

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
23 juillet 2014**

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 5 février 2014
a fait l'objet d'une audition le 9 juillet 2014 et d'observations écrites examinées le 23
juillet 2014*

BETMIGA 25 mg, comprimés à libération prolongée

B/30 (CIP : 34 009 273 182-5 2)

BETMIGA 50 mg, comprimés à libération prolongée

B/30 (CIP : 34 009 273 183-1 3)

Laboratoire ASTELLAS PHARMA SAS

DCI	mirabegron
Code ATC (2013)	G04BD12 (antispasmodique urinaire)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV). »

SMR	<p>Faible 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.</p> <p>Ce service médical rendu est provisoire dans l'attente des résultats de l'étude versus solifénacine (VESICARE).</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la faible efficacité observée par rapport au placebo notamment en termes de réduction de mictions quotidiennes, - des limites de l'évaluation (données de qualité de vie exploratoires, absence d'évaluation <i>versus</i> anticholinergique chez des patients naïfs de traitement, absence de comparaison directe <i>versus</i> les alternatives thérapeutiques), - des données disponibles et notamment la comparaison indirecte ne permettant pas de distinguer BETMIGA des anticholinergiques et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport aux autres, <p>aucune conclusion sur l'efficacité comparative ne peut être formulée et le progrès thérapeutique apporté par BETMIGA est difficile à apprécier par rapport aux alternatives médicamenteuses existantes (les anticholinergiques) ayant la même indication.</p> <p>La Commission considère donc que BETMIGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) 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 et ce, notamment dans l'attente des résultats de l'étude versus solifénacine (VESICARE).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La place de BETMIGA dans la stratégie thérapeutique est difficile à préciser au regard des données disponibles et en l'absence d'étude versus anticholinergique. Elle est laissée à l'appréciation des prescripteurs.</p>
Recommandations	<p>La Commission réévaluera ses conclusions à la lumière des données nouvelles notamment comparatives versus les anticholinergiques (une étude est en cours chez les patients pour lesquels un anticholinergique autre que VESICARE aurait été inefficace).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date (procédure centralisée) : 20 décembre 2012
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013	
	G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
	G04	Urologie
	G04B	Urologie
	G04BD	Antispasmodiques urinaires
	G04BD12	mirabegron

02 CONTEXTE

Le mirabegron (BETMIGA) est un agoniste puissant et sélectif des récepteurs β 3-adrénergiques. Il ne s'agit pas d'un anticholinergique.

C'est le premier représentant d'une nouvelle classe pharmacologique dans le traitement de l'incontinence urinaire chez des patients atteints d'hyperactivité vésicale. Alors que la stimulation par les anticholinergiques des récepteurs muscariniques de la vessie facilite la miction, l'activation des récepteurs β adrénergiques facilite le stockage de l'urine dans la vessie en produisant une relaxation du détroiseur au cours de la phase de remplissage de la vessie, augmentant ainsi la capacité de la vessie.

La Commission de la transparence a réévalué le Service Médical Rendu (SMR), l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) et la population cible de l'ensemble des anticholinergiques indiqués dans le traitement de l'incontinence urinaire, à savoir DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ suite à une saisine du CEPS en novembre 2012.

Après analyse de la littérature, avis d'experts et consultation de sociétés savantes, il est apparu à la Commission qu'en termes de SMR, aucune distinction ne pouvait être faite entre les quatre anticholinergiques et ce, malgré une efficacité modeste (réduction de l'ordre d'une miction quotidienne par rapport à un placebo). Ces spécialités restent le traitement médicamenteux de référence de l'incontinence urinaire sans aucune recommandation préférentielle pour l'une d'entre elles.

Dans ses avis du 26 juin 2013 les conclusions de la CT ont été les suivantes :

- le service médical rendu par les spécialités DITROPAN, CERIS, VESICARE et TOVIAZ **reste modéré** dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire par impériosité et/ou de la pollakiurie et/ou de l'impériosité urinaire chez les patients adultes avec hyperactivité vésicale.

Néanmoins, le rapport efficacité/effets indésirables de DITROPAN (qualifié de faible) est distinct de celui des trois autres anticholinergiques (qualifié de moyen) car l'oxybutynine, administrée à de fortes doses supérieures à 10 mg/jour, notamment chez le sujet âgé, est associée à un profil de tolérance moins favorable.

- les spécialités CERIS, VESICARE et TOVIAZ apportent une amélioration du service médical rendu mineure (**ASMR IV**), **en termes de tolérance par rapport à DITROPAN**, 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 compte tenu de l'efficacité comparable entre les quatre anticholinergiques, d'un 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, de l'absence de donnée permettant de distinguer CERIS, VESICARE et TOVIAZ en termes de performance clinique, du profil de tolérance médiocre de DITROPAN notamment chez le sujet âgé ce qui soulève des préoccupations.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV). »

04 POSOLOGIE

« Adultes (y compris les patients âgés)

La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour à prendre pendant ou en dehors des repas.

Populations particulières

Insuffisance rénale et hépatique (IR et IH)

Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m² ou chez les patients sous hémodialyse) ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces populations de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Le tableau suivant fournit la dose journalière recommandée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en l'absence ou en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2 du RCP).

		Absence d'association à des Inhibiteurs puissants du CYP3A ⁽³⁾	Association à des Inhibiteurs puissants du CYP3A ⁽³⁾
Insuffisance rénale ⁽¹⁾	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	50 mg	25 mg
	Sévère	25 mg	Non recommandé
Insuffisance hépatique ⁽²⁾	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	25 mg	Non recommandé

⁽¹⁾ Légère : débit de filtration glomérulaire (DFG) de 60 à 89 mL/min/1,73 m² ; Modérée : DFG de 30 à 59 mL/min/1,73 m² ; Sévère : DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m²

⁽²⁾ Légère : classe A de Child-Pugh ; Modérée : classe B de Child-Pugh.

⁽³⁾ Inhibiteurs puissants du CYP3A : itraconazole, ketoconazole, ritonavir, clarithromycine

Sexe

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Le comprimé doit être pris une fois par jour avec une boisson ; les comprimés doivent être avalés entiers et ne pas être croqués, fractionnés ou écrasés. »

05 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

« Hypertension artérielle

Betmiga n'a pas été évalué chez les patients présentant une hypertension artérielle sévère non équilibrée (pression artérielle systolique \geq 180 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique \geq 110 mm Hg) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients atteints d'hypertension artérielle de stade 2 (pression artérielle systolique \geq 160 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique \geq 100 mm Hg).

Patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis

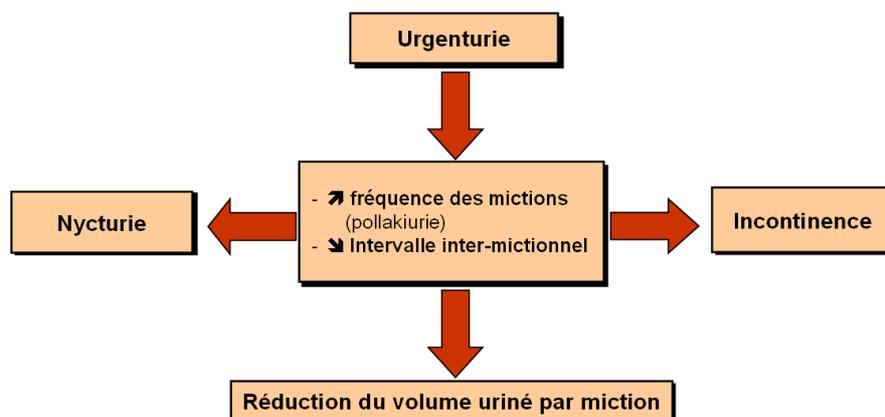
Betmiga, à des doses thérapeutiques, n'a pas démontré d'allongement significatif du QT dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1 du RCP). Cependant, comme les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, n'étaient pas inclus dans ces études cliniques, les effets du mirabegron chez ces patients ne sont pas connus. La prudence est recommandée lorsque mirabegron est administré chez ces patients. »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'hyperactivité vésicale est un syndrome clinique caractérisé par un besoin irrésistible d'uriner (urgenterie) avec ou sans incontinence, le plus souvent associé à une pollakiurie 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 associés (Figure 1) :

Figure 1 : Représentation schématique du syndrome d'hyperactivité vésicale (Chapple 2005)



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'enfance.

