARE, suspension buvable est 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 (HAV).

Hyperactivité détrusorienne neurogène

VESICARE, suspension buvable est indiqué dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez les enfants âgés de 2 à 18 ans. »

Hyperactivité vésicale

Adultes, y compris personnes âgées. La posologie recommandée est de 5 mg (5 ml) de succinate de solifénacine une fois par jour. Si nécessaire, la dose peut être augmentée à 10 mg (10 ml) de succinate de solifénacine une fois par jour.

Population pédiatrique. L'efficacité de VESICARE chez les enfants et les adolescents souffrant d'hyperactivité vésicale n'a pas été établie. Par conséquent, VESICARE ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Hyperactivité détrusorienne neurogène

Population pédiatrique (âgée de 2 à 18 ans)

La posologie recommandée de VESICARE, suspension buvable est déterminée sur la base du poids du patient. Le traitement doit être débuté à la posologie initiale recommandée. Par la suite, la posologie peut être augmentée jusqu'à la dose minimale efficace. La dose maximale ne doit pas être dépassée. Au cours du traitement à long terme, les patients doivent être évalués périodiquement pour la poursuite du traitement et pour un ajustement posologique potentiel, au moins une fois par an ou plus fréquemment, si indiqué.

Les doses à administrer en fonction du poids corporel du patient sont mentionnées dans le tableau décrit au RCP.

VESICARE, suspension buvable doit être pris une fois par jour par voie orale.

VESICARE, suspension buvable ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

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 (5 ml) une fois par jour (adultes) ou la dose initiale (enfants et adolescents) 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 (5 ml) une fois par jour (adultes) ou la dose initiale (enfants et adolescents) ne doit pas être dépassée.

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

La dose maximale de VESICARE, suspension buvable doit être limitée à 5 mg (5 mL) (adultes) ou à la dose initiale (enfants et adolescents) 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. »

Hyperactivité vésicale chez l'adulte

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique caractérisé par un besoin irréprensible d'uriner (urgenterie) avec ou sans incontinence, le plus souvent associé à une pollakiurie (augmentation de la fréquence des mictions, généralement ≥ 8 mictions par 24h) et une nycturie, en l'absence d'infection urinaire ou d'une pathologie locale organique évidente susceptibles d'engendrer ces symptômes. Parmi les symptômes de l'hyperactivité vésicale, l'urgenterie occupe le statut de symptôme-pivot puisqu'il constitue l'élément déclencheur des autres symptômes éventuellement associés¹. 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'enfance².

Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles pour traiter l'incontinence urinaire par impériosité. Les traitements comportementaux, la rééducation périnéo-sphinctérienne et l'électrostimulation fonctionnelle, la chirurgie (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux), les traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniers...) peuvent être envisagés en 1^{ère} intention ou comme alternatives aux traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire.

Le traitement médicamenteux fait appel aux anticholinergiques qui sont proposés en 1^{ère} intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation. Quatre anticholinergiques disposent d'une AMM. Dans une méta-analyse³, une amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire a été observée quand les anticholinergiques étaient associés à une rééducation, par rapport à la rééducation seule.

Le traitement anticholinergique n'est prescrit :

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

La commission de la Transparence a considéré que l'efficacité entre les 4 anticholinergiques disponibles, sous forme de comprimés en France, était comparable, avec néanmoins un meilleur profil de tolérance pour CERIS (chlorure de trospium), VESICARE (solifénacine, sous forme de comprimés à 5 et 10 mg) et TOVIAZ (fésotérodine) par rapport à DITROPAN (oxybutynine). La CT a également considéré qu'il n'y avait pas de donnée permettant de distinguer CERIS, VESICARE et TOVIAZ en termes de performance clinique⁴.

Le profil de tolérance médiocre de DITROPAN, notamment chez le sujet âgé, soulève des préoccupations. La Commission a estimé que les spécialités VESICARE, CERIS et TOVIAZ constituaient une option thérapeutique dans la prise en charge de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.⁵

Le flavoxate (URISPAS) peut être utilisé chez la femme en cas de contre-indications, de troubles modérés ou d'intolérance aux anticholinergiques⁶. La toxine botulinique de type A (BOTOX) est un traitement de 2^{ème} intention à envisager en cas d'échec du traitement médicamenteux par

¹ Abrams P et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003 ; 61 : 37-49.

² Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatric Nephrology* 2008;23:541-51.

³ Alhasso AA et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Review* 2009.

⁴ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 26/06/2013 pour CERIS, VESICARE, TOVIAZ, DITROPAN.

⁵ Cf. avis de la Commission pour BETMIGA du 11/10/2017.

⁶ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 06/11/2013 pour URISPAS.

anticholinergique et représente une alternative aux techniques mini-invasives chirurgicales (implantation d'un dispositif de neuromodulation⁷). Le besoin médical est partiellement couvert chez l'adulte.

Hyperactivité détrusorienne neurogène

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) peut être définie⁸ comme « l'existence de contractions du détrusor non inhibées, spontanées ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique ». Elle se manifeste par une urgenturie et une incontinence urinaire. Elle est responsable d'une incontinence urinaire parfois associée à une impériosité mictionnelle ou urgenturie. L'insuffisance rénale chronique, une dilatation du haut appareil urinaire, la survenue de lithiases et d'infections de l'appareil urinaire sont des complications possibles. Le risque pour le haut appareil urinaire est directement lié au régime des pressions intravésicales.

Chez l'enfant en bas âge, elle peut être liée à une immaturité sphinctérienne. En cas de lésion neurologique, la cause la plus fréquente serait un défaut congénital du tube neural⁹. Les dysraphismes vertébro-médullaires (« spina-bifida ») seraient associés à une HDN dans plus de 50 % des cas.

L'objectif du traitement vise à réduire (voire supprimer) les fuites urinaires entre les mictions et la rétention chronique d'urine pour améliorer la qualité de vie du patient. Il vise également à préserver le haut appareil urinaire notamment en réduisant le régime de hautes pressions intravésicales au cours de la phase de remplissage de la vessie.

