

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 OCTOBRE 2019

tropium (chlorure)
URIVESC 60 mg, gélule à libération prolongée

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement 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).

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport à la spécialité CERIS (également à base de chlorure de tropium).

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut être proposé en 1ère intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation périnéo-sphinctérienne. 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 anticholinestérasique 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 URIVESC dans la stratégie thérapeutique :

URIVESC, à base de chlorure de trospium à libération prolongée (1 prise par jour) est, comme CERIS (chlorure de trospium à libération immédiate, 2 prises par jour), un médicament de 1ère intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation périnéo-sphinctérienne.

En raison de leur profil de tolérance, la Commission considère que la prescription des anticholinergiques dont celle de URIVESC doit être prudente et régulièrement réévaluée chez les sujets âgés ; ce d'autant que leur efficacité attendue est au mieux modeste 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.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	« 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). »
SMR	modéré dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Compte tenu : - de la démonstration de supériorité d'URIVESC (chlorure de trospium, 1 gélule à LP de 60 mg par jour) par rapport au placebo sur la réduction du nombre de mictions par jour et du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par jour dans deux études comparatives et randomisées, - de la pertinence clinique faible de l'efficacité sur ces critères, établie après 12 semaines et en comparaison au placebo, - de l'absence de démonstration d'efficacité sur l'urgenterie ou l'amélioration de la qualité de vie, - de l'absence de donnée clinique comparative versus les autres anticholinergiques disponibles (dont CERIS à base de chlorure de trospium, 1 comprimé à 20 mg en deux prises par jour) alors que cette comparaison était possible, - du besoin médical déjà partiellement couvert par l'existence d'alternatives médicamenteuses dont CERIS, - d'un profil de tolérance attendu pour URIVESC similaire à celui de CERIS, la Commission de la transparence considère qu'URIVESC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à CERIS.
ISP	URIVESC ne présente pas d'intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Médicament de 1 ^{ère} intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation.
Population cible	La population cible d'URIVESC est estimée à 640 000 patients.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription de URIVESC, gélules à libération prolongée de 60 mg de chlorure de trospium sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et celle des spécialités agréées à l'usage des collectivités 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) » ; l'AMM a été obtenue le 13 juillet 2018.

Une autre spécialité, également à base de chlorure de trospium [CERIS 20 mg, comprimé enrobé], est déjà remboursable dans cette indication. Alors que CERIS nécessite deux prises quotidiennes d'un comprimé dosé à 20 mg, URIVESC est administré sous forme de gélule à raison d'une seule prise quotidienne (du fait de ses propriétés pharmacocinétiques : diminution de la C_{max} et augmentation de la demi-vie plasmatique).

Le chlorure de trospium, un dérivé ammonium quaternaire du nortropan, est un anticholinergique. Selon le RCP de URIVESC, « son activité anticholinergique se traduit par une relaxation des tissus de la musculature lisse et des fonctions organiques faisant intervenir les récepteurs muscariniques. Les études précliniques et cliniques ont montré que le chlorure de trospium diminuait la contractilité de la musculature lisse des voies gastro-intestinales et génito-urinaires. Par ailleurs, le chlorure de trospium peut inhiber la sécrétion de mucus bronchique, de salive et de sueur, et peut perturber l'accommodation oculaire. Aucun effet sur le système nerveux central n'a été décrit à ce jour¹. »

Pour rappel, dans un avis de réévaluation par la Commission des anticholinergiques du 26/06/2013, la Commission a considéré que les spécialités CERIS (chlorure de trospium), VESICARE (solifénacine) et TOVIAZ (fésotérodine) apportaient un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN (oxybutynine) dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale. Cet avis a été argumenté notamment comme suit :

- efficacité similaire de DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ et absence de donnée permettant de distinguer CERIS, VESICARE et TOVIAZ en termes de performance clinique ;
- meilleur profil de tolérance pour CERIS, VESICARE et TOVIAZ par rapport à DITROPAN étayé par des recommandations internationales récentes et des méta-analyses de bonne qualité méthodologique.

02 BESOIN MEDICAL

02.1 Hyperactivité vésicale chez l'adulte

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique caractérisé par un besoin irrépressible 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 associés². 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

¹ Le chlorure de trospium ayant une structure chimique hydrophile passe peu la barrière hémato-encéphalique.

² 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.

gynéco-obstétricaux, des antécédents de chirurgie pelvienne ou abdominale, l'obésité, l'activité physique intensive et une énurésie dans l'enfance³.

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 d'emblée ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation⁴. Quatre anticholinergiques disposent d'une AMM : CERIS (chlorure de trospium) ; DITROPAN (oxybutynine) ; VESICARE (solifénacine, sous forme de comprimés à 5 et 10 mg) et TOVIAZ (fésotérodine). Dans une méta-analyse⁵, 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 similaire, de taille modeste, 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 clinique⁶. 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.⁷

Le flavoxate (URISPAS) (classe médicamenteuse) peut être utilisé chez la femme en cas de troubles modérés, de contre-indications, ou d'intolérance aux anticholinergiques, en seconde intention⁸. La toxine botulinique de type A (BOTOX) est un traitement de 2^{ème} intention à envisager en cas d'échec du traitement médicamenteux par anticholinergique et représente une alternative aux techniques mini-invasives chirurgicales (implantation d'un dispositif de neuromodulation⁹).

Compte tenu d'une efficacité modeste et compte tenu du profil de tolérance des anticholinergiques actuellement disponibles, le besoin médical est actuellement partiellement couvert chez l'adulte par les spécialités disponibles à base de fésotérodine, trospium, solifénacine ou oxybutynine.

³ Bauer SB. Neurogenic bladder: etiology and assessment. *Pediatric Nephrology* 2008;23:541-51.

⁴ Cf. l'avis de réévaluation rendu par la Commission pour CERIS le 26/06/2013.

⁵ Alhasso AA et al. Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Review* 2009.

⁶ HAS. Avis de la Commission en date du 26/06/2013 pour CERIS, VESICARE, TOVIAZ, DITROPAN.

⁷ Cf. avis de réévaluation du SMR rendu par la Commission pour BETMIGA le 11/10/2017. La Commission a par ailleurs estimé que BETMIGA n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité chez les patients atteints d'hyperactivité vésicale.

⁸ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 06/11/2013 pour URISPAS.

⁹ 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.

02.2 Hyperactivité détrusorienne neurogène

L'incontinence urinaire par hyperactivité détrusorienne neurologique (HDN) peut être définie¹⁰ 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.

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'HDN associe à la cathétérisation intermittente propre ou aux autosondages propres intermittents (ASPI) un traitement médicamenteux dont les effets attendus sont de réduire les épisodes d'incontinence pour améliorer la qualité de vie 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 (cf. avis de réévaluation du 26/06/2013). Leur efficacité sur les symptômes d'incontinence est modeste. En réduisant les pressions endovésicales au cours du remplissage, ces médicaments pourraient prévenir les complications sur le haut appareil urinaire, toutefois aucune démonstration d'efficacité n'est disponible sur la réduction de ces complications avec un traitement par anticholinergique. 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 chez l'adulte modéré¹¹ ou pour l'oxybutynine (DITROPAN) faible¹². Dans certaines situations cliniques et en cas d'échec aux anticholinergiques, le recours à la toxine botulinique de type A, la neuromodulation et à la chirurgie urologique sont des options envisageables.

