



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

CHLORHYDRATE DE PROPIVÉRINE (Mictoryl/Mictoryl Pédiatrique — Duchesnay) Indication : l'hyperactivité vésicale

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le chlorhydrate de propivérine dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire ou de l'augmentation de la fréquence et de l'impériosité mictionnelle chez la personne qui présente un syndrome de vessie hyperactive, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition :

- Le coût de la propivérine pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de l'oxybutynine en comprimés à libération immédiate (LI) pour l'adulte ou celui de l'oxybutynine en sirop pour l'enfant.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) démontrent la non-infériorité de la propivérine à libération modifiée (LM) par rapport à la toltérodine quant à la variation de la fréquence mictionnelle quotidienne (étude 1300; N = 324) et sa supériorité statistiquement significative sur le placebo quant à la réduction de l'incontinence et de la fréquence mictionnelle quotidienne (étude 659,1; N = 988) chez des adultes qui présentent un syndrome de vessie hyperactive (VHA). La propivérine à LM est statistiquement supérieure à la toltérodine pour ce qui est de réduire la fréquence de l'incontinence; toutefois, la différence numérique ainsi que l'intervalle de confiance (IC) à 95 % ne sont pas indiqués. Un ECR mené auprès d'enfants à la VHA démontre que la préparation de propivérine pédiatrique est statistiquement supérieure au placebo pour ce qui est de réduire l'incontinence et la fréquence mictionnelle quotidienne (étude 1169; N = 171). À l'heure actuelle, aucune preuve n'indique qu'il y a des différences statistiquement significatives ou d'importance clinique entre la propivérine à LM et l'oxybutynine.
2. Au prix indiqué, le coût journalier du traitement par la propivérine à LM aux doses de 30 mg et de 45 mg (1,39 \$) est supérieur à celui de l'oxybutynine à LI (0,20 \$ à 0,30 \$); le prix de la propivérine devrait baisser de 79 % pour que le coût du traitement soit le même que celui de l'oxybutynine à LI chez l'adulte. Chez l'enfant, au prix indiqué (0,74 \$ à 2,22 \$ par jour), le coût journalier moyen pondéré de la propivérine à LI en comprimés de 5 mg est estimé à 1,48 \$; pour que le médicament soit équivalent à l'oxybutynine en sirop (0,44 \$ par jour) en ce qui concerne le coût, son prix devrait baisser de 70 %.

À souligner :

- Le CCEM note que l'oxybutynine est considérée comme le traitement de première intention chez l'adulte et l'enfant à la VHA; le médicament est d'ailleurs remboursé par la plupart des régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. Les trois ECR examinés par le PCEM n'offrent pas de données probantes permettant d'évaluer l'efficacité de la propivérine en tant que traitement de deuxième intention comparativement à d'autres anticholinergiques, y compris l'oxybutynine.

Sujets de discussion :

- Sur la foi d'études pharmacocinétiques démontrant que la préparation de propivérine à LI à 15 mg (à une fréquence de deux ou trois fois par jour) est bioéquivalente à la préparation de propivérine à LM (30 mg ou 45 mg une fois par jour), le CCEM a pris en considération les résultats de trois ECR à double insu qui évaluent l'efficacité de la propivérine à LI dans la prise en charge de l'hyperactivité vésicale chez des adultes comparativement à la toltérodine, à l'oxybutynine ou au placebo. Ces résultats illustrent que la propivérine à LI est associée à une réduction de la fréquence mictionnelle et des épisodes d'incontinence et à une atténuation des symptômes de la VHA comparativement au placebo. La propivérine à LI à raison de 15 mg (trois fois par jour) exerce le même effet clinique que l'oxybutynine, et la propivérine à LI à raison de 15 mg (deux fois par jour) se révèle non inférieure à la toltérodine quant à la variation de la capacité vésicale mesurée à la cystométrie.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage de la propivérine dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire ou de l'augmentation de la fréquence et de l'impériosité mictionnelle chez la personne présentant un syndrome de VHA. La propivérine exerce un effet de relaxation sur le muscle détrusor et elle possède des propriétés anticholinergiques et modulatrices du calcium. Elle est offerte en capsules à LM de 30 mg et de 45 mg prévues pour une utilisation chez l'adulte, alors que la préparation de propivérine pédiatrique se vend en comprimés de 5 mg. La posologie de propivérine à LM autorisée par Santé Canada est de 30 mg ou 45 mg une fois par jour chez l'adulte. Chez l'enfant de 35 kg ou moins, la dose moyenne standard est de 0,8 mg/kg administrée en deux doses (ce qui est faisable avec les comprimés de 5 mg de propivérine pédiatrique); chez l'enfant ou l'adolescent de plus de 35 kg, la dose maximale recommandée est de 30 mg en deux prises quotidiennes.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR sur la propivérine et la propivérine pédiatrique, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes à la VHA.