La prise en charge de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) associe à la cathétérisation intermittente propre ou aux auto-sondages propres intermittents (ASPI) un traitement médicamenteux dont les effets attendus sont de réduire les épisodes d'incontinence pour améliorer la qualité de vie des enfants et prévenir les complications sur le haut appareil urinaire en réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage.

Les médicaments de 1^{ère} intention sont les anticholinergiques à base d'oxybutynine (AMM à partir de 5 ans) ou de trospium (AMM à partir de 12 ans). Leur effet sur les symptômes d'incontinence est modéré et peut devenir insuffisant. En réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage, ces médicaments pourraient prévenir les complications sur le haut appareil urinaire. Ces médicaments peuvent provoquer des effets indésirables gênants (comme la constipation et des troubles de la vision notamment avec l'oxybutynine) et/ou graves (comme des troubles cognitifs par exemple). Ils peuvent être aussi à l'origine d'interactions médicamenteuses. La Commission considère qu'ils ont un service médical rendu modéré¹⁰.

Dans certaines situations cliniques et en cas d'échec aux anticholinergiques, le recours à la toxine botulinique de type A (utilisation hors AMM chez l'enfant^{11,12}), la neuromodulation et à la chirurgie urologique sont des options envisageables.

Chez l'enfant, le besoin médical est insuffisamment couvert. En particulier, aucun des médicaments disponibles en France n'a l'AMM chez l'enfant en deçà de 5 ans.

⁷ La neuromodulation des racines sacrées consiste à activer ou inhiber des réflexes neuronaux en stimulant électriquement les racines des nerfs sacrés qui innervent la vessie, le sphincter et le périnée à l'aide d'un neuromodulateur implantable.

⁸ International Continence Society. Incontinence. Volume 2: Management. 3rd International Consultation on Incontinence Juin 26-29 2004.

⁹ Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatric Nephrology* 2008;23:541-51.

¹⁰ Cf. Avis de réinscription de CERIS du 07/02/2018.

¹¹ Kroll P. Pharmacotherapy for Pediatric Neurogenic Bladder. *Pediatr Drugs* 2017;19:463-478.

¹² Urinary incontinence in neurological disease: management of lower urinary tract dysfunction in neurological disease. Clinical Guideline 148. Methods, evidence and recommendations. August 2012. NGCC. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

► Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les adultes :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
BOTOX (toxine botulinique type A) Lab. Allergan France	Non	Traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique associée à des symptômes incluant : - 3 épisodes d'incontinence urinaire avec urgenturie sur 3 jours et - fréquence urinaire définie par un nombre de mictions ≥ 8 par jour et ne répondant pas de manière adéquate aux anticholinergiques (après 3 mois de traitement) ou intolérants au traitement anticholinergique et ne répondant pas à une kinésithérapie bien conduite. Traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurologique conduisant à une incontinence urinaire non contrôlée par un traitement anticholinergique chez : · les patients blessés médullaires, · les patients atteints de sclérose en plaques.	19/11/2014 (extension d'indication)	Important	ASMR IV (mineure)	oui
CERIS 20 mg, comprimé (trospium) Lab/ Mylan médical	Oui	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). CERIS 20 mg, comprimé enrobé est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans.	07/02/2018 (RI)	Modéré		Oui
DITROPAN 5 mg, comprimé (oxybutynine) Lab. Sanofi Aventis	Oui	Adultes : Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor).	26/06/2013 (Réévaluation SMR et ASMR)	Modéré	La CT ne peut se prononcer	oui
TOVIAZ, comprimé LP (fésotérodine) Lab. Pfizer	Oui	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 adultes souffrant d'hyperactivité vésicale	26/06/2013 (Réévaluation SMR et ASMR)	Modéré	ASMR IV (mineure) en termes de tolérance par rapport à	Oui

					DITROPAN	
URISPAS, comprimé (flaxoxate) Lab. Bouchara Recordati	Non ¹³	Impériosité urinaire chez la femme, avec ou sans fuite, exclusivement en cas de vessie instable, à l'exclusion des incontinences d'effort.	06/11/2013	Modéré		Oui
VESICARE, comprimé (solifénacine) Lab. Astellas Pharma	Oui	Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez les patients souffrant d'hyperactivité vésicale	20/01/2016 (RI)	Modéré	ASMR IV (mineure) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN (Réévaluation SMR et ASMR, (26/06/2013)	oui

*classe pharmaco-thérapeutique
RI : avis de réinscription

► Dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant :

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
CERIS 20 mg, comprimé (trospium) Lab. Mylan médical	Oui	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). CERIS 20 mg, comprimé enrobé est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 12 ans.	07/02/2018 (RI)	Modéré		Oui
DITROPAN 5 mg, comprimé (oxybutynine) Lab. Sanofi Aventis	Oui	Enfants de plus de 5 ans : Incontinence urinaire, impériosité urinaire et pollakiurie en cas d'instabilité vésicale pouvant résulter d'une hyperactivité vésicale idiopathique ou d'atteintes vésicales neurogènes (hyperactivité du détrusor) . Enurésie nocturne associée à une hyperactivité du détrusor, en association avec une thérapie non-médicamenteuse, en cas d'échec d'un autre traitement.	18/03/2009 (RI)	Modéré		Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

¹³ Les études réalisées chez l'animal et/ou in vitro ont mis en évidence les propriétés suivantes : effet antispasmodique musculotrope sans effet anticholinergique aux doses thérapeutiques, diminution du seuil d'excitation vésicale lors de la distension, augmentant ainsi la capacité vésicale, propriétés analgésiques, faible réduction de la motilité intestinale. Le mécanisme d'action relève notamment de l'inhibition de la phosphodiesterase

06.2 Comparateurs non médicamenteux

► Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les adultes :

Les interventions suivantes sont possibles :

- Education et mise en œuvre de règles hygiéno-diététiques et comportementales (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel)
- Rééducation périnéo-sphinctérienne
- Electrostimulation.
- Neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux.
- Intervention chirurgicale (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux),

De plus, il existe des traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniers...).

► Dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant :

- Cathétérisation intermittente propre ou autosondages propres intermittents (ASPI) en association ou non à un médicament à effet anticholinergique.
- Neuromodulation.
- Intervention chirurgicale.

► Conclusion

Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez les adultes, les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents. Aucun des comparateurs pertinents n'est disponible sous forme de solution buvable.

Dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant :

- **de plus de 5 ans : DITROPAN comprimés (oxybutynine) et CERIS comprimés (trospium) à partir de 12 ans sont des comparateurs cliniquement pertinents. Aucun des comparateurs pertinents n'est disponible sous forme de solution buvable.**
- **âgés de 2 à 5 ans : il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.**

07 INFORMATION SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Le laboratoire indique que des demandes de prises en charge dans plusieurs pays européens sont en cours d'évaluation.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

► Hyperactivité vésical chez l'adulte

VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable est un complément de gamme à VESICARE, comprimés 5 et 10 mg déjà disponibles chez l'adulte. Le laboratoire n'a pas réalisée de nouvelle étude clinique dans cette indication avec la forme suspension buvable.

A noter que le RCP fait état des résultats de deux études cliniques (une étude et sa phase d'extension) comparatives versus placebo.

Chez l'enfant, VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable n'a pas obtenu d'AMM dans cette indication.

► Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant

Le laboratoire a présenté les résultats de deux études cliniques :

- l'étude 905-CL-047 qui a inclus des enfants âgés de plus de 5 ans ;
- l'étude 905-CL-074 qui a inclus des enfants âgés de 6 mois à 5 ans sachant que l'AMM ne concerne que les enfants âgés d'au moins 2 ans. Le RCP précise que « l'expérience clinique est insuffisante chez les patients pédiatriques âgés de moins de 2 ans. »

Ces deux études, de méthodologies similaires, ont évalué l'efficacité, les effets indésirables et la pharmacocinétique de la solifénacine en suspension buvable selon un schéma d'étude avant/après, donc sans comparaison au placebo (chez l'enfant de moins de 5 ans) et/ou à un traitement actif (médicament anticholinergique indiqué chez l'enfant à partir de 5 ans).

08.1 Efficacité

8.1.1 Hyperactivité vésicale chez l'adulte

Chez l'adulte, VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable n'a pas fait l'objet d'étude clinique.

A noter que le RCP mentionne les résultats d'une étude clinique contrôlée versus placebo d'une durée de 12 semaines réalisée chez 189 patients pédiatriques, suivie par une phase d'extension à long terme en ouvert de 40 semaines chez 148 patients pédiatriques.

« Une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 12 semaines (905-CL-076) a été menée chez 189 patients pédiatriques atteints d'hyperactivité vésicale (73 enfants âgés de 5 à 11 ans et 22 adolescents de 12 à 17 ans ont été traités par solifénacine). Cette étude a été suivie d'une étude d'extension à long terme en ouvert de 40 semaines (905-CL-077) menée chez 148 patients pédiatriques (119 enfants et 29 adolescents ont été traités par solifénacine). Dans les deux études, la dose a été augmentée chez la majorité des patients pour atteindre, en fonction du poids, un équivalent d'une dose de 10 mg chez l'adulte. Dans l'étude 905-CL-076, VESICARE suspension buvable n'a pas permis d'obtenir une amélioration statistiquement significative concernant le critère d'évaluation principal, volume moyen uriné par miction, par rapport au placebo dans la population générale. Chez les enfants (âgés de 5 à 11 ans), une différence statistiquement significative a été observée pour ce critère d'évaluation principal. Aucune amélioration statistiquement significative n'a été observée concernant les critères d'évaluation secondaires (fréquence des mictions, nombre d'épisodes d'incontinence par jour et nombre de jours de continence par semaine). Aucun événement indésirable inattendu ou non répertorié n'a été rapporté pour la totalité de l'intervalle posologique étudié. Dans l'étude d'extension en ouvert, aucun événement indésirable inattendu ou non répertorié n'a été rapporté. Le profil de tolérance de la solifénacine chez les patients pédiatriques dans le cadre d'une exposition à long terme était comparable à celui observé chez l'adulte. »