Compte tenu de ces éléments, le besoin médical est actuellement partiellement couvert chez l'adulte par les alternatives disponibles à base de fésotérodine, trospium, solifénacine ou oxybutynine.

¹⁰ International Continence Society. Incontinence. Volume 2: Management. 3rd International Consultation on Incontinence Juin 26-29 2004.

¹¹ Cf. Avis de réinscription de CERIS du 07/02/2018.

¹² Avis de réévaluation rendu pour DITROPAN le 10/04/2019.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

03.1 Médicaments

Les CCP de URIVESC sont les thérapeutiques utilisés en 1^{ère} intention chez les adultes ayant une hyperactivité vésicale se traduisant par une incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire :

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) <i>Allergan France</i>	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 chlorure) <i>Mylan Médical</i>	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	ASMR IV (mineure) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN (Réévaluation SMR et ASMR, (26/06/2013))	Oui
DITROPAN 5 mg, comprimé (oxybutynine) <i>Sanofi Aventis</i>	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).	10/04/2019 (RI)	Faible		Oui
TOVIAZ, comprimé LP (fésotérodine)	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	Modéré	ASMR IV (mineure) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN	Oui

<i>Pfizer</i>			ASMR)		(Réévaluation SMR et ASMR, (26/06/2013)	
URISPAS, comprimé (flavoxate) <i>Bouchara Recordati</i>	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) <i>Astellas Pharma</i>	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) 17/10/2018 (avis d'inscription chez l'adulte de la suspension buvable)	Modéré	comprimés : ASMR IV (mineure) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN (Réévaluation SMR et ASMR, (26/06/2013) susp. buvable : ASMR V	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

RI : avis de réinscription

Bien que disposant d'une AMM dans l'incontinence urinaire, les deux spécialités suivantes ne sont pas retenues comme comparateur cliniquement pertinent dans la mesure:

- BETMIGA comprimés à libération prolongée (mirabegron, lab. Astellas Pharma), antispasmodique urinaire, a obtenu un SMR insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale (avis du 20/10/2017) dans le traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes ayant un syndrome d'hyperactivité vésicale. Son efficacité a été jugé faible par rapport au placebo. Une des études fournies n'a pas permis de démontrer la non infériorité de BETMIGA par rapport à VESICARE (solifénacine) en termes de nombre moyen de mictions par jour. La tolérance cardiovasculaire de BETMIGA fait toujours l'objet d'un suivi.
- DETRUSITOL 2 mg, comprimé (toltérodine, lab. Pfizer) 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 » est un anticholinergique n'ayant jamais été évalué par la commission de la Transparence.

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

03.2 Comparateurs non médicamenteux

Les interventions suivantes sont possibles :

- éducation et mise en œuvre de règles hygiéno-diététiques et comportementales (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel) ;
- rééducation périnéo-sphinctérienne ;
- électrostimulation fonctionnelle ;
- intervention chirurgicale (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux).

Il existe des traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésicale, étuis péniers...).

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'URIVESC sont les médicaments cités dans le tableau.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► Prise en charge à l'étranger :

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Oui	Idem	Oui	Celle de l'AMM
Autriche	Oui	Idem	Oui	Celle de l'AMM
Danemark	Oui	Idem	Oui	Celle de l'AMM
Finlande	Oui	Idem	Oui	Celle de l'AMM
Espagne	Oui	Idem	Non	Celle de l'AMM
Italie	Oui	Idem	Non	Celle de l'AMM
Luxembourg	Oui	Idem	Non	Celle de l'AMM
Portugal	Oui	Idem	Non	Celle de l'AMM
Royaume-Uni	Oui	Idem	Oui	Celle de l'AMM

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription d'URIVESC (chlorure de trospium) repose principalement sur :

- deux études cliniques d'efficacité de phase III, comparatives versus placebo réalisées chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale, les études dites IP631-018 et IP631-022, réalisées aux Etats-Unis.
- une méta-analyse en réseau¹⁴ des études comparatives incluant au moins un groupe de patients ayant reçu un anticholinergique (dont le chlorure de trospium à raison de 20 mg/j ou de 60 mg/j), randomisées, versus placebo ou comparateur actif.
- une étude de tolérance¹⁵ réalisée chez des femmes ayant une hyperactivité vésicale et ayant comparé après randomisation l'effet du trospium 60 mg/j ou d'un placebo sur la fonction cognitive après 4 semaines de traitement.

Le laboratoire a également déposé deux analyses^{16,17} regroupant les données des deux études contre placebo (IP631-018 et IP631-022) ; elles ne seront pas détaillées s'agissant d'analyses post-hoc.

¹⁴ Buser et al. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network metaanalyses. Eur Urol. 2012;62:1040-60.

¹⁵ Geller EJ et al., Effect of Trospium Chloride on Cognitive Function in Women Aged 50 and Older: A Randomized Trial. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2017; 23:118-123.

¹⁶ Ginsberg DA et al. Once-daily administration of trospium chloride extended release provides 24-hr coverage of nocturnal and diurnal symptoms of overactive bladder: an integrated analysis of two phase III trials. Neurourol Urodyn 2011 ;30:563-7.

¹⁷ Staskin DR et al. Trospium chloride once-daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis for two randomized, phase III trials. Int J Clin Pract 2009;63:1715-1723.

05.1 Efficacité

5.1.1 Etudes comparatives chlorure de trospium en comparaison au placebo

La méthodologie des deux études a été similaire. Elle est décrite ci-dessous :

Références	1- Staskin D et al. Once Daily Trospium Chloride is Effective and Well Tolerated for the Treatment of Overactive Bladder: Results From a Multicenter Phase III Trial. J Urol 2007;178:978-84. 2- Dmochowski R et al. Trospium 60 mg once daily (QD) for overactive bladder syndrome: Results from a placebo-controlled interventional study. Urology. 2008;71:449-54.
Clinicaltrials.gov	Etudes non enregistrées.
Objectif principal des études	L'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance d'URIVESC à celles d'un placebo au cours d'un traitement de 12 semaines, chez des patients souffrant d'hyperactivité vésicale. Il s'agit de deux études visant à démontrer la supériorité.
Type de l'étude	Etudes de phase 3, de supériorité, multicentriques, contrôlées, randomisées, en double aveugle, en bras parallèles, versus placebo.
Date et durée des études	IP631-018 : Le 1er patient a été inclus le 29 août 2005 et le dernier patient a terminé l'étude le 31 mai 2006. IP631-022 : Le 1er patient a été inclus le 28 septembre 2005 et le dernier patient a terminé l'étude le 16 juin 2006. Il s'agit de deux études multicentriques (55 centres situés aux Etats-Unis pour l'étude IP631-018 et 62 centres situés aux Etats-Unis pour l'étude IP631-022). La durée de traitement était de 12 semaines. Cette phase de traitement était suivie par une période optionnelle de 9 mois au cours de laquelle tous les patients recevaient URIVESC.
Principaux critères d'inclusion	- Homme ou femme âgé(e) de plus de 18 ans. - Avec des symptômes d'hyperactivité vésicale depuis au moins 6 mois L'hyperactivité vésicale a été définie par : - o nombre de mictions ≥ 30 en 3 jours (c'est-à-dire une moyenne ≥ 10 par jour) ; - o symptômes d'urgence mictionnelles (au moins un symptôme « sévère » en 3 jours) - o trois épisodes d'incontinence urinaire par impériosité en 3 jours (c'est-à-dire une moyenne ≥ 1 par jour).
Principaux critères de non inclusion	N'ont pas été inclus les patients ayant : - un volume total moyen de mictions $> 3\ 000$ mL par jour et un volume total moyen de mictions > 250 mL par miction ; - un résidu vésical de plus de 100 ml ; - une prédominance d'impériosité de stress, d'insensibilité ou de reflux - des antécédents de désordres neurogènes de la vessie - une maladie rénale avérée ; - une hématurie non investiguée ; - une infection urinaire en période de screening ou une infection récurrente - un cathéter à demeure ou nécessitant un cathétérisme intermittent - subi une intervention chirurgicale de la vessie dans les 6 derniers mois, ou ayant un cancer de la vessie, une cystite interstitielle, ou les hommes avec un taux de PSA > 4 ng/mL ; - une maladie inflammatoire de l'intestin ou une mucoviscidose l'année précédente ; - et ceux traités par un médicament indiqué pour le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire dans les 10 jours avant l'inclusion ou recevant un traitement à base de diurétiques, d'estrogènes et de thérapies non médicales de la vessie qui ne rentraient pas dans le cadre d'un traitement au long cours.
Schéma de l'étude	Les 12 semaines de traitement ont été précédées par une période d'inclusion de 3 jours de collecte de calendrier mictionnel. Les patients qui recevaient des