Plusieurs moyens thérapeutiques sont disponibles pour traiter l'incontinence urinaire par impériosité^{1,2}.

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

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 pénis...) peuvent également être envisagés comme alternatives aux traitements médicamenteux de l'incontinence urinaire.

Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut également être proposé en première intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation (grade B). Dans une méta-analyse³ récente, une amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire était observée quand les anticholinergiques étaient associés à une rééducation, par rapport à la rééducation seule (RR d'amélioration symptomatique=0,55 IC95% [0,32 ; 0,93]).

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 anti-cholinestérasiques déjà en cours.

L'oxybutynine ou la toltérodine ou le chlorure de trospium sont recommandés (grade B). Ils ont montré une efficacité modérée, mais significativement supérieure à un placebo pour faire disparaître ou soulager l'incontinence urinaire par impériosité (diminution moyenne d'environ 1 épisode d'incontinence urinaire par période de 48 heures). Il est probable que la toltérodine et le chlorure de trospium sont mieux tolérés que l'oxybutynine mais cette probabilité n'est pas étayée par des données suffisamment robustes sur le plan méthodologique.

Compte tenu du risque de rétention vésicale associé aux anticholinergiques (oxybutine, toltérodine et chlorure de trospium), il est recommandé de surveiller la survenue d'un globe vésical, surtout chez les patients âgés fragilisés. Si un traitement par anticholinergique est envisagé, les patients doivent être prévenus des effets secondaires (sécheresse buccale, constipation, troubles cognitifs), du délai de survenue de l'efficacité maximale (qui peut aller jusqu'à 5 à 8 semaines) et de la nécessité de consulter en l'absence d'efficacité après ce délai (surtout s'il s'agit d'un traitement anticholinergique « d'épreuve » prescrit sans bilan urodynamique préalable) ou en cas d'infection urinaire ou de difficultés à uriner.

Ces recommandations antérieures aux AMM de TOVIAZ (fésotérodine) et VESICARE (solifénacine) ne citent donc pas la fésotérodine et la solifénacine comme traitement de l'hyperactivité vésicale.

¹ Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale. Services des recommandations professionnelles Mai 2003 ; 136 p.

² Pr François Haab (Université Paris VI, Hôpital Tenon, Paris). Rapport sur le thème de l'incontinence urinaire remis à Mr Philippe Bas (Ministère de la Santé et des Solidarités). Avril 2007

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

La Commission a considéré 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.

Les dernières recommandations canadiennes⁴ et US⁵ étayent les données des recommandations précédentes : tous les anticholinergiques ont une efficacité similaire et l'oxybutynine à libération immédiate génère plus d'effets indésirables que les autres anticholinergiques.

Selon les auteurs d'une méta-analyse⁶ récente, le principal inconvénient des anticholinergiques est leur profil de tolérance, la sécheresse buccale étant l'effet le plus souvent observé (environ chez 30% des patients sous anticholinergiques). Les anticholinergiques les plus récents (trospium, solifénacine, fésotérodine) ont moins d'effets indésirables en comparaison des anciens (c'est-à-dire l'oxybutynine).

A travers le monde, il existe 9 anticholinergiques (sous forme à libération immédiate ou prolongée, administrés par voie orale ou transdermique), mais seuls 3 à libération immédiate et 1 à libération prolongée sont disponibles et remboursés en France.

D'après les auteurs d'une méta-analyse⁷, les formulations à libération prolongée devraient être préférées aux formulations à libération immédiate compte tenu de leur meilleur profil de tolérance (réduction des effets indésirables).

D'après les dernières recommandations de l'association européenne d'urologie⁸, il n'y a pas de données prouvant qu'un anticholinergique est supérieur à un autre en termes d'amélioration des symptômes de l'incontinence urinaire, de la qualité de vie ou à une thérapie comportementale mais l'association thérapie/anticholinergique peut être bénéfique. Selon ces recommandations, le mirabegron (grade B) est une alternative aux anticholinergiques (grade A). Sa tolérance à long terme n'est pas connue.

⁴ Traitements visant la vessie hyperactive : accent sur la pharmacothérapie. Directive clinique de la société des obstétriciens et gynécologiques du Canada. J Obstet Gynaecol Can 2012 ;34 :S1-S12

⁵ E.A. Gormley et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: American Urological Association Guideline. 2012

⁶ C. Roxburgh et al. Anticholinergic drugs versus other medications for overactive bladder syndrome in adults. Cochrane Review 2009.

⁷ Novara G, Galfano A, Secco S et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with antimuscarinic drugs for overactive bladder. Eur Urol. 2008; 54:740-63. Epub 2008 Jul 9.

⁸ M.G. Lucas et al. Guidelines on urinary incontinence. European Association of Urology 2014.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents du médicament évalué concernent les médicaments disponibles au même stade de la stratégie thérapeutique et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

07.1 Médicaments

DCI	CPT* identique	Nom (Laboratoire)	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
oxybutynine	Non	DITROPAN (Sanofi Aventis)	26 juin 2013 (réévaluation du SMR et de l'ASMR)	modéré	La CT ne peut se prononcer	Oui
trospium	Non	CERIS (Rottapharm)			ASMR IV en termes de tolérance par rapport à DITROPAN	Oui
solifénacine	Non	VESICARE (Astellas)			Oui	
fésotérodine	Non	TOVIAZ (Pfizer)			Non encore inscrit	
toltérodine	Non	DETRUSITOL (Pfizer)	-	-	-	Non (commercialisé en non remboursé)

*classe pharmaco-thérapeutique

07.2 Autres technologies de santé

Les autres technologies de santé sont représentées par :

- les traitements comportementaux (adaptation des apports liquidiens, reprogrammation mictionnelle, tenue d'un calendrier mictionnel)
- la rééducation périnéo-sphinctérienne
- la chirurgie (neuromodulation des racines sacrées en cas de résistance au traitement médicamenteux)
- les traitements palliatifs (protections, poches collectrices...).

► Conclusion

Tous les comparateurs cités sont cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT A L'INTERNATIONAL

BETMIGA a obtenu une AMM dans l'ensemble des pays de l'Union Européenne, aux USA (le 28 juin 2012) et au Japon (le 1^{er} juillet 2011).

Actuellement, la prise en charge de BETMIGA par les systèmes d'assurance maladie est assurée au Royaume-Uni (le NICE a recommandé BETMIGA comme une alternative dans le traitement des symptômes de l'hyperactivité vésicale, uniquement chez les patients pour lesquels les anticholinergiques sont contre-indiqués, inefficaces ou mal tolérés), en Ecosse et en Suède (uniquement chez les patients intolérants aux anticholinergiques, en tant qu'alternative thérapeutique avec un profil de tolérance différent des anticholinergiques).

