



numéro 24  
octobre 2001

## Notes sur les technologies de la santé en émergence

### Oxybutynine par voie transdermique (Oxytrol®) dans le traitement de l'hyperactivité vésicale

#### Sommaire

- ✓ L'oxybutynine sous forme de timbre est administrée par voie transdermique, d'où la pénétration percutanée du médicament, dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.
- ✓ Les données probantes, peu nombreuses, indiquent que l'oxybutynine en administration transdermique pendant une courte période est aussi efficace que l'oxybutynine par voie orale.
- ✓ De récents essais cliniques de phase II et de phase III, appuyés par le fabricant, mentionnent que la sécheresse de la bouche est de fréquence moindre lorsque le médicament est administré par voie transdermique plutôt que par voie orale. Par contre, 18 % des patients souffrent de démangeaison et le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables après 12 semaines de traitement est important (10 %).
- ✓ Il est nécessaire d'effectuer d'autres études pour déterminer l'efficacité et la sécurité à long terme du timbre transdermique d'oxybutynine dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.
- ✓ À l'heure actuelle, la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis examine la demande de mise en marché du timbre trans-dermique d'oxybutynine (Oxytrol®). En octobre 2001, le Canada n'a toujours pas autorisé la commercialisation du timbre d'oxybutynine.

#### La technologie

L'hyperactivité vésicale est un syndrome qui se manifeste par la miction fréquente ou la miction impérieuse avec ou sans incontinence<sup>1</sup>. L'oxybutynine empêche la contraction vésicale en inhibant l'action de l'acétylcholine aux récepteurs muscariniques<sup>2</sup>.

L'oxybutynine en administration orale est un antimuscarinique efficace dans le traitement de la vessie hyperactive<sup>3</sup>; toutefois, son utilisation est limitée par des effets indésirables courants, parfois intolérables, dont la sécheresse de la bouche, la constipation, la vision trouble, la rétention urinaire et la confusion, particulièrement chez la personne âgée<sup>4</sup>. Une étude récente signale que seules 18 % des 231 femmes, souffrant d'instabilité de la musculature de la calotte vésicale, traitées par des antimuscariniques (l'oxybutynine dans 85 % des cas) poursuivent la thérapie plus longtemps que six mois. La survenue d'effets indésirables constitue le principal motif d'abandon du traitement<sup>5</sup>. Selon toute vraisemblance, les effets indésirables sont dus à un métabolite, le N-déséthyl oxybutynine, dont le taux plasmatique est de quatre à dix fois plus élevé que celui du composé d'origine<sup>6,7</sup>.

La mise au point du système transdermique répond au désir de réduire le taux du métabolite actif et, par là, d'effets indésirables, en contournant le métabolisme présystémique par les systèmes enzymatiques hépatiques et intestinaux<sup>8</sup>. Ce timbre transdermique est formé d'un amplificateur de perméabilité enchâssé dans une matrice adhésive qui renferme le médicament actif, l'oxybutynine<sup>9</sup>.

#### Stade de la réglementation

En avril 2001, Watson Pharmaceuticals Inc., fabricant du timbre d'oxybutynine, a présenté une demande d'autorisation de mise sur le marché de médicament nouveau à la FDA aux États-Unis. En octobre 2001, la commercialisation du médicament au Canada n'est pas encore autorisée.

#### Groupe cible

L'hyperactivité vésicale, affection courante, peut survenir à n'importe quel âge, quoique sa prévalence s'accroît avec l'âge. Selon une enquête récente auprès de 16 000 adultes âgés de 40 ans ou plus, des symptômes de vessie hyperactive se manifestent chez 17 % de cette population, dont 14 % mentionnent des mictions fréquentes, 9 % un besoin

irrépressible d'uriner et 6 % de l'incontinence<sup>9</sup>. Les données de 1997 de la Division du vieillissement et des aînés révèlent qu'environ un million de Canadiens sont aux prises avec de l'incontinence urinaire et fécale. Au Canada, 20 % des personnes âgées souffrent de ce trouble. Dans les foyers canadiens, 17,7 % des femmes et 8 % des hommes sont atteints d'incontinence urinaire, alors que 37 % des hommes et femmes âgés vivant en établissement de soins souffrent d'incontinence urinaire quotidienne<sup>11</sup>.