	médicaments contre l'hyperactivité vésicale ont cessé leur traitement 7 jours avant le début de la période d'inclusion. Celle-ci a duré 3 jours au cours desquels a été réalisé un recueil dans le calendrier mictionnel.
Traitements étudiés	Les patients ont été randomisées (ratio 1:1) pour recevoir soit 60 mg/j de chlorure de trospium (URIVESC), soit le placebo (1 fois par jour) pour une durée de 12 semaines.
Co-critères de jugement principal	Les co-critères de jugement principaux ont été : - la variation du nombre de mictions par jour, et - la variation du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par jour. Les variables ont été rapportées dans un calendrier mictionnel pendant les 3 jours avant l'inclusion et aux visites de la semaine 1, 4 et 12. L'analyse principale a été faite dans la population ITT modifiée (patients randomisés et pour lesquels au moins une évaluation des résultats est disponible).
Critères de jugement secondaires	Critères de jugement secondaires à caractère exploratoire : - nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par semaine ; - sévérité des urgences associée aux mictions ; la sévérité a été déterminée à l'aide de l'échelle IUSS (Indevus Urgency Severity Scale), échelle validée, en quatre points [0 = Aucune : pas d'urgence ; 1 = Légère : sensation légère d'urgence, mais facilement contrôlée, avec possibilité de continuer ses occupations ; 2 = Modérée : inconfort suffisant pour interférer ou écourter les occupations ; 3 = Sévère : inconfort extrême qui stoppe de manière immédiate toute activité]. - score composite OAB-SCS (Over Active Bladder-Symptom Composite Score), qui quantifie la fréquence et la sévérité des symptômes d'hyperactivité vésicale (association fréquence des mictions, urgences, urgence avec incontinence). - volume des mictions (collecté pendant 2 jours). - nombre des impériosités mictionnelles par jour - pourcentage de patients sans épisode d'incontinence urinaire par impériosité. - nombre d'épisodes d'incontinence urinaire à l'effort par jour - nombre total d'épisodes d'incontinence urinaire par jour (somme des épisodes d'incontinence urinaire par impériosité et des épisodes d'incontinence urinaire à l'effort). - nombre total de mictions (somme des mictions et des épisodes d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité). - pourcentage de patients avec nombre normal de mictions défini par une moyenne ≤ 8 de mictions par jour - pourcentage de patients avec réponse complète défini par une moyenne ≤ 8 de mictions et une absence d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité. Tous ces critères ont été enregistrés sur un calendrier mictionnel pendant les 3 jours avant l'inclusion et à chaque visite.
Taille de l'échantillon	Pour chaque étude, le protocole prévoyait des hypothèses concernant la quantité d'effet attendu en comparaison au placebo pour chacun des deux critères : - nombre de mictions par jour après 12 semaines de traitement : - 1,53 dans le groupe placebo et - 2,51 dans le groupe URIVESC, soit une différence de - 0,98 (SD=2,65) - nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par jour après 12 semaines : - 1,29 dans le groupe placebo et - 1,71 dans le groupe URIVESC, soit une différence de - 0,42 (SD=non communiqué). Selon ces hypothèses et avec une puissance de 90% et un risque alpha de 0,5%, le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 600.
Méthode d'analyse des résultats	Il n'y a pas eu de gestion appropriée du risque alpha (risque de faux positif) prévue par le protocole malgré la multiplicité des tests effectués pour les co-critères de jugement principaux à la 12^{ème} semaine et du fait des trois analyses au cours du temps dont deux intermédiaires aux semaines 1 et 4. Les critères secondaires étaient exploratoires. De plus, deux analyses complémentaires post hoc des résultats ont été présentées par le laboratoire : - l'une d'efficacité dans le sous-groupe des patients âgés de plus de 75 ans (données dans les deux études regroupées) ;

- l'autre d'efficacité en termes de nombre de mictions nocturnes et de nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité nocturne (données dans les deux études regroupées).

Les résultats de multiples analyses, à caractère exploratoire et pour les deux dernières post-hoc ne sont pas présentés.

Population d'analyse

L'analyse a été faite dans la population ITT modifiée. La gestion des données manquantes à la semaine 12 a été faite par la méthode dite LOCF (recours aux derniers résultats d'évaluation disponibles avant la semaine 12).

Résultats :

Effectifs

Au total, 1 165 patients ont été randomisés dans les deux études :

- La première étude (IP631-018) a été menée dans 55 centres et a randomisé 601 patients adultes ayant reçu du chlorure de trospium (N=298 dont 263 terminant l'étude) ou un placebo (N=303 dont 273 terminant l'étude). Le diagramme de circulation des patients (flow-chart) est présenté ci-dessous :