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

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

- 3 études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chacune d'une durée de 12 semaines (SCORPIO, ARIES, CAPRICORN). Ces trois études ont fait l'objet d'une analyse groupée prévue a priori⁹.
- Les données de 2 études réalisées au Japon : étude 048 (non retenue car elle pose un problème de transposabilité des données) et étude 051 ouverte à long terme (non retenue par la Commission car elle n'est pas comparative et pose un problème de transposabilité)
- les résultats d'une étude ouverte de tolérance à long terme (TAURUS)¹⁰
- les résultats d'une comparaison indirecte (approche mixte, Mixed Treatment Comparison, MTC).

Les 3 études pivots ont évalué l'efficacité et la tolérance de différentes posologies du mirabegron (25 mg, 50 mg et 100 mg) en comparaison à un placebo.

La posologie recommandée par le RCP du mirabegron est de 50 mg une fois/jour.

La posologie de 25 mg est utilisée :

- en cas d'IR légère à modérée si association à des inhibiteurs puissants du CYP3A
- en cas d'IR sévère si absence d'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A
- en cas d'IH légère si association à des inhibiteurs puissants du CYP3A
- en cas d'IR modérée si absence d'association à des inhibiteurs puissants du CYP3A.

Les patients inclus dans les études n'étant ni insuffisants hépatiques, ni insuffisants rénaux, seuls les résultats correspondant à la posologie du RCP (50 mg) seront présentés.

⁹ Nitti V, Khullar V, van Kerrebroeck P, Herschorn S, Cambronero J, Angulo JC, Blauwet M, Dorrepaal C, Siddiqui E, Martin NE, Mirabegron for the treatment of overactive bladder : a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies, *Int J Clin Pract* 2013;67:619-32

¹⁰ Chapple C, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β 3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. *Eur Urol* 2013; 63: 296-305

09.1 Efficacité

	Etude SCORPIO (046) ¹¹	Etude ARIES (047) ¹²	Etude CAPRICORN (074) ¹³
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité et la tolérance du mirabegron (aux doses de 50 mg et 100 mg) comparées à celles d'un placebo chez des patients ayant des symptômes d'hyperactivité vésicale		
Méthode	Etudes de phase III randomisées 1 :1 :1 :1 dans l'étude SCORPIO, 1 :1 :1 dans les études ARIES et CAPRICORN, en double aveugle, versus placebo. L'étude SCORPIO a comporté un groupe contrôle actif (toltérodine LP).		
Durée de l'étude	12 semaines		
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> – Age ≥ 18 ans – Symptômes d'hyperactivité vésicale depuis au moins 3 mois – Patients avec une fréquence de mictions ≥ 8 fois/24h et au moins 3 épisodes d'urgenterie/24 h (de grade 3 ou 4 selon l'échelle PPIUS¹⁴) avec ou sans incontinence pendant les 3 jours précédant l'inclusion – Traitements associés autorisés : alpha-bloquants, inhibiteurs de la 5-alpha réductase, inducteurs du CYP3A4 et diurétiques de l'anse si non débutés, modifiés ou arrêtés pendant les 30 jours précédant l'essai ; programmes de rééducation comportementale ou exercices du plancher pelvien autorisés si débutés plus de 30 jours avant début de l'essai 		
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> – mirabegron 50 mg – mirabegron 100 mg – toltérodine LP 4 mg – placebo 	<ul style="list-style-type: none"> – mirabegron 50 mg – mirabegron 100 mg – placebo 	<ul style="list-style-type: none"> – mirabegron 25 mg – mirabegron 50 mg – placebo
Population d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> – Population FAS : tous les patients ayant pris au moins une dose de traitement et ayant au moins une mesure des paramètres urinaires à l'inclusion et une en post-inclusion – Population FAS-I : sous-groupe de patients de la population FAS et ayant déclaré au moins un épisode d'incontinence à l'inclusion – Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement 		
Critère principal de jugement	<p><u>Co-critère principal de jugement¹⁵ :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – variation du nombre d'épisodes d'incontinence/24h à 12 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale (dans la population de patients incontinents à l'inclusion FAS-I) – variation du nombre de mictions/24 h à 12 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale (dans la population totale FAS) 		

¹¹ Khullar V, Amarenco G, Angulo JC, Cambronero J, Høye K, Milsom I et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron, a b3-Adrenoceptor Agonist, in Patients with Overactive Bladder: Results from a Randomised European–Australian Phase 3 Trial. *Eur Urol* 2013; 63 : 283-95

¹² Nitti VW, Auerbach S, Martin N, Calhoun A, Lee M, Herschorn S. Results of a randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder. *J Urol*. 2013; 189:1388-95.

¹³ Herschorn S, Barkin J, Castro-Diaz D, Frankel JM, Espuna-Pons M, Gousse AE, Stölzel M, Martin N, Gunther A, Van Kerrebroeck P, A phase III, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of the β 3-adrenoceptor agonist, mirabegron, in patients with symptoms of overactive bladder. *Urology early* (2013): <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2013.02.077>

¹⁴ Notte SM, Marshall TS, Lee M, Hakimi Z, Odeyemi I, Chen WH, Revicki DA. Content validity and test-retest reliability of patient perception of intensity of urgency scale (PPIUS) for overactive bladder. *Urology* 2012; 12: 26.

Pour distinguer le besoin physiologique/normal du symptôme d'urgenterie, l'évaluation de l'intensité des épisodes d'urgenterie (impériosité urinaire) a été réalisée en utilisant l'échelle PPIUS cotée de 0 à 4, l'urgenterie se définit par tout besoin d'uriner de grade 3 ou 4.

¹⁵ L'évaluation des différents paramètres d'efficacité a été réalisée à partir des données collectées par le patient lui-même sur un calendrier mictionnel devant être rempli durant les 3 jours consécutifs précédant chaque consultation prévue dans l'étude.

<p>Critères secondaires de jugement</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Variation du volume uriné par miction à 12 semaines par rapport à l'inclusion - Variation du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire/24h à la 4^{ème} semaine de traitement par rapport à l'inclusion - Variation du nombre de mictions/24h à la 4^{ème} semaine par rapport à l'inclusion <p><i>Ces 3 critères ont fait l'objet d'une analyse hiérarchisée prenant en compte la multiplicité des tests et ainsi le risque d'inflation du risque alpha. Ils peuvent être retenus par la Commission.</i></p> <p>Les critères suivants ont été analysés de manière exploratoire, ils ne seront pas décrits.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variation à la semaine 8 et 12 par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire/24 h, du nombre de mictions/24h - Variation aux semaines 4, 8 et 12 par rapport à l'inclusion du volume uriné par miction. - Variation aux semaines 4, 8 et 12 par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'urgenterie (de grade 3 ou 4), du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par impériosité, de l'intensité des épisodes d'urgenterie, du nombre d'épisodes de nycturie et du nombre de protections/24h - Pourcentage de répondeurs basé sur les épisodes d'incontinence à la semaine 4, 8 et 12 (diminution $\geq 50\%$ du nombre d'épisodes d'incontinence/24h par rapport à l'inclusion) et pourcentage de répondeurs à la visite finale (absence d'épisodes d'incontinence) - Satisfaction vis-à-vis du traitement selon une échelle EVA - Evaluation de la qualité de vie à l'aide de 2 questionnaires : Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q¹⁶), Patient perception of Bladder Condition (PPBC¹⁷)
<p>Calcul du nombre de sujets nécessaires</p>	<p>Il était basé sur les deux co-critères principaux de jugement, avec des hypothèses voisines dans les 3 études :</p> <ul style="list-style-type: none"> - mise en évidence d'une diminution de 0,7 (écart-type=2,7) pour le nombre moyen de mictions/24h dans chaque groupe de traitement par mirabegron par rapport au placebo avec une puissance de 90% - pour l'analyse du nombre moyen d'épisodes d'incontinence/24h : sur la base d'un pourcentage de patients incontinents à l'inclusion de 65% dans les études SCORPIO et ARIES, de 60% dans l'étude CAPRICORN et une probabilité de 60,8% qu'un patient réponde mieux sous mirabegron que sous placebo dans les études SCORPIO et ARIES avec une puissance de 97%.

