



## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Mai 2017

<b>Médicament</b>	Chlorhydrate de propivéridine (Mictoryl/Mictoryl Pédiatrique)
<b>Indication</b>	Le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire ou de l'augmentation de la fréquence et de l'urgence mictionnelle chez la personne présentant un syndrome de vessie hyperactive
<b>Demande d'inscription</b>	Conformément à l'indication
<b>Forme pharmaceutique</b>	Capsules à libération modifiée de 30 mg et de 45 mg et comprimés de 5 mg pour les enfants
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 5 janvier 2017
<b>Fabricant(s)</b>	Duchesnay

L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

L'hyperactivité vésicale ou syndrome de vessie hyperactive (VHA) est un trouble chronique de l'appareil urinaire bas se caractérisant par l'urgence mictionnelle avec ou sans incontinence par impériosité, accompagnée habituellement de pollakiurie et de polyurie nocturne. Au Canada, les estimations veulent que de 12 % à 18 % de la population adulte soit aux prises avec un syndrome de VHA. Relaxant du muscle détrusor, le chlorhydrate de propivéline, qui possède des propriétés anticholinergiques et modulatrices du calcium, est destiné au traitement du syndrome de VHA. Santé Canada en a autorisé l'usage 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 propivéline est offerte en une préparation pour adultes (capsules de 30 mg et de 45 mg à libération modifiée [LM] [prolongée]) et en une préparation pédiatrique (comprimés de 5 mg, dose établie en fonction du poids pour l'enfant de 35 kg ou moins et dose quotidienne de 30 mg chez l'enfant et l'adolescent de plus de 35 kg). Le fabricant demande le remboursement de son médicament dans l'indication autorisée par Santé Canada.

Le présent sommaire rend compte de la revue systématique entreprise pour examiner les effets bénéfiques et les effets néfastes du chlorhydrate de propivéline (Mictoryl/Mictoryl Pédiatrique) dans le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire ou de l'augmentation de la fréquence et de l'urgence mictionnelle chez la personne présentant un syndrome de VHA.

### **Résultats et interprétation**

#### **Études retenues**

La revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS englobe trois études parrainées par le fabricant. Ce sont des essais cliniques à répartition aléatoire, multicentriques, à double insu et comparatifs avec placebo ou traitement de référence. L'étude P 659,1 (nombre de patients [N] = 988) compare la propivéline à LM (30 mg une fois par jour) à la propivéline à libération immédiate (LI) (15 mg deux fois par jour) et au placebo chez des adultes aux prises avec l'hyperactivité vésicale; l'étude P 1169 (N = 171) compare la propivéline pédiatrique (dose adaptée au poids) au placebo chez des enfants âgés de 5 à 10 ans présentant un syndrome de VHA; l'étude P 1300 (N = 324) compare la propivéline à LM à la toltérodine chez des Chinois adultes aux prises avec le syndrome de VHA. L'étude P 659,1 dure 32 jours, alors que les études P 1169 et P 1300 évaluent le traitement pendant 56 jours. Les études P 659,1 et P 1300 sont des essais cliniques de non-infériorité; la première a pour objectif de déterminer la non-infériorité de la propivéline à LM par rapport à la propivéline à LI en vertu d'une marge de non-infériorité de 0,5 épisode d'incontinence par jour, tandis que la seconde évalue la non-infériorité de la propivéline à LM par rapport à la toltérodine en vertu d'une marge de non-infériorité d'une miction par jour. Le principal résultat d'intérêt dans l'étude P 659,1 est la variation du nombre d'épisodes d'incontinence en 24 heures, résultat d'intérêt secondaire dans les études P 1169 et P 1300. Dans ces deux études, le principal résultat d'intérêt est la variation du nombre de mictions en 24 heures, paramètre d'intérêt secondaire pour l'étude P 659,1. Cette dernière se penche également sur les épisodes d'impériosité mictionnelle en 24 heures et la qualité de vie à titre de paramètres d'intérêt secondaire. D'autres aspects sont importants de l'avis des patients et des cliniciens experts consultés, notamment la polyurie nocturne et le nombre de serviettes d'incontinence utilisées; toutefois, les études retenues n'abordent pas ces questions.