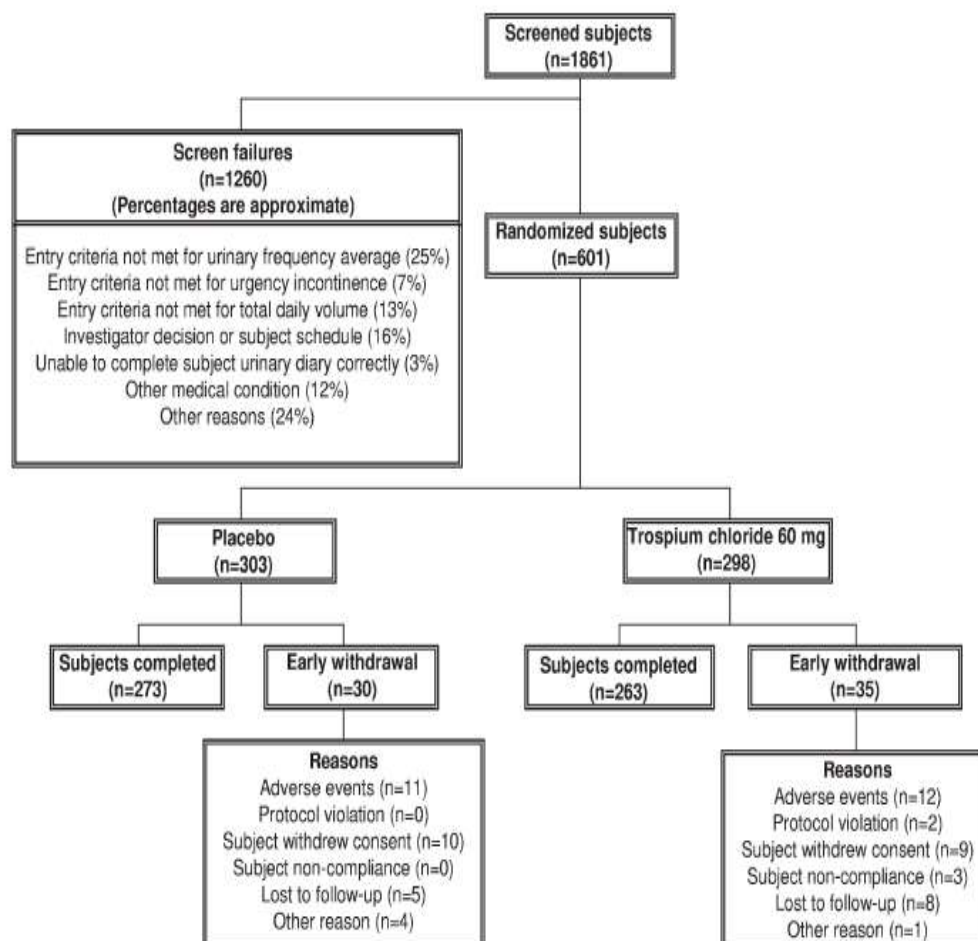


Figure 1. Diagramme de répartition des patients au cours de l'étude IP631-018 (issu du rapport clinique)

- La deuxième étude (IP631-022) a été menée dans 62 centres et a randomisé 564 patients adultes ayant reçu du chlorure de trospium (N= 280 dont 267 terminant l'étude) ou un placebo (N= 284 dont 276 terminant l'étude).

Le diagramme de circulation des patients (flow-chart) est présenté ci-dessous :

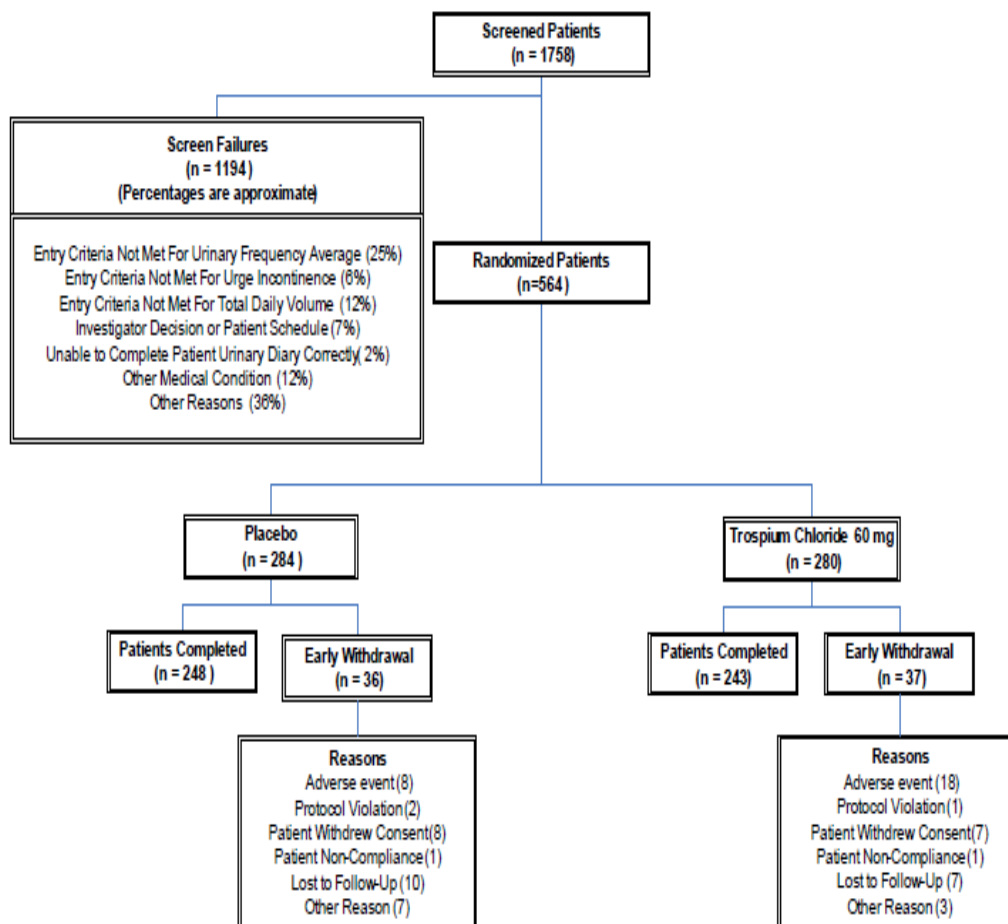


Figure 2. Diagramme de répartition des patients au cours de l'étude IP631-022 (issu du rapport clinique)

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques des patients étaient similaires entre les groupes de chaque étude (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études IP631-018 et IP631-022

Caractéristiques	IP631-018		IP631-022	
	Placebo N=303	Chlorure de trospium N=298	Placebo N=284	Chlorure de trospium N=280
Age (années)				
Moyenne ± écart type	59,3 ± 0,70	59,6 ± 0,77	58,4 ± 0,72	61,2 ± 0,75
Médiane (rang extrême)	59 (27 – 90)	60 (21 – 84)	58 (21 – 87)	62 (26 – 90)
Catégorie d'âge, N (%)				
< 65 ans	193 (63,7)	184 (61,7)	192 (67,6)	168 (60,0)
65 à < 75 ans	80 (26,4)	72 (24,2)	64 (22,5)	69 (24,6)
≥ 75 ans	30 (9,9)	42 (14,1)	28 (9,9)	43 (15,4)
Sexe, N (%)				
Féminin	256 (84,5)	254 (85,2)	249 (87,7)	230 (82,1)

Masculin	47 (15,5)	44 (14,8)	35 (12,3)	50 (17,9)
Taille (en cm)				
Moyenne $\pm$ écart type	163,3 $\pm$ 0,70	164,8 $\pm$ 0,48	164,3 $\pm$ 0,51	163,7 $\pm$ 0,67
Poids (en kg)				
Moyenne $\pm$ écart type	86,8 $\pm$ 1,36	85,5 $\pm$ 1,36	85,7 $\pm$ 1,25	85,0 $\pm$ 1,19
Usage précédent d'anticholinergique pour HAV, N (%)				
Naïf	152 (50,2)	139 (46,6)	128 (45,1)	138 (49,3)
Non naïf	151 (49,8)	159 (53,4)	156 (54,9)	142 (50,7)

► Co-critères de jugement principaux dans la population d'analyse en intention de traiter modifiée

- La réduction du nombre de mictions par jour et celle du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité, à la semaine 12, ont été statistiquement supérieures dans le groupe chlorure de trospium en comparaison au groupe placebo dans les deux études IP631-018 et IP631-022. Les patients traités par chlorure de trospium ont eu, à 12 semaines, une diminution de 2,81 mictions par jour (versus 1,99 mictions par jour pour les patients recevant le placebo) et de 2,54 mictions par jour (versus 1,80 mictions par jour pour les patients recevant le placebo), respectivement pour les études IP631-18 et IP631-022.
- A 12 semaines, la diminution du nombre journalier d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité a été de - 2,48 épisodes dans le groupe chlorure de trospium versus - 1,93 épisodes sous placebo dans l'étude IP631-18 et de - 2,35 épisodes dans le groupe chlorure de trospium versus - 1,62 épisodes sous placebo dans l'étude IP631-022.

Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Résultats d'efficacité sur les co-critères de jugement de l'efficacité à 12 semaines dans les études IP631-018 et IP631-022

Etude	Traitement	N Inclus (N ITT/N total)	Nombre de mictions par jour			Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par jour		
			Valeur initiale	Variation à 12 semaines	p	Valeur initiale	Variation à 12 semaines	p
IP631-018	URIVESC	292/298	12,78 (ET : 0,15)	- 2,81 (ET : 0,15)	< 0,0001	4,11 (ET : 0,18)	-2,48 (ET : 0,17)	0,0022
	Placebo	300/303	12,74 (ET : 0,15)	-1,99 (ET : 0,16)		4,14 (ET : 0,18)	-1,93 (ET : 0,16)	
IP631-022	URIVESC	267/280	12,84 (ET : 0,18)	-2,54 (ET : 0,19)	0,0009	4,02 (ET : 0,18)	-2,35 (ET : 0,18)	0,0001
	Placebo	276/284	12,94 (ET : 0,16)	-1,80 (ET : 0,17)		4,04 (ET : 0,20)	-1,62 (ET : 0,17)	

► Critères de jugement secondaires

L'interprétation des résultats doit tenir compte de l'absence prévue au protocole de gestion de l'inflation du risque alpha (faux positifs). Ces résultats sont considérés comme exploratoires. Les résultats, à la semaine 12, ont été les suivants pour les critères suivants cliniquement pertinents :

- nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par semaine : - 17,34 épisodes dans le groupe chlorure de trospium et - 13,49 épisodes dans le groupe placebo pour l'étude IP631-018 et - 16,43 épisodes dans le groupe chlorure de trospium et - 11,33 épisodes dans le groupe placebo pour l'étude IP631-022 ;
- sévérité des urgences associée aux mictions : - 0,32 dans le groupe chlorure de trospium et -0,18 dans le groupe placebo pour l'étude IP631-018, et - 0,28 dans le groupe chlorure de trospium et - 0,13 dans le groupe placebo pour l'étude IP631-022 ;

- impériosités mictionnelles/24H : - 3,11 dans le groupe chlorure de trospium et - 2,12 dans le groupe placebo pour l'étude IP631-018, et - 2,80 dans le groupe chlorure de trospium et - 1,85 dans le groupe placebo pour l'étude IP631-022 ;
- pourcentage de patients « sec » (sans incontinence) : 34,6% dans le groupe chlorure de trospium et 24,0% dans le groupe placebo pour l'étude IP631-018, et 35,6% dans le groupe chlorure de trospium et 21% dans le groupe placebo pour l'étude IP631-022 ;
- pourcentage de patients ayant au plus 8 mictions/j : 28,8% dans le groupe chlorure de trospium et 18,0% dans le groupe placebo pour l'étude IP631-018, et 27,7% dans le groupe chlorure de trospium et 15,9% dans le groupe placebo pour l'étude IP631-022 ;
- pourcentage de répondeurs complets (pas d'incontinence par impériosité et au plus 8 mictions par jour) : 20,5% dans le groupe chlorure de trospium et 11,3% dans le groupe placebo pour l'étude IP631-018, et 21,3% dans le groupe chlorure de trospium et 11 ;2% dans le groupe placebo pour l'étude IP631-022 ;

Analyse groupée des deux études

Une analyse post-hoc exploratoire regroupant les résultats des deux études versus placebo, de méthodologie similaire, a été faite. L'analyse a inclus un total de 1 165 adultes ayant une hyperactivité vésicale depuis au moins 6 mois, une urgenturie, au moins un épisode d'incontinence urinaire par impériosité par jour, randomisés soit dans le groupe chlorure de trospium (N= 578) soit dans le groupe placebo (N=587). En moyenne, les adultes avaient à leur inclusion 12,8 mictions par jour et 4,1 épisodes d'incontinence urinaire par jour. Après 12 semaines de traitement et en comparaison au placebo, davantage de patients ont eu une réduction du nombre de mictions quotidiennes (- 1,9 versus - 2,7) et du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par jour (-1,8 versus - 2,4).

5.1.2 Méta-analyse de comparaison indirecte en réseau (2012)

L'objectif de cette méta-analyse en réseau était de comparer l'efficacité et le profil de tolérance de différents anticholinergiques indiqués dans le traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale, dont le chlorure de trospium à la dose de 60 mg/j. Ces données ont été déjà prises en compte par la Commission en 2013 lors de la réévaluation des anticholinergiques dont CERIS comme suit : « Une recherche exhaustive des données a été réalisée. Tous les essais randomisés comparatifs incluant au moins un groupe anticholinergique versus placebo ou autre anticholinergique ont été inclus, à l'exception des essais en cross-over et des abstracts, 76 essais cliniques ont donc été inclus avec un total de 38 662 patients. Pour l'efficacité les six critères analysés ont été hiérarchisés selon l'ordre suivant par 5 experts neuro-urologues : nombre d'épisodes d'urgenturie/24h, nombre d'épisodes d'incontinence urinaire/24h, nombre de fuites urinaires par jour, nombre de mictions par jour, perception d'une amélioration, nombre de nycturies/24h.

Les résultats portant sur les anticholinergiques faisant l'objet de la réévaluation sont les suivants :

- Il y a eu une diminution statistiquement significative versus placebo des épisodes :
 - o d'urgenturie pour tous les anticholinergiques sauf l'oxybutynine (N=19 479)
 - o d'incontinence par urgenturie pour tous sauf le trospium et l'oxybutynine à la posologie de 10 mg/j (N=17 251).
- Une diminution statistiquement significative des fuites urinaires versus placebo a été observée uniquement pour la solifénacine (N=14 807).
- Il y a eu une diminution statistiquement significative du nombre de mictions/24h pour fésotérodine, solifénacine, trospium et oxybutynine à tous les dosages AMM comparés à un placebo (N=32 021 patients évalués).
- Une guérison/amélioration des symptômes versus placebo a été observée pour fésotérodine, trospium et oxybutynine à 10 mg/j, il n'y a pas d'évaluation de la solifénacine pour ce critère.
- Les épisodes de nycturie ont statistiquement diminué versus placebo pour le trospium, la fésotérodine à 8mg/j et la solifénacine à 10 mg/j (N=13 247).

Les auteurs concluent à une efficacité au mieux modeste des anticholinergiques sans distinguer formellement les anticholinergiques entre eux à l'exception des fortes doses d'oxybutynine

considérées comme moins efficaces compte tenu de leur profil de tolérance. »

05.2 Qualité de vie

La qualité de vie et les désagréments des symptômes ont été évalués dans les deux études comparatives versus placebo (IP631-018 et IP631-022) décrites précédemment jusqu'à la semaine 12 de la phase comparative en double-aveugle et au 9^{ème} mois de la phase ouverte, à l'aide du questionnaire de santé King's Health Questionnaire (KHQ)¹⁸ et le score de l'OAB Health Related Quality of Life Questionnaire (OAB-q HR QoL)¹⁹ qui sont deux scores validés utilisés en urologie. Bien que s'agissant d'études en double-aveugle, les résultats ne seront pas décrits dans la mesure où :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,
- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

Au total, compte tenu de ces réserves, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

05.3 Événements indésirables

5.3.1 Données issues des études cliniques

5.3.1.1 Données issues des études IP631-018 et IP631-022 versus placebo

Les données de tolérance des études IP631-018 et IP631-022 ont été regroupées par le laboratoire. Pour rappel, elles concernent 1 165 adultes dont près de la moitié ont été exposés à URIVESC (chlorure de tiroprium). (578 patients, soit 49,6%) pendant 12 semaines pour la phase comparative.