## Pratique courante

La prise en charge de l'hyperactivité vésicale comprend des interventions non pharmacologiques et la pharmacothérapie. Les interventions autres que pharmacologiques englobent l'utilisation de serviettes pour incontinent, l'entraînement vésical, la rééducation des muscles du périnée par des mouvements de gymnastique, la rétroaction biologique, l'auto-cathétérisme intermittent et la stimulation musculaire électrique<sup>12,13</sup>. L'utilisation de sondes électriques, introduites dans le rectum par l'anus, qui stimulent les nerfs de la région sacrée assurant le contrôle de la vessie et des muscles du périnée, est efficace en cas d'échec de traitements traditionnels<sup>14</sup>. Dans l'éventualité de l'échec persistant des interventions thérapeutiques classiques, restent des interventions chirurgicales effractives, d'usage limité, telles l'intervention visant à soutenir le col de la vessie et la cystoplastie d'agrandissement<sup>15</sup>.

La pharmacothérapie, principale intervention thérapeutique, comprend les anticholinergiques, les tricycliques, les alpha-adrénergiques et les préparations oestrogéniques<sup>16,17</sup>. Les antimuscariniques, notamment l'oxybutynine, la scopolamine, la popanthaline et l'hyoscyamine, sont partiellement efficaces; à noter, cependant, que leurs effets indésirables, dont la sécheresse de la bouche, la vision trouble et la constipation, peuvent en limiter l'utilisation<sup>18</sup>. Des médicaments mieux tolérés sont désormais disponibles, comme l'oxybutynine à libération prolongée et l'antimuscarinique toltrérodine, dont l'action porte plus précisément sur la vessie. Il est démontré que l'oxybutynine à libération prolongée est d'efficacité comparable à celle de l'oxybutynine à libération immédiate, mais produit moins d'effets indésirables<sup>19,20</sup>. Quant à la toltrérodine, des résultats cliniques illustrent que son efficacité et sa sécurité, tant sous sa forme à libération immédiate qu'à libération prolongée, dans le traitement de la vessie hyperactive, équivalent à ceux de l'oxybutynine, mais qu'elle est mieux tolérée<sup>21,22</sup>.

## Administration et coût

Les sites d'application du timbre d'oxybutynine sont l'abdomen, la fesse ou la hanche, et la fréquence d'administration est de deux fois par semaine. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de renseignements sur le coût du timbre transdermique d'oxybutynine (Oxytrol®).

## Taux prévu d'utilisation

Même s'il est admis que l'hyperactivité vésicale est courante, sa prévalence est sans doute encore sous-estimée. Les malades sont, dans bien des cas, hésitants à aborder le sujet des symptômes vésicaux avec leur médecin, alors que les personnes âgées présument à tort que ces symptômes représentent une conséquence normale du vieillissement. D'autres malades se sentent mal à l'aise d'éprouver cette affection ou sont craintifs à la perspective d'un dépistage efficace ou de la survenue d'effets indésirables causés par les médicaments disponibles. Il est difficile dans ces conditions d'estimer le nombre de malades à qui l'on pourrait prescrire le timbre d'oxybutynine. Il n'en demeure pas moins que, au vu du nombre élevé de personnes souffrant d'hyperactivité vésicale, un médicament bien toléré serait certainement attrayant.

## Activités dans le domaine

Divers médicaments sont à l'étude dans le traitement de ce trouble, l'objectif étant d'accroître la sélectivité du médicament à l'égard de la vessie et de diminuer les effets indésirables anticholinergiques. La darifénacine (un antimuscarinique sélectif du récepteur M3) et la S-oxybutynine (un isomère S de l'oxybutynine) sont mis à l'essai dans des essais cliniques de phase III commencés récemment. La sélectivité sous-typique de la darifénacine pourrait augmenter l'inhibition des récepteurs muscariniques M3, actifs dans la contraction vésicale<sup>23</sup>, tandis que la forme énantiomère S de l'oxybutynine maintiendrait l'activité spasmolytique tout en réduisant les effets indésirables de type antimuscarinique<sup>24</sup>. À souligner également que d'autres voies d'administration telles l'instillation intravésicale et l'administration rectale s'accompagneraient d'une réduction du taux du métabolite du médicament. L'oxybutynine, l'atropine, des anesthésiques locaux et la capsaïcine ont été administrés par ces voies<sup>25,26</sup>.