¹⁶ Coyne KS, Matza LS, Thompson C, Jumadilova Z, Bavendam T. The responsiveness of the OAB-q among OAB patient subgroups. *Neurourol Urodyn.* 2007;26:196-203.

L'échelle OAB-q a été développée afin d'évaluer l'impact de l'hyperactivité vésicale sur la qualité de vie des patients. Cette échelle comporte 33 items, 8 évaluant la gêne occasionnée, et 25 évaluant la qualité de vie. Ces 25 items sont regroupés en 4 sous-échelles: inquiétude, "coping", interaction sociale, sommeil.

¹⁷ Coyne KS, Matza LS, Kopp E, Abrams P. The validation of the patient perception of bladder condition (PPBC): a single-item global measure for patients with overactive bladder. *European Urology* 2006; 49: 1079-86.

L'échelle PPBC consiste en une auto-évaluation globale en 6 points par le patient, concernant les problèmes liés à la vessie.

Analyse statistique

Les critères principaux de jugement et les 3 critères secondaires décrits ci-dessus ont été testés selon une procédure séquentielle hiérarchique (afin de se prémunir du risque d'inflation du risque alpha compte tenu de la multiplicité des tests), dans l'ordre suivant :

1. épisodes d'incontinence urinaire/24h (co-critère principal)
2. nombre de mictions/24h (co-critère principal)
3. volume uriné par miction (critère secondaire)
4. épisodes d'incontinence à la 4^{ème} semaine (critère secondaire)
5. nombre de mictions à la 4^{ème} semaine (critère secondaire).

Pour chaque critère, la différence entre le mirabegron et le placebo devait être statistiquement significative avant de passer à l'analyse du critère suivant.

Cette procédure d'ajustement n'a pas été utilisée pour les autres critères secondaires. Dans l'étude SCORPIO, la comparaison entre mirabegron et toltérodine n'étaient pas prévues au protocole.

Des analyses en sous-groupes (notamment chez les patients âgés de 65 ans et plus) étaient prévues au protocole de l'analyse groupée des 3 études pivots. Ces analyses ne peuvent être prises en compte par la Commission compte tenu de l'absence de méthode mise en œuvre pour contrôler le risque d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples.

Caractéristiques des patients inclus :

Dans toutes les études, les caractéristiques des patients inclus dans les différents groupes de traitement étaient comparables.

Les patients étaient âgés en moyenne de 58 à 60 ans dans les trois études et dans tous les groupes de traitement. Il s'agissait le plus souvent de femmes (près de 70%), et la plupart des patients avaient déjà reçu un traitement pour leur hyperactivité vésicale (52 à 53% selon les groupes). Ce traitement avait été arrêté le plus souvent pour inefficacité (66-67%). Le nombre initial d'épisodes d'incontinence par 24h dans la population FAS-I était compris entre 2,4 à 3 selon les études et les groupes traités, et le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie/24h entre 2,2 et 2,5. Le nombre moyen de mictions/24h était voisin de 12, et le nombre d'épisodes d'urgenturie compris entre 5,4 à 5,9 selon les études et les groupes de traitement (*cf tableaux 1 et 2*).

Tableau 1 : principales caractéristiques des patients inclus (population FAS)

Études	SCORPIO			ARIES		CAPRICORN		Analyse groupée	
Groupe de traitement	Mirabegron 50 mg N=473	Toltérodine LP 4 mg N=475	Placebo N=480	Mirabegron 50 mg N=425	Placebo N=433	Mirabegron 50 mg N=426	Placebo N=415	Mirabegron 50 mg N=1324	Placebo N=1328
Age moyen (ans) (ET écart-type)	59,2 (12,1)	59,1 (12,7)	59,3 (12,1)	59,6 (13,3)	60,1 (13,7)	60,4 (12,3)	58,2 (13,8)	59,7 (12,6)	59,2 (13,2)
≥ 65 ans	171 (36,2%)	184 (38,7%)	178 (37,1%)	164 (38,6%)	172 (39,7%)	164 (38,5%)	154 (37,1%)	499 (37,7%)	504 (38,0%)
≥ 75 ans	43 (9,1%)	33 (6,9%)	43 (9,0%)	58 (13,6%)	67 (15,5%)	48 (11,3%)	44 (10,6%)	149 (11,3%)	154 (11,6%)
Traitement antérieur de l'HAV	240 (50,7%)	231 (48,6%)	238 (49,6%)	242 (56,9%)	249 (57,5%)	206 (48,4%)	217 (52,3%)	688 (52,0)	704 (53,0)
Arrêt du traitement antérieur pour :									
Efficacité insuffisante	160 (66,7%)	155 (67,1%)	159 (66,8%)	161 (66,5%)	166 (66,7%)	143 (69,4%)	141 (65,0%)	46 (67,4)	466 (66,2)
Mauvaise tolérance	65 (27,1%)	56 (24,2%)	68 (28,6%)	49 (20,2%)	60 (24,1%)	59 (28,6%)	57 (26,3%)	173 (25,1)	185 (26,3)

Tableau 2 : Caractéristiques de l'hyperactivité vésicale (populations FAS et FAS-I)

Etudes	SCORPIO			ARIES		CAPRICORN		Analyse groupée	
Groupes de traitement	Mirabegron 50 mg	Toltérodine LP 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo
Population FAS-I, N	293	300	291	312	325	257	262	862	878
Nombre d'épisodes d'incontinence/24h	2,83 (2,83)	2,63 (2,56)	2,67 (2,40)	2,77 (2,65)	3,03 (3,08)	2,51 (2,35)	2,43 (2,35)	2,7 (2,63)	2,7 (2,7)
Nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenterie/24h	2,46 (2,60)	2,28 (2,28)	2,36 (2,18)	2,30 (2,36)	2,51 (2,46)	2,27 (2,22)	2,19 (2,20)	2,42 (0,08)	2,42 (0,08)
Population FAS, N	473	475	480	425	433	426	415	1324	1328
Nombre de mictions/24h	11,65 (2,97)	11,55 (2,78)	11,71 (3,14)	11,80 (3,46)	11,51 (3,27)	11,66 (3,22)	11,48 (2,90)	11,7 (3,21)	11,6 (3,11)
Nombre d'épisodes d'urgenterie/24h	5,69 (3,65)	5,77 (3,45)	5,76 (4,00)	5,88 (3,84)	5,61 (3,24)	5,80 (3,57)	5,40 (3,31)	5,8 (0,10)	5,61 (0,10)
Nombre d'épisodes de nycturie/24h	1,87 (1,29)	1,95 (1,41)	1,98 (1,41)	1,90 (1,61)	1,93 (1,63)	2,03 (1,54)	1,78 (1,27)	2,22* (0,04)	2,18** (0,04)

* nombre de patients = 1 148 ; ** nombre de patients = 1 156

Résultat d'efficacité sur le critère principal :

Une diminution statistiquement significative par rapport au placebo du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire et du nombre de mictions par 24h a été observée dans les groupes mirabegron 50 mg de chacune des trois études et dans l'analyse groupée.