8.1.2 Hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez l'enfant

Méthodologie des deux études cliniques chez l'enfant

	Etude 905-CL-074 « A Phase 3, Open-label, Baseline-controlled, Multicenter, Sequential Dose-titration Study to Assess the Pharmacokinetics, Long-term Efficacy and Safety of solifenacin Succinate Suspension in Children from 6 Months to < 5 Years of Age with Neurogenic Detrusor Overactivity. »	Etude 905-CL-047 « A Phase 3, Open-label, Baseline-controlled, Multicenter, Sequential Dose Titration Study to Assess the Long-term Efficacy and Safety, and the Pharmacokinetics of solifenacin Succinate Suspension in Patients from 5 to less than 18 years of Age with Neurogenic Detrusor Overactivity. »
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique à long terme de la solifénacine en suspension buvable après administration de plusieurs doses chez des enfants atteints de HDN.	
Méthode	Etudes de phase III multicentriques, sans comparaison à un groupe contrôle (placebo ou comparateur actif). La comparaison des critères d'évaluation (principal et secondaires) a été faite entre la mesure à la semaine 12 après une phase de titration et celle faite après la prescription de solifénacine à la semaine 24 (comparaison intragroupe « avant/après »). Un suivi des mesures a été fait jusqu'à 52 semaines.	
Population étudiée	Enfants atteints d'HDN	
Critères d'inclusion	. Enfant ayant un antécédent de méningocèle, un diagnostic de HDN confirmé à la 2^{ème} visite (correspondant à la valeur de base) et atteint de dyssynergie détrusor-sphincter. . Enfant pratiquant l'ASPI et jugé apte par l'investigateur pour réaliser 4 à 6 ASPI/j durant la durée de l'étude. . Enfant de poids supérieur ou égal à 6 kg âgé de 6 mois à 5 ans	. Diagnostic d'HDN confirmé à la 3^{ème} visite par des mesures urodynamiques démontrant la présence de contractions involontaires du détrusor induisant une augmentation > 15 cmH₂O par rapport au début de l'étude (valeur de base) . Enfant pratiquant l'ASPI et jugé apte par l'investigateur pour réaliser 4 à 6 ASPI/j durant la durée de l'étude. . L'enfant recevait un médicament antimuscarinique depuis au moins 6 mois au début de l'étude. . Enfants atteints de dysfonction intestinale activement contrôlée. . enfant âgé d'au moins 5 ans.
Critères de non inclusion	- Capacité vésicale < 25 % de la capacité vésicale attendue à l'âge du patient. • Reflux vésico-urétral de grade 3 ou 5. • Existence avérée d'une maladie génito-urinaire (autre que l'HDN) qui pourrait entraîner l'incontinence (exstrophie vésicale, obstruction des voies urinaires, fistule ou diverticule urétral) • patient ayant eu une entérocystoplastie (agrandissement de la vessie). • patient ayant eu un cathéter urinaire pendant une période d'au moins 4 semaines avant l'inclusion dans l'étude. • patient ayant eu une thérapie par électrostimulation dans les 2 semaines précédant l'inclusion. • Administration de toxine botulique dans les 9 mois précédant l'inclusion. • Calculs rénaux ou vésicaux, ou autre pathologie causant des symptômes urinaires • Présence d'impaction fécale.	
	• Sphincter urétral sous-actif corrigé par chirurgie. • Administration de toxine botulique dans les 9 mois précédant l'inclusion.	• Présence d'une infection des voies urinaires (IVU) ou IVU récurrente entre les visites 1 et 3. • Patient ayant une occlusion partielle ou complète de

	• Présence d'une infection des voies urinaires (IVU). • Diabète insipide néphrogénique congénital ou central • Dysfonction intestinale, sauf si celle-ci était activement traitée et contrôlée • Maladie gastro-intestinale sévère (incluant le mégacôlon toxique) ou bien l'une de ces maladies : occlusion partielle ou complète de l'intestin, motilité diminuée (iléus paralytique par exemple) ou risquant une rétention gastrique • Historique de glaucome	l'intestin, motilité diminuée (iléus paralytique par exemple) ou risquant une rétention gastrique • Existence d'un allongement de l'intervalle QTcB > 440 ms, présence de facteurs de risque ou antécédent d'allongement de l'intervalle QTc • Antécédent de tumeur maligne dans les 5 ans précédents l'inclusion, et antécédent ou présence de tumeur maligne concernant le tractus urinaire (ex : rhabdomyosarcome, tumeur de Wilms). • Insuffisance rénale sévère (GFR < 30 ml/minute) • ASAT ou ALAT ≥ 2 fois la limite normale ou bilirubine totale ≥ 1,5 fois la limite normale. • Patients ayant des troubles du développement sexuel ou bien un sphincter urétral sous-actif corrigé par chirurgie qui ne remplissait pas les conditions urodynamiques pour l'HDN au moment de l'inclusion (baseline). • Hypersensibilité connue ou suspectée à la solifénacine ou aux excipients du médicament. • Historique de glaucome.
Groupes de traitement	Un seul groupe de traitement : solifénacine en suspension buvable administrée une fois par jour, le matin, à l'aide d'une seringue. La posologie doit être définie individuellement au cours de la période de titration de 12 semaines.	
Déroulement de l'étude	Au cours de ces études d'une durée de 52 semaines, les patients suivaient une période de titration pendant 12 semaines, selon les résultats du calendrier mictionnel, suivie d'une période d'évaluation de 40 semaines. Si la dose efficace optimale n'était pas atteinte au bout de 12 semaines, une titration de dose avait lieu toutes les trois semaines.	
Critère de jugement principal	Différence de la capacité cystomanométrique maximum (CCM) entre le début de l'étude (valeur à la semaine 12) et la semaine 24, exprimée en ml¹⁴.	
Parmi les critères de jugement secondaires	Paramètres urodynamiques secondaires : • Compliance de la vessie (Δ volume / Δ pression du détrusor) • Volume de la vessie jusqu'à la 1^{ère} contraction de la vessie (> 15 cmH₂O) exprimé en pourcentage de la capacité vésicale attendue (CVA) • Nombre de contractions involontaires du détrusor (> 15 cm H₂O) jusqu'à fuite ou fin de remplissage de la vessie	
	Critères secondaires d'efficacité d'après le journal mictionnel :	Critères secondaires d'efficacité d'après le journal mictionnel :

¹⁴ Elle mesure la capacité de la vessie à retenir l'urine. Elle est obtenue en soustrayant la quantité d'urine résiduelle au volume d'eau perfusé. Elle correspond au volume maximal de remplissage de la vessie auquel le clinicien décide de stopper l'instillation sachant que cette décision est prise devant l'apparition d'une douleur, d'une pression intra-détrusorienne élevée ou d'un volume de remplissage jugé important. Sa valeur normale chez l'enfant varie selon l'âge.

	• Volume de sondage maximum (VSM) par jour • Nombre moyen de périodes entre les ASPI où l'incontinence survient, par 24h	• Volume de sondage maximum (VSM) par jour • Incidence de l'incontinence urinaire/24h Autre : différence de la capacité cystomanométrique maximum (CCM) entre le début de l'étude et la semaine 52.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Cette étude a inclus 20 patients. Ce nombre permettait d'obtenir une puissance de 59% à 84% dans la détection d'un changement statistiquement significatif à la semaine 24 par rapport au début de l'étude, si le changement réel était entre 52 mL et 72 mL et si l'écart-type de ce changement était de 100 mL.	Cette étude a inclus 44 patients. Ce nombre permettait d'obtenir une puissance de 90% dans la détection d'un changement statistiquement significatif à la semaine 24 par rapport au début de l'étude, si le changement réel était d'au moins 52 mL et si l'écart-type de ce changement n'excédait pas 103 mL.
Analyse statistique	Les changements de CCM ont été résumés et analysés à l'aide d'un test t. Une analyse répétée des mesures de covariance (ANCOVA) a été menée comme analyse secondaire sur le critère principal. En cas de données manquantes, la valeur de la dernière mesure pour le patient a été prise en compte (LOCF : last observation carry forward). L'analyse principale a été en intention de traiter (ITT). Aucune gestion du risque alpha lié à la multiplicité des évaluations n'a été prévue dans le protocole.	