Observations de patients :

Un groupe de défense des intérêts de patients, la Fondation d'aide aux personnes incontinentes (Canada), a répondu à la demande de rétroaction des patients du PCEM. L'information

transmise provient de sondages en ligne, d'entrevues téléphoniques individuelles et de discussions à bâtons rompus avec des patients. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- Toutes les personnes interrogées ont été aux prises avec des symptômes et des problèmes liés à la VHA, qui leur imposent pour la plupart de limiter ou de modifier leurs activités courantes; ainsi, elles ne sortent pas de la maison aussi souvent qu'elles le souhaiteraient, elles modifient leur régime alimentaire et restreignent les boissons, elles doivent planifier quand elles iront à la toilette, elles ont à se lever la nuit et à porter des serviettes pour incontinent. Ces changements à leur mode de vie peuvent susciter un sentiment d'isolement et entraîner une dépression et ainsi altérer grandement leur qualité de vie et celle de leurs aidants.
- De nombreux patients traités par des anticholinergiques pour la VHA, mais pas la plupart, font valoir que des médicaments d'une même classe ne maîtrisent pas forcément les symptômes à un même degré, et la plupart affirme que leurs traitements ont été inefficaces. Les effets indésirables du traitement (c.-à-d. sécheresse buccale et étourdissements) déterminent la tolérabilité et influent sur la disposition du patient à continuer de prendre le médicament prescrit.
- Aucun des patients à l'origine des observations présentées par le groupe de défense n'a été traité par la propivérine. Les auteurs de l'exposé notent que des essais cliniques menés auprès d'adultes et d'enfants à la VHA ou présentant de l'incontinence urinaire ont évalué l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la propivérine. En raison de sa formule à LM et de sa prise unique quotidienne, la propivérine sera probablement avantageuse sur le plan de l'adhésion thérapeutique.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur trois essais cliniques à répartition aléatoire, multicentriques, à double insu et comparatifs avec placebo ou traitement de référence, menés auprès d'adultes ou d'enfants atteints d'hyperactivité vésicale :

- L'étude 659,1 (Junemann et coll., N = 988) : les participants sont des adultes, ils sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de la propivérine à LM, de la propivérine à LI et du placebo pour une période de traitement de 32 jours.
- L'étude 1300 (Leng et coll., N = 324) : les participants sont des adultes, ils sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de la propivérine à LM et de la toltérodine pour une période de traitement de 56 jours.
- L'étude 1169 (Marschall-Kehrel et coll., N = 171) : les participants sont des enfants, ils sont répartis de manière aléatoire dans les groupes de la propivérine pédiatrique et du placebo pour une période de traitement de 56 jours.

Les études 659,1 et 1300 évaluent la non-infériorité de la propivérine à LM à raison de 30 mg une fois par jour comparativement à la propivérine à LI à raison de 15 mg deux fois par jour et à la toltérodine à la dose de 4 mg une fois par jour. L'étude 1169 évalue la supériorité de la propivérine pédiatrique en comprimés de 5 mg à une dose établie en fonction du poids comparativement au placebo. Dans ces études, le taux d'abandon va de 3,4 % à 11,4 %.

