

Rapport public d'évaluation

(novembre 2004)

INTRODUCTION

Le 16 août 2004, une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée au laboratoire YAMANOUCHI PHARMA po(novembre 2004)ur les spécialités VESICARE 5 mg et 10 mg, comprimé pelliculé,

Vesicare est indiqué comme « Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez des patients souffrant d'hyperactivité vésicale ».

Le principe actif de VESICARE est une nouvelle molécule : le succinate de solifénacine appartenant à la classe des antispasmodiques urinaires.

1. DONNEES PHARMACEUTIQUES

Les données pharmaceutiques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de reproductibilité et de stabilité.

2. DONNEES TOXICOLOGIQUES

l'administration de solifénacine aux souris allaitantes a entraîné une diminution dose-dépendante du taux de survie en post-partum et du poids des petits ainsi qu'un ralentissement du développement staturo-pondéral l'utilisation de la solifénacine doit être évitée pendant l'allaitement.

Les autres données précliniques n'indiquent pas de risque particulier sur la base des études de toxicité (dose unique, doses répétées), de fertilité, du développement embryofœtal, de génotoxicité et de carcinogénicité.

3. DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Des études pharmacologiques réalisées in vitro et in vivo ont montré que la solifénacine était un inhibiteur compétitif des récepteurs muscariniques (cholinergiques) appartenant au sous-type M3 présents notamment au niveau du détrusor (muscle lisse de la vessie). La solifénacine a une activité antagoniste spécifique sur ces récepteurs. Ainsi, la solifénacine limite la contraction du détrusor.

La prise d'aliments ne modifie pas l'absorption de la solifénacine. Ainsi, ce traitement peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas. La demi-vie d'élimination de la solifénacine est de 45 à 68 heures.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Recherche de dose

Le choix de la dose a reposé sur deux études (005 et 006) établies à partir d'un schéma identique : étude multicentrique, en double-insu et en groupes parallèles évaluant, chez des femmes atteintes d'hyperactivité vésicale, l'efficacité et la tolérance pendant 4 semaines de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg et 20 mg de solifénacine une fois par jour versus placebo. L'étude 005 comprenait également un bras toltérodine 2 mg deux fois par jour.

Le critère principal d'efficacité était la réduction du nombre de mictions par 24 heures.

Dans l'étude 005, un effet significatif par rapport au placebo a été trouvé pour les doses de 5, 10 et 20 mg, avec une progression faible de l'effet avec la dose. La relation effet-dose n'a pas été confirmée dans l'étude 006, dans laquelle la dose de 5 mg n'était pas supérieure au placebo.

4.2. Efficacité

L'efficacité du produit a été évaluée à partir de 4 études cliniques : 2 études réalisées aux USA (013 et 014) et 2 études européennes (015 et 018) de 12 semaines chacune.

Une étude à long terme (prolongation des études 015 et 018), incluant plus de 1000 patients, a également été réalisée en ouvert permettant un recul d'exposition à 52 semaines.

Le plan expérimental était quasi similaire pour les 4 études : études randomisées, en double-insu, en groupes parallèles, d'une durée de 12 semaines.

La population incluse dans les études a été considérée comme représentative de la population cible.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la réduction moyenne du nombre de mictions par 24 heures.

Les principaux critères secondaires d'évaluation de l'efficacité étaient : l'effet du traitement sur le nombre d'épisodes de mictions impérieuses par 24 heures, le nombre d'épisodes d'incontinence par 24 heures, le nombre d'épisodes de nycturie par 24 heures, le nombre de protections utilisées par 24 heures, le volume évacué par miction, la qualité de vie évaluée au moyen d'une échelle spécifique et validée de qualité de vie, la KHQ (King's Health Questionnaire*).

Dans les deux études 013 et 014 comparant la dose de 10 mg au placebo, l'efficacité de la solifénacine a été démontrée de manière significative par rapport au placebo sur le critère principal : -1,1 et -1,5 mictions par 24 heures, respectivement. La solifénacine a également été efficace sur tous les autres critères secondaires, exceptée la nycturie.