Aucune différence n'a été observée dans l'étude SCORPIO entre les groupes toltérodine LP 4 mg et placebo (cf tableau 3).

Tableau 3 : résultat sur le co-critère principal de jugement : diminution à la visite finale par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'incontinence/24h (population FAS-I) et du nombre de mictions par 24h (population FAS)

Etudes	SCORPIO			ARIES		CAPRICORN		Analyse groupée	
	Mirabegron 50 mg	Toltérodine LP 4 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo	Mirabegron 50 mg	Placebo
Nombre d'épisodes d'incontinence/24h									
Population FAS-I, N	293	300	291	312	325	257	262	862	878
Valeur à l'inclusion	2,83 (0,16)	2,63 (0,15)	2,67 (0,14)	2,77 (0,15)	3,03 (0,17)	2,51 (0,15)	2,43 (0,14)	2,71 (0,09)	2,73 (0,09)
Visite finale	1,22 (0,13)	1,42 (0,14)	1,54 (0,14)	1,33 (0,13)	1,81 (0,15)	1,13 (0,13)	1,54 (0,15)	1,23 (0,08)	1,64 (0,09)
variation (moyenne ajustée)	-1,57 (0,11)	-1,27 (0,11)	-1,17 (0,11)	-1,47 (0,11)	-1,13 (0,11)	-1,38 (0,12)	-0,96 (0,12)	-1,49 (0,07)	-1,10 (0,07)
Différence vs placebo (moyenne ajustée, IC95%)	-0,41 [-0,72 ; -0,09]	-0,10 [-0,42 ; 0,21]		-0,34 [-0,66 ; -0,03]		-0,42 [-0,76 ; -0,08]		-0,40 [-0,58 ; -0,21]	
p	0,003	NS		0,03		0,001		<0,001	
Nombre de mictions/24h									
Population FAS	473	475	480	425	433	426	415	1324	1328
Valeur à l'inclusion	11,65 (0,14)	11,55 (0,13)	11,71 (0,14)	11,80 (0,17)	11,51 (0,16)	11,66 (0,16)	11,48 (0,14)	11,70 (0,09)	11,58 (0,08)
Visite finale	9,70 (0,14)	9,97 (0,16)	10,35 (0,14)	10,09 (0,17)	10,51 (0,16)	10,04 (0,17)	10,33 (0,17)	9,93 (0,09)	10,39 (0,09)
variation (moyenne ajustée)	-1,93 (0,11)	-1,59 (0,11)	-1,34 (0,11)	-1,66 (0,13)	-1,05 (0,13)	-1,60 (0,125)	-1,18 (0,12)	-1,75 (0,07)	-1,20 (0,071)
Différence vs placebo (moyenne ajustée, IC95%)	-0,60 (0,16) [-0,90 ; -0,29]	-0,25 (0,16) [-0,55 ; 0,06]		-0,61 (0,19) [-0,98 ; -0,24]		-0,42 (0,17) [-0,76 ; -0,08]		-0,55 (0,10) [-0,75 ; -0,36]	
p	<0,001	NS		0,001		0,015		<0,001	

Critères secondaires :

Etude SCORPIO :

Variation à la visite finale par rapport à l'inclusion du volume uriné par miction			
Population FAS			
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=472	Toltérodine LP 4mg N=475	Placebo N=480
Variation/inclusion (moyenne ajustée)	24,2 (2,01)	25,0 (2,00)	12,3 (1,99)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	11,9 (2,83) [6,3 ; 17,4]	12,6 (2,83) [7,1 ; 18,2]	
Valeurs p	<0,001	<0,001	
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'incontinence/24h			
Population FAS-I			
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=293	Toltérodine LP 4mg N=299	Placebo N=291
Variation/ inclusion (moyenne ajustée)	-1,04 (0,118)	-1,00 (0,117)	-0,65 (0,118)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	-0,39 (0,167) [-0,71 ; -0,06]	-0,35 (0,166) [-0,68 ; -0,03]	
Valeurs p	0,002	0,019	
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion du nombre de mictions/24h			
Population FAS			
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=471	Toltérodine LP 4mg N=474	Placebo N=480
Variation/ inclusion (moyenne ajustée)	-1,16 (0,097)	-1,10 (0,096)	-0,77 (0,096)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	-0,40 (0,136) [-0,66 ; -0,13]	-0,33 (0,136) [-0,60 ; -0,06]	
Valeurs p	0,004	0,016	

Etude ARIES :

Variation à la visite finale par rapport à l'inclusion du volume uriné par miction		
Population FAS		
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=425	Placebo N=433
Variation /inclusion (moyenne ajustée)	18,2 (2,44)	7,0 (2,41)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	11,1 (3,43) [4,4 ; 17,9]	
Valeur p	0,001	
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'incontinence/24h Population FAS-I		
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=3129	Placebo N=325
Variation /inclusion (moyenne ajustée)	-1,20 (0,119)	-0,72 (0,116)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	-0,48 (0,166) [-0,80 ; -0,15]	
Valeur p	0,003	
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion du nombre de mictions/24h Population FAS		
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=425	Placebo N=433
Variation /inclusion (moyenne ajustée)	-1,19 (0,129)	-0,77 (0,127)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	-0,42 (0,182) [-0,77 ; -0,06]	
Valeur p	0,022	

Etude CAPRICORN :

Variation à la visite finale par rapport à l'inclusion du volume uriné par miction		
Population FAS		
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=426	Placebo N=415
Variation /inclusion (moyenne ajustée)	20,7 (2,20)	8,3 (2,23)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	12,4 (3,13) (6,3 ; 18,6)	
Valeur p	<0,001	
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion du nombre d'épisodes d'incontinence/24h		
Population FAS-I		
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=255	Placebo N=262
Variation /inclusion (moyenne ajustée)	-1,13 (0,122)	-0,62 (0,120)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	-0,51 (0,171) (-0,85 ; -0,17)	
Valeur p	<0,001	
Variation à la semaine 4 par rapport à l'inclusion du nombre de mictions/24h		
Population FAS		
Groupes de traitement	Mirabegron 50mg N=424	Placebo N=415
Variation /inclusion (moyenne ajustée)	-1,14 (0,122)	-0,78 (0,124)
Différence moyenne versus placebo IC 95%	-0,37 (0,174) (-0,71 ; -0,03)	
Valeur p	0,035	

Une augmentation statistiquement significative du volume uriné par miction après 12 semaines de traitement et une diminution statistiquement significative du nombre d'épisodes d'incontinence urinaire/24h et du nombre de mictions/24 h après 4 semaines de traitement ont été observées par rapport à l'inclusion dans chacune des 3 études dans les groupes de traitement par mirabegron 50 mg par rapport à un placebo.

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Données issues des études

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec le mirabegron à la posologie de 50 mg/j (rapportés par plus de 3% des patients dans l'analyse groupée) ont été : hypertension¹⁸ (7,5% des patients, 103/1 375), rhinopharyngite (3,9% des patients, 54/1 375) et infection urinaire (2,9% des patients, 40/1 375). Une hypertension a concerné 7,6% des patients sous placebo (105/1 380), une rhinopharyngite 2,5% des patients (35/1 380) et une infection urinaire 1,8% des patients (25/1 380).

Les arrêts de traitement ont varié de 9 à 15% selon les études et les groupes de traitement. Ils ont concerné au total (résultat de l'analyse groupée) 12,1% des patients traités par mirabegron 50 mg (166/1 375) et 12,7% des patients sous placebo (175/1 380). Chez environ 4% des patients dans chaque groupe, ils étaient dus à un événement indésirable.