Résultats :

► Déroulement de l'étude, nombre et caractéristiques des patients inclus

Dans l'étude 905-CL-074, 4 patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans et 19 patients âgés de 2 à moins de 5 ans ont été traités par VESICARE, suspension buvable. Dans l'étude 905-CL-047, 76 patients âgés de 5 à moins de 18 ans ont été traités par VESICARE, suspension buvable.

A l'inclusion, les enfants avaient des antécédents de malformations congénitales d'origine neurologique, majoritairement des formes de spina-bifida (myéloméningocèle, lipomyéloméningocèle, spina-bifida occulta) :

- dans l'étude 905-CL-074 chez les enfants âgés de moins de 5 ans, tous les enfants avaient un myéloméningocèle.
- dans l'étude 905-CL-047 chez les patients âgés entre 5 et 18 ans, la majorité avaient une malformation congénitale de la colonne vertébrale, dont 55% des patients une forme de spina-bifida.

NB. Aucun enfant atteint de formes « physiologiques » sans substratum « organique » (i.e. immaturité sphinctérienne par exemple) n'a été inclus dans ces deux études.

Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans le tableau 1 ci-dessous :

Tableau 1 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion (population ITT) – Phase 3 HDN

	905-CL-074 2 ans à < 5 ans N = 19	905-CL-047 5 ans et plus N = 76	Phase 3 HDN 2 ans et plus N = 95
Sexe, n (%)			
Garçon	8 (42,1)	37 (48,7)	45 (47,4)
Fille	11 (57,9)	39 (51,3)	50 (52,6)
Ethnie, n (%)			
Hispanique ou latino	1 (5,3)	11 (14,5)	12 (12,6)
Autre	18 (94,7)	65 (85,5)	83 (87,4)
Race, n (%)			
Blanc	10 (52,6)	45 (59,2)	55 (57,9)
Noir/Afro-américain	0	2 (2,6)	2 (2,1)
Asiatique	9 (47,4)	23 (30,3)	32 (33,7)
Autre	0	6 (7,89)	6 (6,3)
Age[†] (années)			
Moyenne (écart-type)	2,9 (0,7)	10,8 (3,3)	9,2 (4,4)
Médiane	3,0	11,0	9,0
Min-Max	2 - 4	5 - 17	2 - 17
Poids[†] (kg)			
Moyenne (écart-type)	13,84 (2,65)	38,07 (15,51)	33,22 (16,98)
Médiane	13,3	34,60	29,00
Min-Max	10,3 – 20,3	15,0 - 83,2	10,3 – 83,2
Taille[†] (cm)			
Moyenne (écart-type)	92,32 (6,56)	138,24 (16,31)	129,06 (23,70)
Médiane	93,30	140,25	130,00
Min-Max	77,5 – 104,0	107,0 – 171,0	77,5 – 171,0
IMC (kg/cm²)			
Moyenne (écart-type)	16,19 (2,15)	19,18 (4,69)	18,58 (4,46)
Médiane	15,28	18,18	17,86
Min-Max	13,3 – 19,3	11,8 - 34,7	4,46 – 34,7

[†] : Age, poids et taille à la première visite

Les amérindiens, les natifs d'Alaska et les natifs d'Hawaï ou de toute autre île du pacifique étaient recensés dans la catégorie « autre ». La population phase 3 HDN regroupe tous les patients des études 905-CL047 et les patients pédiatriques âgés de 2 ans à < 5 ans de l'étude 905-CL-074.

► Critère de jugement principal

Les résultats concernant l'évolution de la capacité cystomanométrique maximale (mesurée en mL) sont rapportés dans les deux tableaux ci-dessous :

Tableau 2 : résultats de l'étude 905-CL-074 chez les enfants de 6 mois à moins de 5 ans

	A l'inclusion	Semaine 24
Critère principal : capacité cystomanométrique maximale (CCM en mL)		
n	17	17
Moyenne (écart-type)	97,8 (39,5)	137 (36,8)
<i>Changement depuis le début de l'étude</i>		
Moyenne (écart-type)		38,9 (35,5)
IC 95%		(20,6 ; 57,2)
P-value		< 0,001

Tableau 3 : résultats de l'étude 905-CL-047 chez les enfants de 5 ans et plus

	A l'inclusion	Semaine 24
Critère principal : capacité cystomanométrique maximale (CCM en mL)		
n	55	49
Moyenne (écart-type)	223,7 (132,9)	279,1 (126,8)
<i>Changement depuis le début de l'étude</i>		
Moyenne		57,2 (108)
IC 95%		(26,3 ; 88,1)
P-value		< 0,001

L'augmentation de la CCM a été plus faible dans les sous-groupes de patients âgés de 2 à 5 ans. Selon des résultats à caractère exploratoire dans lesquelles la CCM a été exprimée en pourcentage de la capacité vésicale attendue (CVA) ou relative à la capacité vésicale individuelle estimée à partir du VSM, l'effet sur la CCM semble similaire entre les groupes d'âge.