En l'absence de données probantes sur la propivérine à LM en capsules de 45 mg, le fabricant indique que des études pharmacocinétiques démontrent 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 fabricant a transmis deux études évaluant l'efficacité de la préparation de propivérine à LI (à raison de trois fois par jour) et une étude évaluant l'efficacité de la préparation de propivérine à LI (à raison de deux fois par jour) pour appuyer la thèse de l'efficacité de la préparation de propivérine à LM aux doses de 45 mg et de 30 mg; dans son rapport, le PCEM résume ces études.

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. Chez les patients participant aux études, la fréquence des mictions (9 épisodes en 24 heures dans l'étude P 1169) et la fréquence des épisodes d'incontinence (un épisode en 24 heures dans l'étude P 1300) au début de l'étude sont relativement basses; en outre, les patients sont Européens ou Chinois, ce qui peut restreindre la possibilité d'appliquer les résultats à la pratique clinique au Canada. De plus, les preuves disponibles ne portent pas sur l'efficacité comparative de la propivérine à LM en ce qui a trait à la polyurie nocturne ou au nombre de serviettes d'incontinence, des aspects importants aux yeux des patients atteints d'hyperactivité vésicale. Pour ce qui est de l'étude P 1300, la présentation des résultats incomplète rend difficile l'interprétation de l'importance clinique des résultats sur l'efficacité.

<b>Indication à l'étude</b>
Le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire ou de l'augmentation de la fréquence et de l'urgence mictionnelle chez la personne présentant un syndrome de VHA
<b>Critère de remboursement demandé par le promoteur</b>
Conformément à l'indication

### Efficacité

En ce qui a trait à la fréquence des symptômes d'hyperactivité vésicale (incontinence, mictions et urgence mictionnelle), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la propivérine à LM et la propivérine à LI. La propivérine à LM est non inférieure à la propivérine à LI pour ce qui est de la variation de la fréquence de l'incontinence en 24 heures dans la période à l'étude (différence moyenne entre propivérine à LI et propivérine à LM et intervalle de confiance [IC] à 95 % : [REDACTED]). De plus, la propivérine à LM est non inférieure à la toltérodine pour ce qui est de la variation de la fréquence mictionnelle en 24 heures dans la période à l'étude (différence moyenne entre la toltérodine et la propivérine à LM et IC à 95 % : [REDACTED]). La propivérine à LM est statistiquement supérieure à la toltérodine en ce qui a trait à la réduction de la fréquence de l'incontinence dans la période à l'étude; cependant, la différence numérique entre les deux groupes n'est pas mentionnée. Comparativement au placebo, la propivérine à LM et la propivérine pédiatrique lui sont statistiquement supérieures pour ce qui est de la réduction de la fréquence des mictions et des épisodes d'incontinence en 24 heures dans la période à l'étude.

L'étude P 659,1 mesure la qualité de vie liée à la santé (QVLS) à l'aide du King's Health Questionnaire. Les auteurs font état d'une amélioration de la QVLS dans la période à l'étude dans les groupes de la propivérine à LM, de la propivérine à LI et du placebo. Les différences entre les groupes ne franchissent

pas le seuil de la portée statistique et leur importance clinique est modeste. Les deux autres études ne disent rien de la QVLS.

### Effets néfastes

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, la propivérine à LI et la toltérodine. L'incidence de tous les événements indésirables confondus associés à la propivérine à LM représente le double de l'incidence des événements indésirables rapportés avec le placebo; l'écart s'explique principalement par l'incidence de sécheresse buccale plus élevée avec la propivérine. 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.