Dans l'étude 018 comparant les 2 dosages 5 mg et 10 mg au placebo, l'efficacité de la solifénacine a été démontrée de manière significative par rapport au placebo sur le critère principal pour les deux dosages, avec un léger avantage pour la dose de 10 mg : -0,8 miction par 24 heures pour la dose de 5 mg contre -1,2 mictions par 24 heures pour la dose de 10 mg. La diminution du nombre d'épisodes d'impériosité et du nombre d'épisodes d'incontinence était significative par rapport au placebo et similaire pour les deux dosages. Par contre, le nombre d'épisodes de nycturie n'était significativement amélioré que pour la dose de 10 mg. Le nombre de protections utilisées était le même sous placebo et sous traitement.

Dans l'étude 015 comprenant un comparateur, la toltérodine, l'efficacité de la solifénacine a été démontrée de manière significative par rapport au placebo sur le critère principal pour les deux dosages, avec un léger avantage pour la dose de 10 mg : -1,0 miction par 24 heures pour la dose de 5 mg contre -1,4 mictions par 24 heures pour la dose de 10 mg. L'efficacité de la toltérodine a également été démontrée de manière significative par rapport au placebo mais l'effet était plus modeste : -0,7 miction par 24 heures. Cet effet a été retrouvé pour les autres critères, excepté le nombre de mictions nocturnes.

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

4.3. Tolérance

Le profil de sécurité d'emploi de la solifénacine correspond à son profil pharmacodynamique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- bouche sèche avec une fréquence de plus de 10% ;
- constipation, dyspepsie (digestion difficile), douleurs abdominales et vision trouble, avec des fréquences allant de 1% à 10%.

L'incidence de ces effets indésirables est dose-dépendante. Elle est plus importante dans le groupe solifénacine 10 mg.

Au total, 1637 patients ont reçu de la solifénacine pendant 1 an. A long terme, les effets indésirables gastro-intestinaux ont été les plus fréquents (bouche sèche, constipation).

Dans l'étude 015, la sécurité d'emploi de la solifénacine était inférieure à celle de la toltérodine, en particulier pour le dosage à 10 mg. Toutefois, l'incidence des effets indésirables observés avec la toltérodine était faible dans cette étude.

Le profil de sécurité de la solifénacine n'est pas différent selon l'âge (<65 ans, >65 ans).

Bien que les données précliniques ne suggèrent pas d'effet de la solifénacine sur la repolarisation, un allongement non cliniquement significatif du QTc (< 5 ms) a été observé dans plusieurs études. La firme s'est engagée à un suivi de la sécurité à long terme de ce produit après la mise sur le marché, en particulier concernant la traduction clinique d'un éventuel allongement du QT (troubles du rythme, syncope, arrêt cardiaque).

L'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux (bouche sèche, constipation) rapportée pour la solifénacine pourrait être moins importante que celle rapportée pour l'oxybutynine en comprimé (molécule de la même classe pharmacologique également indiquée dans le traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale), sans qu'aucune comparaison directe n'ait été effectuée.

5. RAPPORT BENEFICE/RISQUE

Le rapport bénéfice/risque du produit a été considéré comme positif pour l'indication « Traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et de l'impériosité urinaire pouvant s'observer chez des patients souffrant d'hyperactivité vésicale » sur la base :

- d'une efficacité démontrée pour les deux doses (5 mg et 10 mg) avec un léger avantage pour la dose de 10 mg ;
- d'un profil de sécurité d'emploi acceptable.

Néanmoins, bien que le rapport bénéfice/risque du produit soit positif, l'effet mesuré reste modeste : de l'ordre d'une miction en moins par 24 heures par rapport au placebo.

CONCLUSION

L'effet de la solifénacine sur les symptômes de l'hyperactivité vésicale ne paraît pas différent de l'effet mesuré pour les autres traitements de la classe.

* Kelleber C.J., Cardozo LD, Khullar V., Salvatore S. A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women. Br J Obstet Gynaecol 1997 ; 104 : 1374-9