► Critères de jugement secondaires

Aucune gestion du risque alpha lié à la multiplicité des évaluations n'a été prévue dans le protocole. Les résultats concernant les critères secondaires, ont été obtenues sans comparaison à un groupe contrôle. Ils n'ont qu'un caractère exploratoire et ne permettent pas de situer les performances cliniques de la solifénacine, chez l'enfant, en comparaison au placebo ou à un autre anticholinergique. Ils ne seront pas détaillés.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de questionnaires de qualité de vie adaptées aux enfants ayant une dysfonction vésicale (score PIN-Q¹⁵ dans l'étude chez les enfants âgés d'au moins 5 ans et score ITQoL SF-47 dans l'étude chez les enfants âgés de 2 à 5 ans) : elle était l'un des multiples critères secondaires d'efficacité. Aucune différence entre son évaluation à l'inclusion, la 12^{ème} semaine et la 24^{ème} semaine n'a été mise en évidence dans les deux études (résultats à caractère exploratoire).

¹⁵ Bower WF1, Sit FK, Bluysen N, Wong EM, Yeung CK. PinQ: a valid, reliable and reproducible quality-of-life measure in children with bladder dysfunction. J Pediatr Urol. 2006;2:185-9.

08.3 Tolérance/Effets indésirables

► Données issues des études cliniques

Données dans la population pédiatrique

La solifénacine en suspension buvable a été évaluée pour la tolérance chez 95 patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans souffrant d'une hyperactivité détrusorienne neurogène dans deux études en ouvert. Au cours des 52 semaines de traitement, 61 des 95 patients (64,2 %) recrutés dans les études de phase 3 ont présenté des événements indésirables (EI). Au total, 18 des 95 sujets (18,9 %) ont eu des effets indésirables : 3 des 19 (15,8 %) patients pédiatriques âgés de 2 ans à < 5 ans dans l'étude 905-CL-074 et 15 des 76 (19,7 %) patients pédiatriques âgés de 5 ans et plus de l'étude 905-CL-047. Les plus souvent rapportés pendant les 12 premières semaines de traitement et pendant toute la période de suivi ont été la constipation (1,1 % pendant les 12 semaines et 7,4 % pendant les 52 semaines), la sécheresse de la bouche (2,1 % pendant 12 semaines et 3,2 % sur l'ensemble des 52 semaines), et un allongement de l'intervalle QT (3,2 %, 3 cas survenus au cours des 12 premières semaines et ayant conduit à l'arrêt du traitement). L'incidence de la constipation chez les patients traités par solifénacine suspension buvable a été plus élevée dans le groupe traité à la dose maximale que dans le groupe traité à la dose initiale.

Chez les patients pédiatriques souffrant d'HDN, aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté. Néanmoins, l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt de l'étude a été l'allongement de l'intervalle QT. La survenue de cet effet indésirable ne semble pas accrue chez l'enfant.

Globalement, le profil de tolérance chez les enfants et les adolescents semble similaire à celui observé chez les adultes.

► Données issues du RCP

Le RCP indique que « compte tenu de l'effet pharmacologique de la solifénacine¹⁶, elle peut provoquer des effets indésirables de type anticholinergique, de sévérité légère à modérée et dont la fréquence est dose dépendante. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté sous solifénacine est la sécheresse buccale. 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 buccale était généralement d'intensité légère et n'a qu'occasionnellement entraîné l'interruption du traitement. En général, l'observance du traitement était très élevée (environ 99 %) et environ 90 % des patients traités par solifénacine ont poursuivi leur traitement jusqu'à la fin des études (12 semaines). »

Parmi les effets indésirables, ceux de survenue fréquente sont la constipation, les nausées, la dyspepsie, des douleurs abdominales.

► Données de pharmacovigilance (PSUR)

Depuis la mise sur le marché en 2004, 6 534 046 sujets ont été exposés au produit. Parmi eux, 131 862 avaient moins de 2 ans et 362 961 étaient âgés de 2 à 17 ans (données du laboratoire).

Le dernier PSUR qui couvre la période du 09/06/2014 au 08/06/2017, concerne l'ensemble des présentations de VESICARE, comprimés et suspension buvable, dans l'HAV chez l'adulte et l'HDN chez l'enfant. Au cours de cette période, 251 cas déclarés ont concerné les patients pédiatriques : 37 cas chez des adolescents, 197 chez des enfants, 16 chez des nourrissons et 1 chez un nouveau-né (< 29 jours). L'évaluation de l'ensemble de ces cas n'a pas révélé de nouveau signal de sécurité dans la population pédiatrique.

¹⁶ La solifénacine est un antagoniste compétitif spécifique des récepteurs cholinergiques.

08.4 Données de suivi post-AMM

Le laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS s'est engagé, dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR) de la procédure d'octroi de l'AMM, a effectué **un suivi particulier de pharmacovigilance concernant les risques importants identifiés suivants** :

- Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes.
- Réactions d'hypersensibilité incluant des réactions anaphylactiques et des angioœdèmes.
- Glaucome.
- Iléus.

Par ailleurs, les **informations manquantes** concernent l'utilisation de la solifénacine chez les enfants de moins de 6 mois exposés notamment par allaitement et au cours de la grossesse chez la femme.

08.5 Résumé & discussion

► Hyperactivité vésical chez l'adulte

VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable est un complément de gamme à VESICARE, comprimés 5 et 10 mg déjà disponibles chez l'adulte

► Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant.

VESICARE, suspension buvable a été évalué dans deux études en ouvert, contrôlées versus l'état initial, de titration séquentielle de la dose, d'une durée de 52 semaines, chez des patients pédiatriques âgés de 6 mois à moins de 18 ans (études 905-CL-074 et 905-CL-047) ayant une hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN).

Dans l'étude 905-CL-074, 4 patients âgés de 6 mois à moins de 2 ans et 19 patients âgés de 2 ans à moins de 5 ans ont été traités par VESICARE, suspension buvable. Dans l'étude 905-CL-047, 76 patients âgés de 5 à moins de 18 ans ont été traités par VESICARE, suspension buvable.