Les résultats des études évaluant la propivérine à LI à la dose de 15 mg (deux ou trois fois par jour), présentées par le fabricant à titre de preuves à l'appui, donnent à penser 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 d'hyperactivité vésicale, comparativement au placebo. Pour ce qui est de l'innocuité, une étude dont les participants sont des personnes âgées présentant un haut risque cardiovasculaire ne rapporte aucun incident cardiovasculaire majeur durant la période de traitement ni dans le groupe de la propivérine à LI ni dans le groupe du placebo. Les études présentées par le fabricant à l'appui de l'efficacité de son médicament, qui sont fondées sur la bioéquivalence des préparations à LM et à LI, ont les mêmes limites que les essais cliniques examinés dans le cadre de la revue systématique (p. ex. brève durée, haut taux de réponse au placebo, difficulté à déterminer l'importance clinique des résultats), et elles n'offrent que peu de données comparatives sur l'efficacité et l'innocuité.

### Place du médicament dans le traitement

L'hyperactivité vésicale ou le syndrome de VHA est le diagnostic qui coiffe essentiellement une triade de symptômes : fréquence et urgence mictionnelle et incontinence par impériosité. Le trouble est courant, il touche les femmes comme les hommes et il est plus fréquent chez les personnes âgées. Il est d'origine idiopathique ou neurogène. L'enfant peut également présenter un syndrome de VHA dans un contexte de dysfonctionnement mictionnel ou d'un trouble du système nerveux central, soit congénital (p. ex., anomalie du tube neural, infirmité motrice cérébrale), soit acquis (p. ex., traumatisme médullaire), et l'hyperactivité vésicale a un effet dévastateur sur la qualité de vie. Il s'agit avant tout d'un diagnostic clinique, reposant sur l'anamnèse, l'examen physique et des analyses non effractives, comme l'analyse et la culture des urines. Les examens spécialisés, dont l'urodynamique et la cystoscopie, peuvent s'avérer nécessaires chez ceux qui ne répondent pas aux mesures thérapeutiques (y compris, par exemple, échec du mirabégron). Donc, rien dans la pratique n'empêche d'identifier les patients qui auraient besoin du traitement par la propivérine.

Habituellement, la démarche thérapeutique consiste en une adaptation du mode de vie par l'entraînement à la miction programmée, la modification du régime alimentaire et de l'apport liquidien, dont l'élimination des boissons contenant de la caféine, et l'évitement de la constipation. Les anticholinergiques sont les options pharmacologiques depuis de nombreuses années, qui ont tous le même profil d'effets indésirables caractéristiques de cette classe de médicaments — sécheresse buccale, vision trouble, constipation et arythmie cardiaque. Chez la personne âgée, le risque de confusion aiguë et d'altération de la fonction cognitive restreint l'utilité de cette classe de médicaments. À l'heure actuelle, six anticholinergiques sont offerts au Canada dans le traitement du syndrome de VHA

chez l'adulte (toltérodine, trospium, darifénacine, solifénacine, oxybutynine et fésotérodine); seul un d'entre eux est indiqué en pédiatrie : l'oxybutynine. La propivérine est un anticholinergique qui s'est révélé efficace dans le cadre d'essais cliniques à court terme. Il est également sûr et efficace chez les enfants. Les comparaisons entre la propivérine et les autres anticholinergiques sont limitées, mais elles établissent sa non-infériorité par rapport aux comparateurs. La propivérine est offerte dans une préparation à libération modifiée à une seule prise par jour.

La préparation de propivérine pédiatrique se présente en comprimés de 5 mg, ce qui peut poser problème chez le jeune enfant qui souvent éprouve de la difficulté à avaler des comprimés. Les autres options thérapeutiques offertes à l'adulte et à l'enfant sont le mirabégron (agoniste bêta 3) et l'injection de la toxine botulinique de type A dans le muscle détrusor. Cependant, le premier occasionne divers effets indésirables, dont des troubles gastro-intestinaux et des arythmies cardiaques, tandis que la seconde impose la cystoscopie pour l'injection, qui doit être reprise tous les six à neuf mois et s'accompagne d'un risque accru d'infection et de rétention urinaire. En raison des effets indésirables, en particulier ceux des anticholinergiques, le taux d'abandons de traitement est très élevé, seulement 35 % des patients poursuivent toujours le traitement après trois mois. D'après une analyse rétrospective de données provenant de demandes de remboursement au Canada, le taux d'abandon noté au suivi à long terme (jusqu'à quatre ans) peut aller jusqu'à 85 % chez les enfants.