Au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté pendant la période de traitement chez 277 (47,2%) des patients sous placebo et chez 324 (56,1%) des patients du groupe chlorure de tiroprium. L'EI le plus fréquemment rapporté a été la sécheresse buccale (3,7% des patients du groupe placebo et 11,1% des patients du groupe chlorure de tiroprium).

¹⁸ Il s'agit d'un questionnaire validé évaluant spécifiquement l'impact sur la qualité de vie des symptômes de la vessie hyperactive auto-administré en 21 questions. Celles-ci sont divisées en 9 domaines comprenant: perspective de santé générale, impact de l'incontinence, limitations de rôle, limitations physiques, limitations sociales, relations personnelles, émotions, sommeil / énergie et mesures de sévérité. Des scores élevés représentent une dégradation marquée de la qualité de vie.

¹⁹ L'OAB-q est une échelle validée de qualité de vie liée à la santé (HRQL), auto-administrée, par 33 symptômes. Cet outil évalue l'effet des symptômes de la vessie hyperactive (fréquence et urgence) chez les patients masculins et féminins atteints de vessie hyperactive, tant continents qu'incontinents. Le score OAB-q a été évalué conformément aux instructions du développeur. La HRQL comprend 25 éléments formant 4 sous-échelles (adaptation, préoccupation / inquiétude, interaction sociale, sommeil). Les scores sous-échelle et totaux ont été transformés en une échelle de 0 à 100, les scores les plus élevés indiquant une meilleure QVLS. 8 éléments supplémentaires forment l'échelle d'inquiétude. Des scores plus élevés sur l'échelle des problèmes symptomatiques indiquaient une augmentation des symptômes.

► Événements les plus fréquents

Les EI rapportés chez au moins 2% des patients dans chaque groupe de traitement sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Incidence des EI totaux rapportés au moins chez 2% des patients dans chaque groupe de traitement dans les études IP631-018 et IP631-022

Classe de Système Organe (MedDRA)	Nombre de patients (%)	
	Placebo N=587	URIVESC N=578
Patients présentant au moins un EI [n (%)]	277 (47,2)	324 (56,1)
Sécheresse buccale	22 (3,7)	64 (11,1)
Constipation	10 (1,7)	52 (9,0)
Infection des voies urinaires	29 (4,9)	42 (7,3)
Céphalée	21 (3,6)	19 (3,3)
Rhinopharyngite	10 (1,7)	17 (2,9)
Nausée	16 (2,7)	15 (2,6)
Infection des voies respiratoires hautes	23 (3,9)	13 (2,2)
Syndrome grippal	9 (1,5)	13 (2,2)
Diarrhée	14 (2,4)	11 (1,9)

► Description des événements indésirables

Les événements jugés par l'investigateur comme possiblement reliés au produit étudié (effets indésirables) et survenant chez au moins 1 % des patients dans chaque groupe de traitement et plus fréquemment sous chlorure de trospium que sous placebo sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Incidence des effets indésirables rapportés chez 1% au moins des patients dans les études IP631-018 et IP631-022

Classe de Système Organe (MedDRA)	Nombre de patients (%)	
	Placebo N=587	URIVESC N=578
Patients présentant au moins un EI [n (%)]	277 (47,2)	324 (56,1)
Patients présentant au moins un EI possiblement relié au traitement	98 (16,7)	157 (27,2)
Sécheresse buccale	22 (3,7)	62 (10,7)
Constipation	9 (1,5)	49 (8,5)
Sécheresse oculaire	1 (0,2)	9 (1,6)
Flatulence	3 (0,5)	9 (1,6)
Nausée	2 (0,3)	8 (1,4)
Douleur abdominale	2 (0,3)	8 (1,4)
Céphalée	14 (2,4)	8(1,4)
Dyspepsie	4 (0,7)	7 (1,2)
Infection des voies urinaires	5 (0,9)	7 (1,2)

Constipation aggravée	3 (0,5)	7 (1,2)
Distension abdominale	2 (0,3)	6 (1,0)
Sècheresse nasale	0 (0,0)	6 (1,0)

► Événements graves et décès

Aucun décès n'a été rapporté. Dix patients dans le groupe placebo et 8 dans le groupe chlorure de trospium ont eu au moins un événement indésirable grave. Aucun n'a été jugé par l'investigateur comme relié au traitement à l'étude.

► Arrêts prématurés de l'étude dus à un événement indésirable

Le traitement a été arrêté prématurément en raison de la survenue d'un événement indésirable chez 19 (3,2%) patients du groupe placebo et chez 30 (5,2%) patients du groupe chlorure de trospium.

5.3.1.2 Données issues de l'étude de tolérance sur la fonction cognitive après 4 semaines de traitement

Dans cette étude comparative, randomisée versus placebo réalisée chez 59 femmes de plus de 50 ans ménopausées (âge moyen de 68 ans) traitées pour hyperactivité vésicale par trospium 60 mg LP (N= 28) ou placebo (N=31) aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur la fonction cognitive, critère principal évalué par le score HVLT-R (Hopkins Verbal Learning Test-Revised, après 4 semaines ($p = 0,29$) chez 45 patientes (sur 59 randomisées).

La courte durée et la taille de l'effectif limite fortement la transposabilité de ce résultat.

5.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le chlorure de trospium fait l'objet d'un plan de gestion de risques, la dernière version 3.2 a été approuvée le 21/06/2018.

Tableau 5. Risques importants identifiés et potentiels, les populations avec informations manquantes identifiés dans le PGR (21/06/2018)

Risques importants identifiés	- Rétention urinaire - Exacerbation de la myasthénie gravis - Vision trouble et aggravation du glaucome à angle fermé - Tachyarythmie et tachycardie / renforcement de l'effet tachycardique des β-sympathomimétiques - Angioedème/ Syndrome de Stevens Johnson / Nécrolyse épidermique toxique
Risques importants potentiels	- Utilisation chez des patients souffrant d'une maladie gastro-intestinale grave (incluant le mégacôlon toxique) - Utilisation chez des patients souffrant d'une neuropathie autonome
Informations manquantes	- Patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère* - Patients souffrant d'insuffisance rénale* - Population pédiatrique, enfants âgés moins de 18 ans - Femmes enceintes et allaitantes

* : données manquantes spécifiques au chlorure de trospium à libération prolongée à 60 mg

5.3.3 Données issues des PSUR

Des données du dernier rapport de pharmacovigilance (PBRER) couvrant la période du 01/10/2017 au 30/09/2018 ont été présentées par le laboratoire. Ces données concernent diverses formulations et dosages de chlorure de trospium, notamment des comprimés à libération immédiate de 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg et 30 mg, et des gélules à libération prolongée de 60 mg, sans distinction.