La portée des études retenues est limitée par leur brève durée (quatre à huit semaines), le haut taux de réponse au placebo caractéristique des essais cliniques auprès de patients atteints d'hyperactivité vésicale et la difficulté à déterminer l'importance clinique des résultats. Il n'y a pas d'essais cliniques évaluant la dose de 45 mg de propivérine à LM.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- Les épisodes d'incontinence : le nombre d'épisodes en 24 heures est noté dans le journal des mictions pendant trois jours consécutifs à la période de sélection et à la fin de la période de traitement; la « variation du nombre d'épisodes d'incontinence en 24 heures » est calculée en défalquant la moyenne arithmétique du nombre d'épisodes d'incontinence au terme du traitement du nombre moyen initial d'épisodes d'incontinence.
- La fréquence mictionnelle : le nombre de mictions en 24 heures est noté dans le journal des mictions pendant trois jours consécutifs à la période de sélection et à la fin de la période de traitement; la « variation de la fréquence mictionnelle en 24 heures » est calculée en défalquant la fréquence mictionnelle en 24 heures au terme du traitement de la fréquence initiale.
- Les épisodes d'impériosité mictionnelle : le nombre d'épisodes d'impériosité mictionnelle en 24 heures est noté dans le journal des mictions pendant trois jours consécutifs à la période de sélection et à la fin de la période de traitement; la « variation du nombre d'épisodes d'impériosité mictionnelle en 24 heures » est calculée en défalquant le nombre d'épisodes d'impériosité mictionnelle en 24 heures au terme du traitement du nombre d'épisodes initial, noté au moment de référence.
- La qualité de vie liée à la santé (QVLS) mesurée à l'aide du King's Health Questionnaire (KHQ) comportant 21 items, conçu et validé pour le patient présentant de l'incontinence urinaire; la note va de 0 à 100 où 0 indique l'état de mieux et 100, l'état le pire.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

Le principal résultat d'intérêt dans l'étude 659,1 est la variation du nombre d'épisodes d'incontinence en 24 heures. Dans les études 1169 et 1300, le principal résultat d'intérêt est la variation de la fréquence mictionnelle en 24 heures.

Efficacité

Tous les essais cliniques examinés font état d'une réduction des symptômes d'hyperactivité vésicale (incontinence, mictions, mictions impérieuses) par rapport au début de l'étude dans les groupes de la propivérine à LM à la dose de 30 mg, de la propivérine pédiatrique, de la toltérodine et du placebo.

Les différences moyennes (IC à 95 %) dans la variation du nombre d'épisodes d'incontinence en 24 heures vont comme suit :

- Propivérine à LM 30 mg versus placebo : 0,77 (0,44 à 1,10) dans l'étude 659,1 et la différence est statistiquement significative, $P < 0,0001$.
- Propivérine à LM 30 mg versus toltérodine 4 mg : mention d'une différence statistiquement significative entre les groupes, $P = 0,0275$; cependant, l'étude 1300 ne dit rien de l'estimation de l'effet et de l'IC à 95 %.
- Propivérine pédiatrique (dose en fonction du poids) versus placebo chez des enfants : [REDACTED] dans l'étude 1169 et la différence est statistiquement significative, $P = 0,0005$.

Les différences moyennes (IC à 95 %) dans la variation de la fréquence mictionnelle en 24 heures vont comme suit :

- Propivérine à LM 30 mg versus placebo : 0,906 (0,445 à 1,368) dans l'étude 659,1 et la différence est statistiquement significative, $P = 0,0001$.
- Propivérine à LM 30 mg versus toltérodine 4 mg : $-0,42$ ($-1,2$ à $0,35$) dans l'étude 1300; la non-infériorité de la propivérine à LM par rapport à la toltérodine est établie; pas de mention de la valeur P .
- Propivérine pédiatrique (dose en fonction du poids) versus placebo chez des enfants : [REDACTED] dans l'étude 1169 et la différence est statistiquement significative, $P = 0,0007$.

La différence moyenne (IC à 95 %) dans la variation des mictions impérieuses en 24 heures dans l'étude 659,1 va comme suit :

- Propivérine à LM 30 mg versus placebo : [REDACTED] et la différence est statistiquement significative, $P =$ [REDACTED].

L'étude 659,1 mesure la QVLS à l'aide du questionnaire KHQ. Le score total s'améliore dans tous les groupes d'intervention dans la période allant du début de l'étude au terme du traitement, mais il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la propivérine à LM 30 mg et le placebo.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

En général, l'incidence des événements indésirables, des événements indésirables graves et des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est semblable pour la propivérine à LM et la toltérodine. L'incidence de tous les événements indésirables confondus associés à la propivérine à LM (34,3 %) ou à la propivérine pédiatrique (23,0 %) est supérieure à celle des incidents indésirables rapportés avec le placebo (20,3 % dans l'étude 659,1 et 20,2 % dans l'étude 1169). Dans l'étude 1300, l'incidence de tous les événements indésirables est semblable pour la propivérine à LM (45,1 %) et la toltérodine (42 %).