¹⁸ Événement défini a priori dans tous les protocoles de phase III, correspondant à tout patient répondant à ≥ 1 des critères suivants : pression Artérielle Systolique (PAS) moyenne ≥ 140 mm Hg et/ou Pression Artérielle Diastolique (PAD) moyenne ≥ 90 mm Hg lors de 2 évaluations successives sous traitement chez un patient non hypertendu au Baseline, ou augmentation de la PAS moyenne ≥ 20 mm Hg et/ou augmentation de la PAD moyenne ≥ 10 mm lors de 2 évaluations successives sous traitement chez un patient hypertendu au Baseline, ou initiation ou augmentation de posologie d'un traitement anti-hypertenseur en cours d'étude, ou décision de l'investigateur sur la base de l'examen clinique.

Les événements indésirables les plus fréquents, liés au traitement et ayant entraîné l'arrêt du traitement, ont été : des céphalées (mirabegron : 5/2736 (0,2%) ; placebo : 4/1380 (0,3%) ; toltérodine : 2/495 (0,4%) et une hypertension (mirabegron : 5/2736 (0,2%) ; placebo : 2/1380 (0,1%) ; toltérodine : 1/495 (0,2%).

Les fréquences des événements indésirables totaux, liés au traitement, ayant entraîné l'arrêt du traitement, graves ont été comparables pour les 3 doses de mirabegron (pas d'effet dose-dépendant).

La plupart des événements indésirables ont été d'intensité légère à modérée.

L'étude TAURUS^{19,20} randomisée 1 :1 :1, en double aveugle, versus toltérodine LP 4 mg, a évalué la tolérance à long terme (à 52 semaines) du mirabegron (administré à la posologie de 50 mg/j et 100 mg/j) chez 2 444 patients (820 dans le groupe mirabegron 50 mg, 820 dans le groupe mirabegron 100 mg, 812 dans le groupe toltérodine inclus selon les mêmes critères que les 3 études pivot).

Des événements indésirables ont été observés chez 59,7% des patients sous mirabegron 50 mg (485/812), 62,6% sous toltérodine LP 4 mg (508/812). Ils ont entraîné un arrêt du traitement chez 5,9% des patients sous mirabegron et 5,7% des patients sous toltérodine.

Ces événements les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$ des patients) ont été :

- hypertension artérielle (6% des patients sous mirabegron versus 5% sous toltérodine),
- sécheresse buccale (2% des patients sous mirabegron versus 8% sous toltérodine),
- constipation (2% des patients sous mirabegron versus 2% sous toltérodine),
- céphalées (2% des patients sous mirabegron versus 2% sous toltérodine).

Ils ont été d'intensité légère à modérée.

Ces événements ont été liés au traitement pour 26,2% des patients sous mirabegron 50 mg et 27,6% des patients sous toltérodine. Ils ont entraîné un arrêt du traitement chez 4,3% des patients sous mirabegron et 3,8% des patients sous toltérodine.

9.2.2 Données issues du RCP

« La tolérance du mirabegron a été évaluée chez 8 433 patients avec une hyperactivité vésicale (HAV), dont 5 648 patients ayant reçu au moins une dose de mirabegron dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu le mirabegron pendant au moins un an. Dans les 3 études de phase III en double aveugle contrôlées versus placebo d'une durée de 12 semaines, 88% des patients ont terminé le traitement par le mirabegron et 4% des patients l'ont arrêté en raison d'événements indésirables. La sévérité de la plupart des effets indésirables est légère à modérée.

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par le mirabegron 50 mg au cours des 3 études de phase III en double aveugle contrôlées versus placebo de 12 semaines sont une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2% chez les patients recevant le mirabegron 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1% des patients traités par le mirabegron 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9% chez les patients recevant le mirabegron 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par le mirabegron 50 mg. Les effets indésirables graves incluaient une fibrillation auriculaire (0,2%).

Le type et la sévérité des effets indésirables observés pendant l'étude contrôlée versus comparateur actif (antimuscarinique) d'une durée d'un an (étude à long terme) ont été similaires à ceux observés dans les trois études de phase III en double aveugle versus placebo de 12 semaines. »

¹⁹ Chapple C, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, Dorrepaal C, Martin N. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β -3-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol 2013; 63: 296-305

²⁰ A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Active Controlled, Multi center Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of the Beta-3 Agonist Mirabegron (YM178) 50 mg qd and 100 mg qd in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. Clinical Study Report. 8 décembre 2010

9.2.3 Le Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR prévoit :

- le suivi des risques importants identifiés suivants : augmentation de la fréquence cardiaque, tachycardie et réactions d'hypersensibilité
- le suivi des risques importants potentiels suivants : allongement de l'intervalle QT, augmentation de la pression artérielle, infection urinaire, rétention urinaire, toxicité embryofœtale et administration associée avec les médicaments à marge thérapeutique étroite ou dont les doses sont individuellement titrées et qui sont métabolisés par le CYP2D6
- la mise en place d'une étude de cohorte réalisée chez des patients âgés de plus de 65 ans, à haut risque cardiovasculaire, avec hyperactivité vésicale et traités par anticholinergiques ou mirabegron.

09.3 Autre donnée : comparaison indirecte (MTC)

En l'absence de données de comparaisons directes autres que la comparaison à la toltérodine sous une forme non commercialisée en France dans l'étude SCORPIO, une revue systématique de la littérature a été effectuée afin de réaliser une comparaison indirecte de l'efficacité et de la tolérance du mirabegron par rapport aux autres traitements de l'hyperactivité vésicale, les anticholinergiques (*donnée non publiée*).

Le protocole de l'analyse de comparaisons indirectes était le suivant :

- o inclusion de toutes les études comparatives d'une durée de 8 à 16 semaines pour l'analyse de l'efficacité, et d'une durée de 4 à 16 semaines pour l'analyse de la tolérance, publiées entre 2000 à 2012 (avec une recherche MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials)
- o ayant inclus des patients adultes atteints d'hyperactivité vésicale
- o ayant évalué les traitements suivants : oxybutynine, chlorure de trospium (utilisé à une posologie de 60 mg non recommandé en France), toltérodine, solifénacine, fésotérodine, mirabegron²¹.

Les critères d'évaluation de l'efficacité dérivait des co-critères principaux choisis pour les études pivot du mirabegron à savoir fréquence des mictions, de l'incontinence et de l'incontinence par urgenterie.

Afin de garantir une représentativité comparable des patients, la sélection des publications n'a pas inclus les publications antérieures à 2000, par souci d'homogénéité des populations étudiées, la définition de l'hyperactivité vésicale n'ayant été formalisée qu'après 2001.

Lorsque cela était possible, une méta-analyse a été réalisée, fournissant une estimation de la taille de l'effet pour l'évolution des symptômes entre l'inclusion et la fin de traitement, en utilisant des modèles à effet fixe et des modèles à effet aléatoire.

L'analyse n'a porté que sur la posologie de 50 mg pour le mirabegron.

Résultats

La recherche documentaire a identifié 1 934 références, et 127 publications décrivant 46 études ont été initialement sélectionnées.

L'analyse MTC a porté finalement sur 40 études qui ont inclus 26 033 patients.

²¹ Les traitements anticholinergiques identifiés dans les publications correspondaient à des formes galéniques à libération immédiate et à libération prolongée (ces dernières n'étant pas disponibles en France pour la toltérodine, le trospium et l'oxybutynine). Les deux formulations d'un même principe actif sont supposées être associées à une efficacité similaire, et n'ont donc pas été séparées pour les analyses sur l'efficacité. Cependant, les différentes formulations d'un même traitement ont été séparées pour les analyses de tolérance, les formes galéniques étant susceptibles d'influer sur le profil de tolérance.