Depuis la mise sur le marché du chlorure de trospium, 2 461 effets indésirables (EI) correspondant à 1 871 cas ont été enregistrés pour une exposition de 716 883 patients-année dans le monde. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des effets de type anticholinergique, liés à l'action pharmacologique du chlorure de trospium. Ces effets appartiennent au SOC « Affections gastro-intestinales » (659 EI) notamment la **constipation** (155 EI) et la **sècheresse buccale** (167 EI), et le SOC « Affection du rein et des voies urinaires » (234 EI) notamment la **rétention urinaire** (88 EI).

5.3.4 Données issues du RCP

Le RCP fait état notamment des informations suivantes :

- « Les effets indésirables observés avec le chlorure de trospium sont causés principalement par des effets anticholinergiques typiques comme sécheresse de la bouche, dyspepsie et constipation.
- Bien que la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique du chlorure de trospium est pratiquement inexistante grâce à ses propriétés chimiques (faible lipophilie en tant qu'amine quaternaire), des cas sporadiques d'hallucination, de confusion et d'agitation ont été rapportés pendant la surveillance post-commercialisation principalement chez les sujets âgés souffrant de maladies neurologiques et/ou en raison de l'interaction avec d'autres médicaments anticholinergiques.
- Dans les études qui ont suivi les études cliniques de phase 3, les deux événements indésirables, fréquemment rapportés sont la constipation (6,8%) et la bouche sèche (6,5%).
- Pour la formulation à libération immédiate du chlorure de trospium les effets indésirables suivants ont été rapportés dans la surveillance post-commercialisation :
 - Troubles cardiaques : tachyarythmie.
 - Troubles gastro-intestinaux : diarrhée.
 - Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleur dans la poitrine ; Troubles du système immunitaire : anaphylaxie ; augmentation légère à modérée des taux de transaminases sériques.
 - Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myalgie, arthralgie ; Troubles du système nerveux : vertiges.
 - Troubles respiratoires: dyspnée.
 - Troubles cutanés et sous cutanés : angio-œdème, syndrome de Stevens-Johnson (SJS)/ Nécrolyse épidermique toxique (NET).
 - Les fréquences de survenue des effets indésirables pour la gélule à libération prolongée URIVESC 60 mg ne sont pas connues. »

5.3.5 Autres informations

Le laboratoire a fourni les données provenant de la méta-analyse en réseau de Buser (2012), déjà évaluée par la Commission et décrite comme suit : « Cette méta-analyse est une mise à jour de celle de Kessler et al. décrite précédemment. La tolérance a ainsi été évaluée dans 90 études (21 de plus que Kessler et al.) ayant inclus 39 919 patients. Au total, ont été rapportés :

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

Les conclusions des auteurs sont identiques à celles de la méta-analyse de Kessler. L'oxybutynine aux posologies de 15 mg/j et 20 mg/j a été considérée comme le traitement ayant le plus mauvais profil de tolérance. A contrario, les traitements considérés comme les mieux tolérés sont le trospium, la fésotérodine (4 mg) et la solifénacine (5 mg et 10 mg). »

05.4 Résumé & discussion

La spécialité URIVESC (chlorure de trospium) est indiquée 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 chlorure de trospium, un dérivé ammonium quaternaire du nortropan, est un anticholinergique. Cette nouvelle spécialité se présente sous forme de gélules à libération prolongée de 60 mg de chlorure de trospium en une prise quotidienne. Une autre spécialité, également à base de chlorure de trospium (CERIS 20 mg, comprimé enrobé), est déjà remboursable dans cette indication, en deux prises quotidiennes d'un comprimé dosé à 20 mg.

Pour rappel, la Commission a réévalué le 26/06/2013 quatre anticholinergiques (dont la spécialité CERIS) dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale. L'efficacité de DITROPAN (oxybutynine), CERIS (chlorure de trospium), VESICARE (solifénacine) et TOVIAZ (fésotérodine) a été jugée similaire avec un rapport efficacité/effets indésirables qualifié de faible (DITROPAN) à modéré ; le profil de tolérance de CERIS, VESICARE et TOVIAZ a été considéré meilleur que celui de DITROPAN. La Commission a conclu que ces quatre spécialités avaient un service médical rendu (SMR) modéré dans ces indications mais que CERIS (chlorure de trospium), VESICARE (solifénacine) et TOVIAZ (fésotérodine) apportaient une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance par rapport à DITROPAN (oxybutynine).

La demande de prise en charge de URIVESC (chlorure de trospium) repose principalement sur les résultats de deux études comparatives IP631-018 et IP631-022 versus placebo de méthodologies similaires (randomisées, double-aveugle notamment). Les caractéristiques démographiques des patients souffrant d'hyperactivité vésicale et incluses dans ces deux études ont été les suivantes : moyenne d'âge de 59 ans, avec une majorité de patients âgés de moins de 65 ans (plus de 60%) ; environ un quart entre 65 et 75 ans et environ 10 % âgés plus de 75 ans. La majorité des patients ont été des femmes (85%) et de type caucasien (86%).

► Efficacité

Pour les deux études, l'analyse en intention de traiter modifiée a inclus un total de 1 165 adultes dont 601 dans l'étude IP631-018 et 564 dans l'étude IP631-022, ayant une hyperactivité vésicale depuis au moins 6 mois, une urgenturie, au moins un épisode d'incontinence urinaire par impériosité par jour). En moyenne dans les deux études, les adultes avaient à leur inclusion 12,8 mictions par jour et 4,1 épisodes d'incontinence urinaire par jour. La première étude (IP631-018) a randomisé 601 patients adultes ayant reçu du chlorure de trospium (N=298 dont 263 terminant l'étude) ou un placebo (N=303 dont 273 terminant l'étude). La deuxième étude (IP631-022) a randomisé 564 patients adultes ayant reçu du chlorure de trospium (N= 280 dont 267 terminant l'étude) ou un placebo (N= 284 dont 276 terminant l'étude).

L'efficacité a été établie sur les deux co-critères de jugement principaux : les patients traités par 60 mg de chlorure de trospium (en une prise quotidienne) ont eu, après 12 semaines :

- une diminution de 2,81 mictions par jour versus 1,99 mictions par jour pour les patients recevant le placebo dans l'étude IP631-18
- une diminution de 2,54 mictions par jour versus 1,80 mictions par jour pour les patients recevant le placebo dans l'étude IP631-022.

Plusieurs critères secondaires ont aussi été évalués dont la qualité de vie. Aucune conclusion solide ne peut être tirée des résultats dont la valeur est exploratoire compte tenu des réserves suivantes :

- aucune méthode visant à contrôler l'inflation du risque alpha lié aux analyses multiples n'a été prévue au protocole,

- aucun objectif n'a été pré-spécifié au protocole pour l'analyse de la pertinence clinique des résultats, en particulier les différences minimales importantes cliniquement pertinentes dans la population d'intérêt n'ont pas été discutées *a priori*.

► Tolérance

Selon l'analyse groupée des deux études IP631-018 et IP631-022, au moins un événement indésirable (EI) a été rapporté pendant la période de traitement chez 277 (47,2%) des patients sous placebo et chez 324 (56,1%) des patients du groupe URIVESC. L'EI le plus fréquemment rapporté a été la sécheresse buccale (3,7% des patients du groupe placebo et 11,1% des patients du groupe URIVESC).