Si l'on considère les traitements offerts actuellement et les normes de soins, le médicament qui serait efficace tout en causant le moins d'effets indésirables possibles viendrait combler un besoin pour les adultes et les enfants atteints d'hyperactivité vésicale. Pour l'instant, les médicaments offerts exercent un effet minime sur les symptômes, mais occasionnent des effets indésirables notables, qui sont à l'origine d'un haut taux de cessation de traitement. La propivérine chez l'adulte ou l'enfant ne semble pas beaucoup plus avantageuse que les anticholinergiques offerts dans cette indication ni que les autres traitements du syndrome de VHA. Plus précisément, son utilité chez l'enfant est incertaine, car elle se présente en comprimés, non pas en liquide, et de nombreux enfants sont incapables d'avaler des comprimés.

### Conclusion

Trois essais cliniques comparatifs randomisés et à double insu satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique. Deux évaluent le médicament chez des adultes, l'autre, chez enfants. La propivérine à LM se révèle non inférieure à la toltérodine pour ce qui est de la variation de la fréquence mictionnelle dans la période à l'étude. Elle s'avère supérieure à la toltérodine en ce qui a trait à la réduction de la fréquence de l'incontinence; de plus, la propivérine à LM et la propivérine pédiatrique sont supérieures au placebo sous l'angle de la réduction de la fréquence de l'incontinence et des mictions. Une étude démontre que, comparativement au placebo, la propivérine à LM n'exerce pas d'effet notable sur la QVLS. L'incidence des événements indésirables graves et des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables est semblable d'un groupe d'intervention à un autre. La sécheresse buccale est plus fréquente avec la propivérine à LM qu'avec le placebo. Les études examinées voient leur portée limitée par la brève durée du traitement et la difficulté à déterminer l'importance clinique des résultats.

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES CONSTATATIONS**

	P 659,1			P 1169		P 1300	
	Propivérine LM 30 mg q.d.	Propivérine LI - 15 mg b.i.d.	Placébo	Propivérine LI - pédiatrique	Placébo	Propivérine LM 30 mg q.d.	Toltérodine LP 4 mg q.d.
<b>Nombre de patients randomisés</b>	391	395	202	87	84	162	162
<b>Épisodes d'incontinence (en 24 heures)</b>							
Moyenne initiale (ÉT)	██████████	██████████	██████████	0,8 (0,8)	1,1 (1,0)	1,3 (3,1)	0,6 (1,6)
Variation (réduction) moyenne (ÉT)	██████████	██████████	██████████	0,5 (0,7)	0,2 (0,9)	0,9 (2,1)	0,3 (1,1)
Propivérine LI vs LM	Non-infériorité établie Valeur $P < 0,0001$ Propi. LI-LM <sup>a</sup> (IC à 95 %) : ██████████			Sans objet			
Propivérine LM vs placébo	LM-placébo <sup>a</sup> (IC à 95 %) : ██████████ Valeur $P$ ██████████						
Propivérine LI vs placébo	LI-placébo <sup>a</sup> (IC à 95 %) : ██████████ Valeur $P$ ██████████						
Propi. pédiatrique vs placébo	Sans objet			Propi.-placébo <sup>b</sup> (IC à 95 %) : ██████████ Valeur $P = 0,0005$		Sans objet	
Propivérine LM vs toltérodine				Sans objet		La différence est SS, mais non indiquée	
<b>Mictions (en 24 heures)</b>							
Moyenne initiale (ÉT)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	15,2 (5,8)	14,7 (6,0)
Variation (réduction) moyenne (ÉT)	3,631 (2,962)	3,659 (2,792)	2,968 (3,567)	██████████	██████████	4,6 (4,1)	3,8 (5,1)
Propivérine LI vs LM	Différence <sup>c</sup> (IC à 95 %) : ██████████ Valeur $P$ ██████████			Sans objet			
Propivérine LM vs placébo	Différence <sup>c</sup> (IC à 95 %) : ██████████ Valeur $P$ ██████████						
Propivérine LI vs placébo	Différence <sup>c</sup> (IC à 95 %) : ██████████ Valeur $P$ ██████████						
Propi.-pédiatrique vs placébo	Sans objet			██████████ Valeur $P = 0,0007$		Sans objet	
Toltérodine vs propivérine LM				Sans objet		Non-infériorité établie <sup>d</sup> Valeur $P$ NI ██████████	