Concernant les critères d'efficacité :

- pour le nombre de mictions/24h (analysé dans 23 études), il n'y a pas eu de différence entre le mirabegron et les anticholinergiques, à l'exception d'une différence en faveur du mirabegron par rapport à la toltérodine 4 mg et une différence en faveur de la solifénacine 10 mg par rapport au mirabegron.
- pour le nombre d'épisodes d'incontinence/24h (analyse sur 15 études), aucune différence n'a été observée entre le mirabegron et les anticholinergiques, à l'exception d'une différence en faveur de la solifénacine 5 et 10 mg par rapport au mirabegron.
- pour le nombre d'épisodes d'incontinence par urgenterie/24h (analysé dans 17 études), il n'y a pas eu de différence entre le mirabegron et les anticholinergiques. Cependant, une différence en faveur de la solifénacine 10 mg par rapport au mirabegron a été relevée.

Les événements indésirables suivants (parmi les effets les plus fréquents des anticholinergiques) ont été évalués : sécheresse buccale, constipation, vision trouble.

Pour le risque de survenue :

- d'une sécheresse buccale (analyse sur 40 études), il n'y a pas eu de différence entre mirabegron et placebo, et le mirabegron a été mieux toléré que tous les anticholinergiques.
- d'une constipation (analyse sur 37 études), il n'y a pas eu de différence entre le mirabegron et le placebo et les anticholinergiques à l'exception de la fésotérodine 8 mg et la solifénacine 5 et 10 mg par rapport auxquels le mirabegron avait un profil de tolérance meilleur.

Pour la vision trouble (analyse sur 23 études), aucune différence n'a été mise en évidence entre les traitements.

Commentaires :

- dans cette comparaison indirecte, toutes les alternatives disponibles ont été prises en considération²² ;
- une recherche systématique mais non exhaustive a été réalisée ;
- il existe des différences entre les études sélectionnées pour la comparaison indirecte en termes de durée de traitement, de critère principal de jugement, de traitements antérieurs
- l'hypothèse d'échangeabilité n'a pas été discutée (les facteurs d'interaction n'ont pas été évalués), ni la comparabilité des études en termes de quantité d'effet ;
- la méthode bayésienne d'analyse utilisée est partiellement validée au niveau statistique (les *a priori* étaient non informatifs, l'indépendance des résultats par rapport aux *a priori* n'a pas été vérifiée).

²² Le chlorure de trospium a cependant été administré à une posologie nettement supérieure à celle recommandée en France qui est de 40 mg/j.

L'efficacité du mirabegron a été évaluée dans le traitement de l'hyperactivité vésicale caractérisée par des symptômes d'impériosité urinaire et de pollakiurie avec ou sans incontinence urinaire dans trois études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, chacune d'une durée de 12 semaines.

Ces études ont fait l'objet d'une analyse groupée prévue a priori aux protocoles des études.

Elles ont évalué différentes posologies du mirabegron (25 mg, 50 mg et 100 mg). La posologie recommandée par le RCP étant de 50 mg 1 fois/j, seuls les résultats concernant cette dose seront décrits.

Une étude a comporté un groupe de traitement actif (toltérodine LP 4 mg, non remboursée en France) mais le protocole ne prévoyait pas de comparaison avec le mirabegron.

Une hiérarchisation des tests sur les 2 co-critères principaux de jugement et 3 critères secondaires (de pertinence clinique limitée car évaluation à 4 semaines de traitement) était prévue au protocole afin de contrôler le risque d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples.

Dans toutes les études, les caractéristiques des patients inclus dans les différents groupes de traitement par mirabegron 50 mg étaient comparables. Les patients étaient âgés en moyenne de 58 à 60 ans et la plupart avait déjà reçu un traitement par anticholinergique pour leur hyperactivité vésicale (52 à 53% selon les groupes). Ce traitement avait été arrêté le plus souvent pour inefficacité chez 66% à 67% des patients.

Le nombre initial d'épisodes d'incontinence par 24h, dans la sous population incontinente à l'inclusion, variait de 2,4 à 3 selon les études et les groupes traités, le nombre d'épisodes d'incontinence urinaire par urgenturie/24h de 2,2 à 2,5 et le nombre d'épisodes d'urgenturie de 5,4 à 5,9 selon les études. Le nombre moyen de mictions/24h était voisin de 12 (comme dans les études ayant évalué les anticholinergiques).

Les co-critères principaux de jugement étaient, entre l'état initial et la fin du traitement, la variation du nombre moyen et la variation du nombre moyen de mictions/24h. Dans l'analyse groupée :

- la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence/24h a été de 1,49 épisodes dans le groupe mirabegron 50 mg/j et de 1,10 dans le groupe placebo (différence par rapport au placebo de -0,40 IC95% [-0,58 ; -0,21] $p < 0,001$)
- la réduction du nombre de mictions quotidiennes a été de 1,75 dans le groupe mirabegron 50 mg/j et de 1,20 dans le groupe placebo (différence par rapport au placebo de -0,55 IC95% [-0,75 ; -0,36] $p < 0,001$).

Des résultats similaires ont été relevés dans les 3 études.

Concernant la tolérance, les principaux événements indésirables rapportés dans les 3 études pivot (N=2 755 patients) ont été hypertension artérielle, rhinopharyngite et infection urinaire. Les arrêts de traitement ont varié de 9 à 15% selon les études et les groupes de traitement.

Dans l'étude TAURUS de tolérance à long terme (à 52 semaines), ayant évalué 2 444 patients dont 812 traités par mirabegron 50 mg, les principaux événements indésirables ont été hypertension artérielle, constipation et céphalées et ont entraîné l'arrêt du traitement chez environ 6% des patients sous mirabegron.

Les événements indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Commentaires

Les facteurs étiologiques à l'origine du syndrome d'hyperactivité vésicale ne sont pas connus. Aucun bilan urodynamique n'a été réalisé préalablement à la mise sous traitement. Or, cet examen est notamment préconisé en cas d'échec d'un traitement de première ligne. Il est difficile de conclure quant à la représentativité des cohortes étudiées par rapport à la pratique en urologie générale.

L'inclusion en majorité de patients ayant déjà été traités par anticholinergiques et surtout en échec thérapeutique (66%) est un biais possible. La comparaison *versus* anticholinergique de groupes de patients naïfs de tout traitement aurait été plus pertinent.

Il est à noter, comme cela a déjà été le cas au cours des études réalisées avec les anticholinergiques dans l'hyperactivité vésicale²³, que l'effet placebo a été important.

La réduction du nombre d'épisodes d'incontinence/24h a été évaluée dans une sous-population de patients. Malgré les mesures statistiques prises (hiérarchisation des tests), une surestimation de l'effet ne peut être exclue.

Pour rappel, la différence observée par rapport au placebo en termes de réduction du nombre de mictions (critère de jugement commun à l'évaluation des anticholinergiques et du mirabegron) sous anticholinergique était de 1 miction/24h (chez des patients ayant les mêmes caractéristiques que ceux sous mirabegron dont 12 mictions à l'inclusion). Le bénéfice du traitement par mirabegron (différence de 0,55 mictions/24h par rapport au placebo) est donc faible.

Il est regrettable :

- que la qualité de vie (dont l'amélioration est un des objectifs des traitements symptomatiques) et le pourcentage de patients répondeurs au traitement n'aient été analysés que de manière exploratoire ;
- que le protocole n'ait pas prévu de comparaison entre les 2 traitements actifs (mirabegron et toltérodine) ;
- que le dosage de mirabegron à 25 mg n'ait pas été évalué (les études n'ont pas inclus de patients insuffisants hépatiques ou insuffisants rénaux chez lesquels ce faible dosage est destiné) ;
- que les données versus comparateur actif soient absentes, notamment chez des patients naïfs de traitement.