## Données probantes

Une étude de phase II à répartition aléatoire, d'une durée de six semaines, comptant 76 participants, des femmes pour la plupart, compare l'efficacité, la sécurité et la tolérabilité à court terme de l'oxybutynine en administration transdermique par rapport au même médicament en administration orale chez des adultes avec une miction impérieuse avec incontinence<sup>27</sup>. La plupart des malades amorcent l'étude au premier niveau posologique, soit la dose de 2,6 mg/jour par voie transdermique ou de 10 mg/jour par voie orale. Deux semaines plus tard, la dose est augmentée progressivement dans le but d'atteindre la dose maximale tolérée. L'étude constate que l'oxybutynine transdermique amène une diminution des épisodes d'incontinence hebdomadaires du même ordre que celle produite par l'oxybutynine orale (34 contre 33,  $p = 0,39$ ), mais que la fréquence des effets indésirables est moindre (38 % contre 94 %,  $p < 0,001$ ) et que le rapport métabolite/oxybutynine est également moindre (1,2 " 0,5 ng/mL contre 5,3 " 2,1 ng/mL) qu'avec le médicament administré oralement. Un érythème au site d'application du timbre survient chez 38 % des patients, 8 % d'entre eux souffrant d'un érythème modéré à grave. Comme l'essai clinique ne porte que sur des personnes ayant déjà répondu favorablement à l'oxybutynine, l'ampleur de l'effet signalé, attribuable au timbre d'oxybutynine, pourrait être surestimée.

Dans une étude de phase III, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, 520 personnes atteintes d'hyperactivité vésicale sont traitées par soit un timbre de placebo soit un timbre d'oxybutynine à l'une des trois doses suivantes : 1,3 mg/jour, 2,6 mg/jour ou 3,9 mg/jour<sup>28</sup>. La posologie est d'une application deux fois par semaine pendant 12 semaines, suivie d'une période ouverte d'adaptation posologique de 12 semaines. La plupart des participants sont des femmes. La réponse clinique dans le groupe des deux doses d'oxybutynine les plus basses est comparable à celle du groupe du placebo ( $p = ns$ ). Par contre, à la dose de 3,9 mg/jour, le timbre d'oxybutynine est plus efficace que le placebo ( $p < 0,05$ ), la fréquence des effets indésirables systémiques étant semblable dans les deux groupes. Le groupe traité par l'oxybutynine fait état d'une amélioration de la qualité de vie, mais le compte rendu de l'étude ne précise pas l'instrument de mesure utilisé pour établir cette amélioration. L'un des effets indésirables signalés, le prurit, se produit chez un nombre remarquable de patients traités par le timbre d'oxybutynine.

## Essai clinique de phase III

	Épisodes d'incontinence (diminution par sem.)	Fréquence (diminution par jour)	Augmentation du volume d'urine (ml)	Sécheresse de la bouche (% de patients)	Constipation (% de patients)	Prurit (% de patients)
Oxybutynine transdermique 3,9 mg/jour	19	2,0	24,0	8,8 %	<1 %	18 %
Placebo	14,5	1,0	6,0	8,3 %	3 %	

Fait à noter, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables est de 10 % (53 participants sur 520), dont environ la moitié (soit 25 personnes ou 4,8 % du groupe) est reliée à des réactions au site d'application. Comme les données à ce sujet ne sont pas ventilées en fonction des divers groupes, on ne connaît pas le taux d'abandon dans le groupe traité par l'oxybutynine. Des études publiées antérieurement, sans rapport avec celle-ci, indiquent des taux d'abandon respectifs de 8 %, 20 %, 5,3 % et 0 % quant à la toltérodine 2 mg deux fois par jour, à l'oxybutynine 5 mg trois fois par jour, à la toltérodine à libération prolongée 4 mg une fois par jour et à l'oxybutynine à libération prolongée 10 mg une fois par jour<sup>29-32</sup>.