Le traitement a été arrêté prématurément en raison de la survenue d'un événement indésirable chez 19 (3,2%) patients du groupe placebo et chez 30 (5,2%) patients du groupe URIVESC.

Dans une étude comparative, randomisée versus placebo réalisée chez 59 femmes de plus de 50 ans ménopausées traitées pour hyperactivité vésicale par trospium 60 mg LP (N= 28) ou placebo (N=31), aucune différence entre les deux groupes n'a été mise en évidence sur la fonction cognitive, critère principal évalué par le score HVL-T-R (Hopkins Verbal Learning Test-Revised, après 4 semaines ($p = 0,29$) chez 45 patientes (sur 59 randomisées). La courte durée et la taille de l'effectif limite fortement la transposabilité de ce résultat.

► Discussion

L'efficacité d'URIVESC a été établie en comparaison au placebo dans deux études comparatives et randomisées avec une quantité d'effet faible : le chlorure de trospium a réduit le nombre de mictions de 2 à 2,8 par jour, soit moins d'une miction de moins par jour par rapport au placebo, et le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité de 2,5 à 1,8 soit moins d'un épisode par jour par rapport au placebo dans une pathologie largement influencée par l'état psychologique de la patiente.

Le niveau de preuve des résultats est néanmoins réduit par l'absence de gestion du risque alpha lié l'évaluation de deux critères de jugement principaux. L'effet d'URIVESC a été symptomatique, de taille faible et établie après 12 semaines de traitement en comparaison au placebo. Sa pertinence clinique est douteuse d'autant qu'aucun effet sur la qualité n'a été établie.

En l'absence de données de comparaison aux autres anticholinergiques, l'intérêt supplémentaire d'URIVESC (chlorure de trospium en une prise quotidienne) par rapport à ces traitements, en termes d'efficacité, n'est pas établi. Par rapport à CERIS (chlorure de trospium en deux prises quotidiennes), il est attendu un profil de tolérance similaire. Il n'est pas établi que la réduction du nombre de prises quotidiennes liée à la mise à disposition de gélule à libération prolongée se traduise par un avantage pour le patient en termes d'amélioration du profil de tolérance et/ou d'observance, faute de donnée.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance versus placebo et de l'absence de donnée en comparaison solide à un autre anticholinergique, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire d'URIVESC sur la morbidité ou sur la qualité de vie. En conséquence, URIVESC n'apporte pas au besoin de santé médical mal couvert.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

Plusieurs anticholinergiques, à base de fésotérodine, trospium, solifénacine ou d'oxybutynine, ont l'AMM dans cette indication. L'efficacité entre ces quatre anticholinergiques disponibles, sous forme de comprimés en France, est similaire, 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) dont le profil de tolérance a été jugé médiocre, notamment chez le sujet âgé.

Le flavoxate (URISPAS) peut être utilisé chez la femme en cas de contre-indications, de troubles modérés ou d'intolérance aux anticholinergiques.

La toxine botulinique de type A (BOTOX) est un traitement de 2^{ème} intention à envisager en cas d'échec du traitement médicamenteux par anticholinergique ; elle représente une alternative aux techniques mini-invasives chirurgicales (comme l'implantation d'un dispositif de neuromodulation des racines sacrées). Parmi les autres traitements figurent l'électrostimulation fonctionnelle et des traitements palliatifs (protections, poches collectrices, sonde vésical, étuis péniers ...).

Place de URIVESC dans la stratégie thérapeutique :

URIVESC, à base de chlorure de trospium à libération prolongée (1 prise par jour) est, comme CERIS (chlorure de trospium à libération immédiate, 2 prises par jour), un médicament de 1^{ère} intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation périnéo-sphinctérienne.

En raison de leur profil de tolérance, la Commission considère que la prescription des anticholinergiques dont celle de URIVESC doit être prudente et régulièrement réévaluée chez les sujets âgés ; ce d'autant que leur efficacité attendue est au mieux modeste 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 résumé des caractéristiques du produit (RCP) doit être respecté. L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 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.

► URIVESC est un traitement à visée symptomatique.

► L'effet du chlorure de trospium sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale est au mieux modeste, du même ordre de grandeur que celui des autres anticholinergiques disponibles dans cette indication. Le rapport efficacité/effets indésirables est modéré.

► Il existe des alternatives médicamenteuses dont CERIS également à base de chlorure de trospium (forme à libération immédiate) et les autres anticholinergiques disponibles en France (cf. 03.1).

► URIVESC est un traitement médicamenteux de 1^{ère} intention.

Intérêt de Santé Publique

Compte tenu de :

- la gravité de l'incontinence urinaire et de la prévalence,
- du besoin médical partiellement couvert,
- l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
- l'absence de réponse au besoin médical identifié avec une quantité d'effet symptomatique au mieux modeste comme celle des autres anticholinergiques,
- l'absence d'impact attendu sur la morbi-mortalité
- et d'un impact sur la qualité de vie non solidement établi et évalué seulement à court terme (critère secondaire exploratoire),

URIVESC n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par URIVESC 60 mg, gélule à libération prolongée est modéré dans l'indication de l'AMM.

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 dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de supériorité d'URIVESC (chlorure de trospium LP, gélule de 60 mg par jour) par rapport au placebo sur la réduction du nombre de mictions par jour et du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité par jour dans deux études comparatives et randomisées,
- avec une quantité d'effet de faible pertinence clinique sur ces critères, établie après 12 semaines,
- de l'absence de démonstration d'efficacité sur l'urgenterie ou l'amélioration de la qualité de vie,
- de l'absence de donnée clinique comparative versus les autres anticholinergiques disponibles (dont CERIS à base de chlorure de trospium, comprimé à 20 mg en deux prises par jour) alors que cette comparaison était possible,
- d'un profil de tolérance attendu pour URIVESC similaire à celui de CERIS,

la commission de la Transparence considère qu'URIVESC n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à CERIS.

07.3 Population cible

La population cible d'URIVESC correspond à l'ensemble des patients adultes ayant une hyperactivité vésicale entraînant une incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire.

Selon une étude européenne (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 ans²⁰. En France, la prévalence dans cette population serait de 12%, soit environ 3,9 millions de personnes atteintes. La proportion de malades consultant pour ce motif est estimé à 60%, soit environ 2,4 millions de patients²¹. Parmi ceux-ci, au moment de l'enquête transversale européenne réalisée chez 16 776 hommes et femmes de 40 ans ou plus issus de la population générale en France, Allemagne, Italie, Espagne, Suède et Royaume-Uni, seule donnée pertinente disponible dans la littérature, seulement 27% des patients 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.

Au total, la population cible d'URIVESC est estimée à 640 000 patients.

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

²⁰ 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.

²¹ HAS. Avis de la commission de la Transparence en date du 26/06/2013 pour CERIS, VESICARE, TOVIAZ, DITROPAN.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 18/09/2019 Date d'examen des observations du laboratoire : 23/10/2019	
Parties prenantes	Non	
Expertise externe	Non	
Présentations concernées	<u>URIVESC 60 mg, gélule à libération prolongée</u> <u>B/30 gélules (CIP : 34009 301 519 7 6)</u>	
Demandeur	Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 13/07/2018	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier)	Liste I Médicament d'exception : ☒ Non ☐ Oui	
Classification ATC	2019 G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G04 Médicaments urologiques G04B Autres médicaments urologiques, antispasmodiques inclus G04BD Antispasmodiques urinaires G04BD09 chlorure de trospium	