Il faut souligner :

- comme pour les anticholinergiques, la courte durée d'évaluation du mirabegron dans les études (12 semaines) ;
- l'absence de données chez le sujet âgé ;
- comme pour les anticholinergiques, l'absence d'évaluation comme critère principal de jugement des études de la variation des épisodes d'urgenterie alors qu'il s'agit du symptôme pivot de l'hyperactivité vésicale.

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

La Commission dispose aussi des résultats d'une comparaison indirecte entre le mirabegron et tous les anticholinergiques ayant la même indication thérapeutique (oxybutynine, trospium, toltérodine, solifénacine, fésotérodine). Au vu de certaines limites méthodologiques (cf paragraphe 09.3), les résultats de cette comparaison indirecte doivent être interprétés avec précaution.

Il n'y a pas eu de différence entre les traitements en termes d'efficacité à l'exception d'une différence observée en faveur de la solifénacine par rapport au mirabegron sur les 3 critères de jugement (nombre de mictions/24h, nombre d'épisodes d'incontinence/24h, nombre d'épisodes d'incontinence par urgenterie/24h).

Seule une étude de bonne qualité méthodologique permettrait de confirmer ou d'infirmer ce résultat. Les autorités d'enregistrement ont demandé la réalisation d'une étude versus solifénacine chez des patients pour lesquels les autres anticholinergiques n'auraient pas été efficaces.

L'absence de différence avec les autres anticholinergiques ne permet pas de conclure quant à l'efficacité comparative et aucune hiérarchisation des traitements entre eux n'est possible.

²³ Lee S, Malholtra B, Creanga D, Carlsson M, Glue P. A meta-analysis of the placebo response in antimuscarinic drug trials for overactive bladder. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:55

Concernant la tolérance, aucune différence entre les traitements n'a été observée excepté sur les événements atropiniques caractéristiques des anticholinergiques (sécheresse buccale, constipation) pour lesquels le mirabegron semble avoir un meilleur profil de tolérance.

Pour l'agence écossaise d'évaluation, les données de cette comparaison indirecte suggèrent une absence de différence entre mirabegron 50 mg et les anticholinergiques en termes d'efficacité à l'exception d'une efficacité qui apparaît moindre par rapport à la solifénacine sur les critères incontinence par urgenturie et nombre de mictions. Une surestimation de l'effet du mirabegron ne peut être exclue au vu des biais méthodologiques. Ces résultats sont donc à interpréter avec prudence.

On ne sait pas, en dépit de cette comparaison indirecte ayant quelques limites, si le mirabegron est équivalent ou supérieur aux anticholinergiques. Une étude de comparaison directe avec un anticholinergique aurait été utile d'autant plus qu'une étude versus le chlorure de trospium (CERIS) aurait été possible au vu des dates de développement.

011 PROGRAMME D'ETUDES

Parmi les essais actuellement en cours, il y a l'étude BEYOND, de Phase IIIb, randomisée, en double aveugle, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance du mirabegron versus solifénacine (VESICARE) chez des patients avec hyperactivité vésicale et insatisfaits de l'efficacité d'un traitement anticholinergique autre que la solifénacine. Les résultats sont attendus courant 2014.

012 PLACE DU MEDICAMENT DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'extrapolation en pratique clinique des résultats des études cliniques disponibles soulève des questions sur la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique.

Une étude comparative entre BETMIGA et un anticholinergique uniquement chez des patients naïfs de tout traitement permettrait de préciser si le mirabegron est équivalent ou supérieur aux anticholinergiques en 1^{ère} intention.

Les données de comparaison indirecte ne sont pas suffisantes pour hiérarchiser les traitements entre eux.

Ainsi, la place de BETMIGA dans la stratégie thérapeutique est difficile à préciser au regard des caractéristiques des patients inclus (notamment pré et co-traitements par anticholinergique) et en l'absence d'étude versus anticholinergique. Elle est laissée à l'appréciation des prescripteurs.

013 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

013.1 Service Médical Rendu

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

► BETMIGA entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

► L'efficacité a été supérieure au placebo mais la taille de l'effet est faible (réduction notamment de l'ordre d'une demi-miction quotidienne par rapport au placebo). N'étant pas un anticholinergique, le

mirabegron est dénué d'effets atropiniques mais des doutes existent quant à la tolérance à long terme notamment cardiovasculaire. Ainsi, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est faible.

► La place de BETMIGA dans la stratégie thérapeutique est difficile à définir au regard des données disponibles. Il existe des alternatives thérapeutiques. Un traitement médicamenteux par anticholinergique peut être proposé en 1^{ère} intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation.

► Intérêt de santé publique :

En termes de santé publique, le fardeau induit par l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire et la pollakiurie chez les patients adultes atteint d'hyperactivité vésicale est faible.

La prise en charge symptomatique de l'incontinence urinaire, l'impériosité urinaire et/ou la pollakiurie chez ces patients ne constitue pas un besoin de santé publique.

Au vu des données disponibles, la spécialité BETMIGA n'a pas montré d'impact en termes de diminution de la morbidité ou d'amélioration de la qualité de vie. La transposabilité des données n'est pas garantie en pratique clinique au regard de la population incluse.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu des autres thérapeutiques disponibles à ce jour, la spécialité BETMIGA ne présente pas d'intérêt de santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par BETMIGA est faible 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.

Ce service médical rendu est provisoire dans l'attente des résultats de l'étude versus VESICARE.

013.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la faible efficacité observée par rapport au placebo notamment en termes de réduction de mictions quotidiennes,
- des limites de l'évaluation (données de qualité de vie exploratoires, absence d'évaluation *versus* anticholinergique chez des patients naïfs de traitement, absence de comparaison directe *versus* les alternatives thérapeutiques),
- des données disponibles et notamment la comparaison indirecte ne permettant pas de distinguer BETMIGA des anticholinergiques et de hiérarchiser les traitements les uns par rapport aux autres,

aucune conclusion sur l'efficacité comparative ne peut être formulée et le progrès thérapeutique apporté par BETMIGA est difficile à apprécier par rapport aux alternatives médicamenteuses existantes (les anticholinergiques) ayant la même indication.

La Commission considère donc que BETMIGA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) 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 et ce, notamment dans l'attente des résultats de l'étude *versus* VESICARE.

014 POPULATION CIBLE

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

Selon une étude européenne²⁴ (Allemagne, France, Royaume-Uni, Italie, Suède, Espagne), la prévalence moyenne de l'hyperactivité vésicale serait de 16,6% dans la population âgée de plus de 40 ans. En France, la prévalence dans cette population²⁵ serait de 12%, soit environ 3,9 millions de personnes atteintes.

La proportion de malades consultant pour ce motif est de 60%, soit environ 2,4 millions de patients.

Parmi ceux-ci, au moment de l'enquête transversale européenne, seule donnée pertinente disponible dans la littérature, seulement 27% 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 de BETMIGA serait de l'ordre de 640 000 patients.

015 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 15%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► **Demandes de données**

La Commission réévaluera ses conclusions à la lumière des données nouvelles notamment comparatives versus les anticholinergiques (une étude est en cours chez les patients pour lesquels un anticholinergique autre que VESICARE aurait été inefficace).

²⁴ 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.

²⁵ Population âgée de 40 ans et plus au 1^{er} janvier 2012 : 32 920 200. INSEE pyramide des âges 2012