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal de l'efficacité a été la modification de la capacité cystomanométrique maximale (CCM) après 24 semaines de traitement par VESICARE, suspension buvable par rapport à la valeur initiale. La capacité cystomanométrique maximum (CCM) est un paramètre urodynamique stable et reproductible. Une augmentation de la CCM reflète une augmentation du volume de stockage de l'urine avant que le seuil critique du détrusor ne soit atteint. Elle fournit un résumé indirect de l'historique des pressions intra-vésicales. Par contre, sa mesure n'est pas corrélée avec la survenue des épisodes d'incontinence (fréquence, intensité) et avec la survenue de complications rénales. C'est un critère intermédiaire pour la mesure de l'efficacité.

Tableau 6. Modification de la CCM à 24 semaines par rapport à la valeur initiale avec VESICARE, suspension buvable

Paramètre	Âgés de 6 mois à moins de 5 ans Moyenne (ET, n)	Âgés de 5 à moins de 18 ans Moyenne (ET, n)
Critère d'évaluation principal : capacité cystomanométrique maximale (mL)		
Valeur initiale	92,3 (38,2 ; 21)	223,7 (132,9 ; 55)
Valeur à la semaine 24	129,4 (40,2 ; 21)	279,1 (126,8 ; 49)
Modification par rapport à la valeur initiale (avant/après)	37,0 (35,9 ; 21) IC95 % : [20,7 ; 53,4], p ≤ 0,001	57,2 (107,7 ; 49) IC95 % [26,3 ; 88,1], p ≤ 0,001

Dans l'étude chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, la variation de la CCM a été de 37,0 mL (35,9 ; 21), IC95% [20,7 ; 53,4], p ≤ 0,001 (avant/après) ; dans l'étude ayant inclus des enfants

âgés de 5 ans et plus, elle a été de 57,2 mL (107,7 ; 49), IC95% [26,3 ; 88,1], $p \leq 0,001$. Ces effets se sont maintenus sur une période 52 semaines.

Les résultats (cf. tableau 6) montrent une augmentation (amélioration) statistique de la CCM chez les enfants après 24 semaines de traitement par rapport à la valeur à la semaine 12 dans ces deux études. L'ampleur des modifications observées sur les critères d'efficacité (principal et secondaires) chez les enfants (âgés de 5 à moins de 12 ans) et chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans) pourrait être similaire (analyses exploratoires). Ces données ne permettent pas d'évaluer la taille de l'effet sur la CCM en comparaison au placebo (notamment chez l'enfant de moins de 5 ans) ou à un autre médicament anticholinergique ayant l'AMM chez l'enfant de 5 ans et plus.

Le traitement par VESICARE, suspension buvable chez les enfants et les adolescents a été globalement bien toléré. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. Aucun effet indésirable grave n'a été observé. Les effets indésirables fréquents dans les deux études ont été : constipation, sécheresse buccale, douleur abdominale, somnolence, infection urinaire, test bactérien positif et allongement de l'intervalle QT. Le profil de tolérance connu de la solifénacine chez l'adulte ne semble pas modifié chez l'enfant sachant néanmoins que la taille des effectifs et la durée des études sont très limitées. De plus, la phase de titration de 12 semaines dans ces études a pu non inclure des enfants ayant des événements indésirables sous solifénacine.

Discussion dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant :

- Il ressort du schéma d'étude commun des études que le critère principal de jugement a été un paramètre urodynamique, la capacité cystomanométrique maximale (CCM en mL). Une valeur significativement accrue pourrait permettre d'estimer indirectement l'espacement des autosondages. La corrélation entre l'évolution de ce critère et la survenue et la sévérité des épisodes d'incontinence urinaire et des complications n'est pas établie¹⁷.
- L'effet symptomatique sur l'incontinence a été évalué par le nombre moyen d'épisode d'incontinence par 24h, le nombre de jours sans incontinence sur 7 jours et le nombre de nuit sans incontinence sur 24h chez les enfants de plus de 5 ans. Chez les enfants âgés de moins de 5 ans, susceptibles de porter des couches, le nombre de jours/nuits sans incontinence sur 7 jours n'a pas été mesuré et le nombre précis d'épisodes d'incontinence par 24 heures n'ont pu être évaluée ; l'évaluation a été faite par le nombre de périodes humides entre les ASPI. Ces critères font partie des multiples critères secondaires d'efficacité évalués, de manière non comparative.
- Les données d'efficacité disponibles montrent donc que la solifénacine améliore la capacité vésicale cystomanométrique maximale chez des enfants âgés en moyenne de 9 ans par rapport à sa valeur initiale à l'inclusion. Il n'est pas établi que la solifénacine soit au moins aussi efficace que les autres anticholinergiques disponibles chez l'enfant de plus de 5 ans.
- L'effet de la solifénacine sur la survenue des épisodes d'incontinence et sur la prévention des complications n'est pas clairement établi.
- Chez l'enfant de moins de 5 ans, il n'existe aucun comparateur cliniquement pertinent. Les données présentées pour la solifénacine portent sur un effectif faible (moins de 20 enfants) et proviennent d'une étude sans groupe contrôle.
- Le profil de tolérance de la solifénacine est documenté à relativement court terme, le RCP rappelant qu'« on ne dispose d'aucune donnée d'étude clinique au-delà d'un an dans le traitement de l'HDN chez les enfants et les adolescents. ». De plus, les données chez l'enfant de moins 5 ans sont très limitées (moins de 20 patients inclus dans l'étude les concernant)

Compte tenu des données d'efficacité, de tolérance et des limites en termes de transposabilité des résultats, il n'est pas attendu d'impact de VESICARE sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie. En conséquence, VESICARE n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical mal couvert

¹⁷ Cf. avis rendu par la Commission pour la spécialité BOTOX du 18/07/2012.

identifié, notamment chez l'enfant de moins de 5 ans, faute de comparaison avec les traitements déjà disponibles utilisés (hors AMM) ou un placebo.

Aucun impact n'est attendu sur l'organisation des soins, tel l'espacement des autosondages propres intermittents (APSI) pour réduire les risques d'infection et améliorer la qualité de vie des enfants.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

09.1 Dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte

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

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 anticholinestérasiques 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).