L'incidence de la sécheresse buccale chez les adultes est plus élevée avec la propivérine à LM (21,7 % à 27,7 %), la propivérine à LI à raison de 15 mg deux fois par jour (22,8 %) et la toltérodine à la dose de 4 mg (26,5 %) qu'avec le placebo (6,4 %). L'incidence de la sécheresse buccale chez les enfants est moindre que chez les adultes, mais plus grande avec la propivérine pédiatrique qu'avec le placebo : 3,4 % dans le groupe de la propivérine pédiatrique, mais pas d'incidents dans le groupe du placebo.

Par comparaison avec la propivérine à LI ou la toltérodine, la propivérine à LM n'est pas associée à un risque accru d'incidents indésirables cardiovasculaires chez les adultes : les études 659,1 et 1300 font état des palpitations et de la dépression thoracique; le taux d'incidents chez les patients traités par la propivérine va de 0,3 % à 1,2 % et chez les patients traités par la toltérodine, il est de 2,5 %.

Coût et rentabilité

Le prix indiqué par le fabricant est de 1,39 \$ la capsule de 30 mg ou de 45 mg de propivérine à LM (dose quotidienne de 30 ou de 45 mg une fois par jour pour un coût journalier de 1,39 \$) et de 0,37 \$ le comprimé de 5 mg de propivérine à LI (dose quotidienne de 10 mg à 30 mg en deux prises pour un coût journalier allant de 0,74 \$ à 2,22 \$).

La comparaison de coûts du fabricant oppose la propivérine à l'oxybutynine à LI, à la toltérodine à LI et à libération prolongée, au mirabégron, à la fésotérodine, au trospium et à la darifénacine

dans le traitement de la VHA chez l'adulte et l'enfant dans un horizon temporel d'un an, quoique l'analyse de la population pédiatrique ne prévoit que six mois de traitement. Le fabricant postule que la propivérine est de même efficacité chez les adultes que les autres anticholinergiques sur la foi d'un ECR comparant la propivérine à LM à raison de 30 mg une fois par jour, la propivérine à LI à raison de 15 mg deux fois par jour et le placebo, et d'un essai clinique de non-infériorité comparant la propivérine à LM à la dose de 30 mg et la toltérodine à libération prolongée à la dose de 4 mg. Il n'y a pas de comparaisons cliniques entre la propivérine à LM et d'autres traitements de la VHA. Le fabricant postule également que la propivérine est de même efficacité chez les enfants que les autres anticholinergiques sur la foi d'un ECR comparant la propivérine à LI et le placebo et d'une étude de cohorte observationnelle rétrospective comprenant des enfants présentant de l'incontinence urinaire due à une VHA traités par la propivérine à LI ou de l'oxybutynine à LI en comprimés.

Les principaux aspects qui limitent la portée de l'analyse économique du fabricant sont la grande incertitude au sujet de la similarité clinique de la propivérine et des comparateurs, en particulier chez les enfants. Aussi, la prise en compte de 180 jours de traitement seulement dans l'analyse de la population pédiatrique qui couvre un horizon temporel d'un an, l'omission de l'oxybutynine en sirop comme comparateur et la sous-estimation du poids des patients et de la gamme des doses par rapport à ce qui se ferait vraisemblablement en pratique clinique.

Les examinateurs du PCEM sont d'accord avec le fabricant sur le fait qu'au coût annuel de 507 \$ par patient, la propivérine à LM dans le traitement de la VHA chez l'adulte est plus coûteuse que l'oxybutynine à LI (107 \$ par patient par an) et moins coûteuse que le trospium (595 \$ par patient par an). D'après ses propres analyses du médicament dans la population pédiatrique, le PCEM conclut que le coût moyen pondéré du traitement par la propivérine pédiatrique s'élèverait à environ 540 \$ par patient par an, ce qui revient plus cher que l'oxybutynine à LI (71 \$ par patient par an) et moins cher que le trospium (595 \$ par patient par an). Les experts consultés par le PCEM sont d'avis que le comparateur le plus pertinent pour la population pédiatrique au Canada est l'oxybutynine en sirop, dont le fabricant n'a pas tenu compte, et qui coûte 378 \$ de moins par patient par an que la propivérine pédiatrique selon le coût estimé par le PCEM. Pour qu'il y ait équivalence de coût entre le traitement par la propivérine à LM et le traitement par l'oxybutynine à LI chez l'adulte, le prix de la propivérine à LM devrait baisser de 79 %, et il devrait diminuer de 70 % pour que ce traitement ne soit pas plus coûteux que l'oxybutynine en sirop dans la population pédiatrique.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 mars 2017 :

Absences : aucune

Conflits d'intérêts : non

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.