

RECOMMANDATION FINALE du CCCEM et MOTIFS de la RECOMMANDATION

NOUVELLE PRÉSENTATION : DARIFÉNACINE (Enablex^{MC} – Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.)

Indication : hyperactivité vésicale

Description :

La darifénacine, un antagoniste des récepteurs muscariniques M₃, est autorisé par Santé Canada pour le traitement de l'hyperactivité vésicale. Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) avait auparavant recommandé de ne pas inscrire ce médicament dans la liste des médicaments assurés (voir l'avis de recommandation finale par suite du réexamen du CCCEM du 19 octobre 2006).

Cette présentation se base sur le nouveau prix confidentiel établi par le fabricant.

Présentation :

Le médicament est disponible en comprimés à libération prolongée de 7,5 mg et de 15 mg. La posologie recommandée est de 7,5 mg ou 15 mg en une prise quotidienne.

Recommandation :

Le CCCEM recommande que la darifénacine soit inscrite, au même titre que la toltérodine, dans la liste des régimes d'assurance médicaments, pour le traitement de l'hyperactivité vésicale en cas d'intolérance ou de réponse insuffisante à l'oxybutynine à libération immédiate.

Motif de la recommandation :

Au coût quotidien de 1,46 \$, la darifénacine est plus abordable que la toltérodine à libération immédiate ou à libération prolongée (1,82 \$), mais elle est plus coûteuse que l'oxybutynine à libération immédiate (de 0,40 \$ à 0,59 \$).

Synthèse des constatations du Comité :

La nouvelle présentation se justifie par le prix confidentiel plus bas de la darifénacine, à savoir 1,46 \$ le comprimé sans égard à la concentration. Le prix du médicament dans la présentation initiale était de 1,58 \$ le comprimé.

Depuis la présentation initiale de la darifénacine, un autre essai clinique contrôlé et randomisé (ECR) à double insu a évalué le médicament. Dans cet essai clinique, Chapple et ses collaborateurs comparent la darifénacine au placebo, administrés à des sujets de 65 ans ou plus (n=400) avec hyperactivité vésicale, pendant 12 semaines. L'hyperactivité vésicale est définie comme une miction impérieuse fréquente et nocturne, qu'il y ait incontinence ou non, en l'absence d'infection et d'autres pathologies. Le principal

Programme commun d'évaluation des médicaments

résultat de l'essai clinique est la variation médiane, par rapport au moment de référence, de la moyenne hebdomadaire d'épisodes d'incontinence impérieuse. Les chercheurs observent une diminution de ces épisodes dans les deux groupes, celui de la darifénacine et celui du placebo, sans que la différence entre les deux soit statistiquement significative. Un questionnaire sur l'hyperactivité vésicale montre que, par rapport au placebo, la darifénacine diminue la pollakiurie (nombre de mictions quotidiennes) et améliore la qualité de vie, et ce, dans une mesure statistiquement significative. Les incidents cardiaques sont plus nombreux dans le groupe de la darifénacine que dans le groupe du placebo (3,4 % contre 0 %). Les auteurs ne rapportent pas de fractures. Toutefois, l'analyse des résultats regroupés des ECR, lors de l'examen initial du PCEM, révèle un risque fracturaire accru : 18 personnes qui prennent de la darifénacine ont subi une fracture tandis que personne n'en a subi dans les groupes sous placebo. Les études futures comme les programmes de surveillance de l'innocuité devraient se pencher sur le taux de fractures et d'incidents cardiaques.

Le système nerveux central des personnes âgées est particulièrement vulnérable aux effets indésirables des anticholinergiques employés dans le traitement de l'hyperactivité vésicale. Compte tenu de sa sélectivité à l'égard des récepteurs muscariniques M₃, la darifénacine altérerait moins la cognition que les antimuscariniques non sélectifs comme l'oxybutynine qui franchissent aisément la barrière hémato-encéphalique, du moins en théorie. Cependant, aucune étude n'examine l'effet de la darifénacine sur la fonction cognitive des personnes âgées traitées par ce médicament pour cause d'hyperactivité vésicale.

Lors de la présentation initiale, le Comité a étudié huit ECR d'une durée allant de 1 à 12 semaines, dont cinq essais comparent le médicament au placebo, deux essais le comparent à l'oxybutynine et un essai le compare à la toltérodine. De tous les ECR contrôlés par placebo, quatre essais indiquent une réduction statistiquement significative du nombre médian d'épisodes d'incontinence sous l'effet de la darifénacine (une diminution de 1,4 à 4,3 épisodes par semaine) et trois essais indiquent une réduction statistiquement significative de la fréquence médiane de la miction sous l'effet de la darifénacine (diminution de 0,7 à 0,9 miction par jour). Les ECR qui comparent la darifénacine à l'oxybutynine ou à la toltérodine démontrent qu'il n'y a pas de différences en matière d'efficacité entre les groupes d'intervention. Les effets de la darifénacine sont les effets indésirables anticholinergiques habituels; on constate que la sécheresse de la bouche et la constipation sont plus fréquentes dans les groupes traités par la darifénacine que dans les groupes sous placebo. En comparaison avec d'autres anticholinergiques, la darifénacine cause plus de constipation que la toltérodine et moins de sécheresse de la bouche sèche que l'oxybutynine.

À souligner :

1. Le Comité a pris en considération les données publiées et inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Les personnes qui souffrent d'hyperactivité vésicale pourraient bénéficier d'un entraînement comportemental ou des modifications des habitudes de vie; il conviendrait d'adopter des mesures non pharmacologiques avant de passer au traitement médicamenteux, quel qu'il soit.
3. Le Comité est conscient du potentiel qu'a l'utilisation grandissante d'anticholinergiques dans le traitement de l'hyperactivité vésicale, et compte tenu du nombre croissant de ces médicaments, les membres du Comité sont préoccupés par le fait que les risques semblent parfois l'emporter sur les avantages, particulièrement chez les personnes âgées. Le Comité recommande aux régimes d'assurance médicaments d'étudier les médicaments de cette classe pharmacologique afin de déterminer leur efficacité pratique, leur innocuité et leur rentabilité comparatives.
4. Le fabricant a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels comme l'autorisent les directives de confidentialité du PCEM : [CDR Confidentiality Guidelines](#).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.