## Questions d'implantation

Les données probantes disponibles sont insuffisantes pour affirmer que ce nouveau produit constitue une option thérapeutique utile et efficace dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. Plus précisément :

- L'efficacité à long terme de l'oxybutynine transdermique et son incidence sur la qualité de vie restent à établir.
- Des études devront évaluer l'effet du timbre d'oxybutynine chez les hommes et les enfants.
- Afin de préciser les avantages de l'oxybutynine transdermique, ce timbre doit être comparé à des médicaments dont la sélectivité vésicale est élevée ou à des médicaments causant peu d'effets indésirables antimuscariniques, comme la toltérodine ou l'oxybutynine à libération prolongée.
- Il serait également utile que des études comparent l'oxybutynine transdermique à l'oxybutynine administrée par d'autres voies telles l'instillation intravésicale et la voie rectale.



## Références

1. Lemack GE. Overactive bladder: optimizing quality of care. *Am J Manag Care* 2001;7(2 Suppl):S46-61.
2. Chapple CR. Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. *Urology* 2000;55 Suppl 5A:33-46.
3. Andersson KE. Drug therapy for urinary incontinence. *Baillière's Best Pr Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(2):291-313.
4. Anderson RU. Efficacy and safety of oxybutynin for urinary urge incontinence. *Clin Geriatr* 2000;8:1-4. Available: <http://www.mmhc.com/cg/articles/CG0008/anderson.html>.
5. Kelleher CJ, Cardozo LD, Khullar V, Salvatore S. A medium term analysis of the subjective efficacy of treatment for women with detrusor instability and low bladder compliance. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(9):988-93.
6. Hughes KM, Lang JC, Lazare R, Gordon D, Stanton SL, Malone-Lee J, et al. Measurement of oxybutynin and its N-desethyl metabolite in plasma, and its application to pharmacokinetic studies in young, elderly and frail elderly volunteers. *Xenobiotica* 1992;22(7):859-69.
7. Yarker YE, Goa KL, Fitton A. Oxybutynin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic use in detrusor instability. *Drugs Aging* 1995;6(3):243-62.
8. Ranade VV, Hollinger MA. Transdermal drug delivery. In: *Drug delivery systems*. Boca Raton: CRC Press; 1996. p.177-208.
9. Keshary P, Jones D, Mitchell J, Pool J, Hwang K, Yong C. Development of transdermal delivery systems for oxybutynin: in vivo bioavailability [abstract]. *Pharm Res* 1991;8 Suppl 10:S-205.
10. Milsom I, Stewart W, Thüroff J. The prevalence of overactive bladder. *Am J Manag Care* 2000;6(11 Suppl):S565-73.
11. Incontinence. [Ottawa]: National Advisory Council on Aging; 1997. Available: <http://www.hc-sc.gc.ca/seniors-aines/pubs/vignette/vigincon.htm> (accessed 2001 Jul 24).
12. Burgio KL, Locher JL, Goode PS, Hardin JM, McDowell BJ, Dombrowski M, et al. Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(23):1995-2000. Available: [http://www.ama-assn.org/special/womh/library/readroom/vol\\_280c/joc6806.htm](http://www.ama-assn.org/special/womh/library/readroom/vol_280c/joc6806.htm).
13. Berghmans LC, Frederiks CM, De Bie RA, Weil EH, Smeets LW, van Waalwijk van Doorn ES, et al. Efficacy of biofeedback, when included with pelvic floor muscle exercise treatment, for genuine stress incontinence. *Neurourol Urodyn* 1996;15(1):37-52.
14. Brubaker L. Electrical stimulation in overactive bladder. *Urology* 2000;55 Suppl 5A:17-23.
15. Flood HD, Malhotra SJ, O'Connell HE, Ritchey MJ, Bloom DA, McGuire EJ. Long-term results and complications using augmentation cystoplasty in reconstructive urology. *Neurourol Urodyn* 1995;14(4):297-309.
16. Dmochowski RR, Appell RA. Advancements in pharmacologic management of the overactive bladder. *Urology* 2000;56 Suppl 6A:41-9.