## SOMMAIRE DU PCEM SUR XOLAIR

	P 659,1			P 1169		P 1300	
	Propivérine LM 30 mg q.d.	Propivérine LI - 15 mg b.i.d.	Placébo	Propivérine LI - pédiatrique	Placébo	Propivérine LM 30 mg q.d.	Toltérodine LP 4 mg q.d.
<b>Mictions impérieuses (en 24 heures)</b>							
Moyenne initiale (ÉT)	6,369 (4,166)	6,192 (3,842)	6,220 (4,212)	Pas indiqué			
Variation (réduction) moyenne (ÉT)	2,882 (3,356)	2,578 (3,396)	1,889 (4,003)				
Propivérine LI vs LM	Différence <sup>c</sup> (IC à 95 %): [REDACTÉ] Valeur P [REDACTÉ]						
Propivérine LM vs placébo	Différence <sup>c</sup> (IC à 95 %): [REDACTÉ] Valeur P [REDACTÉ]						
Propivérine LI vs placébo	Différence <sup>c</sup> (IC à 95 %): [REDACTÉ] Valeur P [REDACTÉ]						
Décès, n (%)	0	0	0	0	0	0	0
IIG, n (%)	1 (0,3)	0	0	0	0	0	4 (2,5) <sup>e</sup>
ACEI, n (%)	11 (2,8)	15 (3,8)	1 (0,5)	2 (2,3)	1 (1,2)	5 (3,1)	12 (7,4)
• Troubles gastro-intestinaux	[REDACTÉ]	[REDACTÉ]	[REDACTÉ]	[REDACTÉ]	[REDACTÉ]	0	0
Patients subissant IIAT, n (%)	134 (34,3)	152 (38,5)	41 (20,3)	20 (23,0)	17 (20,2)	[REDACTÉ]	[REDACTÉ]
• Bouche sèche	85 (21,7)	90 (22,8)	13 (6,4)	3 (3,4)	0	45 (27,7)	43 (26,5)
• Nausée	6 (1,5)	10 (2,5)	2 (1,0)	Pas de cas rapportés		Cas non résumés <sup>e</sup>	
• Vision trouble	18 (4,6)	15 (3,8)	1 (0,5)	1 (1,1)	0		

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables ; b.i.d. = deux fois par jour ; ÉT = écart type ; IC = intervalle de confiance ; IIAT = incident indésirable apparu au traitement ; IIG = incident indésirable grave ; LI = libération immédiate ; LM = libération modifiée ; LP = libération prolongée ; n = nombre de patients subissant un incident ; NI = non indiqué ; P = probabilité ; propi. = propivérine ; q.d. = une fois par jour ; SS = statistiquement significatif ; vs = versus.

<sup>a</sup>Différence par les moindres carrés ; dans l'étude P 659,1, l'analyse des épisodes d'incontinence porte sur les données au sujet de l'ensemble de la population conforme au protocole (propivérine LM : n = 363 ; propivérine LI : n = 360 ; placébo : n = 187).

<sup>b</sup>Population analysée selon le principe de l'intention de traiter (propivérine LI : n = 84 ; placébo : n = 80).

<sup>c</sup>Population analysée selon le principe de l'intention de traiter (propivérine LM : n = 384 ; propivérine LI : n = 391 ; placébo : n = 199).

<sup>d</sup>Analyse de l'ensemble de la population conforme au protocole (propivérine LM : n = 148 ; toltérodine : n = 139).

<sup>e</sup>Plusieurs cas rapportés comme remboursements individuels, mais ils ne sont pas résumés ou comptés selon le groupe.

Sources : rapports d'étude clinique P 659,1<sup>1</sup>, P 1169<sup>2</sup> et P 1300<sup>3</sup> ; Junemann 2006<sup>4</sup>, Marschall 2009<sup>5</sup> et Leng 2017<sup>6</sup>.