Place de VESICARE dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte

VESICARE est un des médicaments à effet anticholinergique disponible dans cette indication. La suspension buvable est un complément de gamme aux présentations déjà disponibles en comprimés de VESICARE.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>). Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

09.2 Dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant

L'objectif du traitement vise à réduire (voire supprimer) les fuites urinaires entre les mictions et la rétention chronique d'urine pour améliorer la qualité de vie du patient. Il vise aussi à préserver le haut appareil urinaire notamment en réduisant le régime de hautes pressions intravésicales au cours de la phase de remplissage de la vessie. La prise en charge de l'hyperactivité du détrusor d'origine neurologique (HDN) associe autosondage et traitement pharmacologique de l'HDN ou chirurgie. L'autosondage permet d'obtenir une vidange régulière complète et volontaire de la vessie. Le traitement pharmacologique lutte contre la cause d'incontinence et contribue à prévenir les risques de complications sur le haut appareil urinaire en réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage. Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut être proposé aux enfants en 1^{ère} intention et en association avec l'APSI.

Place de VESICARE dans la prise en charge de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant

Compte tenu de :

- la démonstration de l'efficacité de VESICARE sur la modification de la capacité cystomanométrique maximale (CCM) après 24 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale,
- l'absence de corrélation établie entre la réduction significative de la CCM et un bénéfice clinique sur la sévérité des épisodes d'incontinence urinaire ou des complications en lien avec cette diminution,
- l'absence de donnée comparative permettant d'évaluer l'apport de VESICARE en termes d'efficacité et d'effets indésirables par rapport à un autre anticholinergique chez l'enfant à partir de 5 ans alors que ces comparaisons étaient réalisables,

- des données portant sur un effectif de taille très réduite chez l'enfant de moins de 5 ans.
La Commission considère que VESICARE 1 mg/mL n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Hyperactivité vésicale chez l'adulte

► L'incontinence urinaire par impériosité est caractérisée par la perte involontaire d'urine précédée d'un besoin urgent et irréprensible d'uriner aboutissant à une miction ne pouvant être différée. L'hyperactivité vésicale entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie et une évolution possible vers un handicap social.

► VESICARE est un traitement à visée symptomatique.

► VESICARE 1 mg/ml est un complément de gamme des VESICARE comprimés.

Il n'y a pas de donnée clinique nouvelle dans cette indication pour la forme suspension buvable. Les effets indésirables observés et connus sont de type atropinique. Le rapport efficacité/effets indésirables de la solifénacine reste moyen.

► Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut être proposé en 1^{ère} intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique

En l'absence de nouvelles données pertinentes, l'appréciation précédente de l'ISP de VESICARE n'est pas modifiée (cf. avis du 26/06/2013).

VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable n'est donc pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable est modéré 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 (HAV).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de VESICARE 1 mg/mL dans cette indication et aux posologies de l'AMM.

10.1.2 Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant

► L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) peut être définie comme « l'existence de contractions du détrusor non inhibées, spontanées ou provoquées au cours de la phase de remplissage de la vessie, d'origine neurologique ». Elle est observée fréquemment en cas d'atteinte neurologique centrale, notamment en cas de spina bifida chez le jeune enfant. Elle est responsable d'une incontinence urinaire parfois associée à une impériosité mictionnelle ou urgenterie. Elle entraîne une dégradation marquée de la qualité de vie avec impact sur la fonction sexuelle, les activités sociales et familiales. De plus, elle peut être à l'origine de complications engageant le pronostic vital.

► VESICARE 1 mg/mL est un traitement à visée symptomatique.

► La quantité d'effet pour la solifénacine a été évaluée dans le cadre de comparaison avant/après. Au vu des données disponibles (données non comparatives chez les enfants de plus de 5 ans alors qu'une comparaison à un autre anticholinergique était possible, critère principal basé sur la mesure de la capacité cystomanométrique maximale, taille d'effectif réduite en particulier en dessous de l'âge de 5 ans, absence de donnée clinique chez l'enfant au-delà d'1 an de traitement), la quantité d'effet de la solifénacine ne peut être évaluée. En termes de tolérance, les effets indésirables observés et connus sont de type atropinique. Dans l'état actuel des connaissances, le rapport efficacité/effets indésirables de la solifénacine est considéré comme mal établi.

► VESICARE 1 mg/mL n'a pas de place dans la stratégie (cf. paragraphe dédié).

► Il existe des alternatives thérapeutiques uniquement chez l'enfant de plus de 5 ans.

► Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- la gravité de l'hyperactivité détrusorienne neurogène chez les enfants âgés de 2 à 18 ans,
- besoin médical non couvert chez l'enfant de moins de 5 ans et partiellement couvert chez l'enfant de plus de 5 ans,
- l'insuffisance de données à plus long terme (transposabilité des données non assurée du fait notamment de l'absence de données sur le maintien de l'efficacité et sur la tolérance à long terme et de l'absence de données cliniques sur la réduction des complications rénales,
- l'absence d'impact établi sur la qualité de vie,
- l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins en termes d'infections urinaires ou de recours à la chirurgie par exemple,

VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par VESICARE 1 mg/mL, suspension buvable est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez les enfants âgés de 2 à 18 ans.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de VESICARE mg/mL dans le traitement de l'hyperactivité détrusorienne neurogène (HDN) chez les enfants âgés de 2 à 18 ans.

► **Taux de remboursement proposé : 30 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

10.2.1 Hyperactivité vésicale chez l'adulte

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites (VESICARE 5 et 10 mg).

10.2.2 Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant

Sans objet.

010.3 Population cible

Hyperactivité détrusorienne neurogène chez l'enfant

Sans objet.

Hyperactivité vésicale chez l'adulte

cf. avis du 26/06/2013.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication de l'AMM chez l'adulte, la posologie et la durée de traitement. La présentation en flacon de 150 mL permet un traitement de 15 jours à la dose maximale.