17. Andersson KE, Appell R, Cardozo LD, Chapple C, Drutz HP, Finkbeiner AE, et al. The pharmacological treatment of urinary incontinence. *BJU Int* 1999;84(9):923-47.
18. Owens RG, Karram MM. Comparative tolerability of drug therapies used to treat incontinence and enuresis. *Drug Saf* 1998;19(2):123-39.
19. Gleason DM, Susset J, White C, Munoz DR, Sand PK, Ditropan XL Study Group. Evaluation of a new once-daily formulation of oxybutynin for the treatment of urinary urge incontinence. *Urology* 1999;54(3): 420-3.
20. Versi E, Appell R, Mobley D, Patton W, Saltzstein D, Ditropan XL Study Group. Dry mouth with conventional and controlled-release oxybutynin in urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2000;95(5):718-21.
21. Nilvebrant L. Clinical experiences with tolterodine. *Life Sci* 2001;68(22-23):2549-56.
22. Malone-Lee J, Shaffu B, Anand C, Powell C. Tolterodine: superior tolerability than and comparable efficacy to oxybutynin in individuals 50 years old or older with overactive bladder: a randomized controlled trial. *J Urol* 2001;165(5):1452-6.
23. Wallis RM, Napier CM. Muscarinic antagonists in development for disorders of smooth muscle function. *Life Sci* 1999;64(6/7):395-401.
24. Noronha-Blob L, Kachur JF. Enantiomers of oxybutynin: in vitro pharmacological characterization at M1, M2 and M3 muscarinic receptors and in vivo effects on urinary bladder contraction, mydriasis and salivary secretion in guinea pigs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;256(2):562-7.
25. Fowler CJ. Intravesical treatment of overactive bladder. *Urology* 2000;55(5A Suppl):60-4.
26. Winkler HA, Sand PK. Treatment of detrusor instability with oxybutynin rectal suppositories. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;9(2):100-2.
27. Davila GW, Daugherty CA, Sanders SW, Transdermal Oxybutynin Study Group. A short-term, multicenter, randomized double-blind dose titration study of the efficacy and anticholinergic side effects of transdermal compared to immediate release oral oxybutynin treatment of patients with urge urinary incontinence. *J Urol* 2001;166(1):140-5.
28. Davila GW, Sanders SW, Lyttle S, Gittelman MC, Zinner N, Saltzstein DR, et al. Transdermal oxybutynin is safe, effective, and improves quality of life in patients with overactive bladder [abstract]. *Neurourol Urodyn* 2001;22(4):426-7.
29. Appell RA. Clinical efficacy and safety of tolterodine in the treatment of overactive bladder: a pooled analysis. *Urology* 1997;50(6A Suppl):90-6.
30. Malone-Lee J. The efficacy, tolerability and safety profile of tolterodine in the treatment of overactive/unstable bladder. *Rev Contemp Pharmacother* 2000;11(1):29-42.
31. van Kerrebroeck PE, Tolterodine Study Group. Significant decreases in perception of urgency and urge incontinence episodes with once-daily tolterodine treatment in patients with overactive bladder [abstract]. *Neurourol Urodyn* 2000;19(4):493-4.
32. Nilsson CG, Lukkari E, Haarala M, Kivela A, Hakonen T, Kiilholma P. Comparison of a 10-mg controlled release oxybutynin tablet with a 5-mg oxybutynin tablet in urge incontinent patients. *Neurourol Urodyn* 1997;16(6):533-42.

Ce résumé a été préparé par D<sup>r</sup> Chuong Ho; de l'OCCETS, et a été critiqué par des pairs. Le contenu est à jour au mois d'octobre, 2001.

Pour connaître les mises à jour à la réglementation de cette technologie, vérifiez les sites dans la section des Liens (Stade de la réglementation) de notre site Web : [www.ccohta.ca](http://www.ccohta.ca)

ISSN 1488-6332 (en ligne)  
ISSN 1486-2972 (imprimé)

Numéro de la convention  
de poste-publications : 40026386