



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### GEL DE CHLORURE D'OXYBUTYNYNE (Gelnique – Watson Laboratories, Inc.)

#### Indication : le traitement de la vessie hyperactive

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le gel de chlorure d'oxybutynine sur la liste des médicaments assurés.

#### Motifs de la recommandation :

1. Le Comité estime que les avantages cliniques relatifs du gel de chlorure d'oxybutynine sont incertains, car il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) qui comparent directement ce médicament à d'autres médicaments indiqués dans le traitement de la vessie hyperactive.
2. En outre, il n'y a pas d'ECR examinant l'incidence des effets indésirables anticholinergiques, notamment les effets cognitifs et les effets neurologiques, causés par le gel de chlorure d'oxybutynine par rapport aux autres produits renfermant de l'oxybutynine, en particulier chez les personnes âgées.

#### Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du gel de chlorure d'oxybutynine dans le traitement de la vessie hyperactive accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire par impériosité, de miction impérieuse et de mictions fréquentes. Antispasmodique et anticholinergique, le médicament se présente sous la forme d'un gel destiné à l'application topique, contenant 100 mg d'oxybutynine par gramme; la posologie approuvée par Santé Canada consiste en l'application du contenu d'un sachet (100 mg) une fois par jour.

#### Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu sur le gel de chlorure d'oxybutynine, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux. Le fabricant tient à ce que le prix du gel de chlorure d'oxybutynine demeure confidentiel.

#### Essais cliniques

L'étude méthodique couvre un ECR dont les participants présentent une vessie hyperactive accompagnée de symptômes d'incontinence urinaire par impériosité, de miction impérieuse et

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 21 mars 2012; réexamen du CCEM – le 16 mai 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 24 mai 2012

© ACMTS, 2012

de mictions fréquentes. L'étude OG05009 (N = 789) est un essai multicentrique à double insu de 12 semaines qui prévoit une phase ouverte subséquente de 14 semaines. L'étude compte deux groupes d'intervention : le gel de chlorure d'oxybutynine en application topique (1 g) une fois par jour et le placebo sous une forme semblable. Les deux groupes devaient se plier à des mesures non pharmacologiques et à des modifications du style de vie pour composer avec le trouble de vessie hyperactive.

La majorité des participants (89,2 %) sont des femmes, et la durée moyenne de l'incontinence urinaire est de 102 mois. L'âge moyen des participants est de 59,4 ans, et 35,9 % d'entre eux sont âgés de plus de 65 ans. Au moment de la randomisation, plus de la moitié des participants (56,4 %) rapportaient plus de quatre épisodes d'incontinence par jour.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici : la variation du nombre d'épisodes d'incontinence, de la fréquence des mictions et du nombre de mictions nocturnes, la qualité de vie, les effets indésirables graves, les effets indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'effet indésirable. La variation du nombre d'épisodes d'incontinence quotidiens par rapport au début de l'étude représente le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude OG05009.

Le questionnaire sur les répercussions de l'incontinence et le questionnaire sur la santé de King sont les deux instruments de mesure de la qualité de vie. Le premier est un questionnaire de 30 items comportant quatre sous-échelles : l'activité physique, les déplacements, les activités sociales et les relations et la santé affective. La note globale va de 0 à 400, et celle des sous-échelles va de 0 à 100. Plus la note est élevée, plus les répercussions sont graves. Le second est un questionnaire de 32 items qui évalue la perception de l'état de santé général, les répercussions de l'incontinence, la gravité des symptômes urinaires et sept domaines : la capacité fonctionnelle, les activités physiques, les activités sociales, les relations personnelles, les émotions, le sommeil et l'énergie ainsi que l'adaptation au trouble. La note va de 0 (le mieux) à 100 (le pire).

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Comparativement au placebo, le gel de chlorure d'oxybutynine produit une plus grande baisse du nombre d'épisodes d'incontinence quotidiens, dans une mesure statistiquement significative; différence moyenne (DM) (intervalle de confiance [IC] à 95 %) de -0,5 (-0,9 à -0,1).
- Comparativement au placebo, le gel de chlorure d'oxybutynine produit une plus grande baisse du nombre de mictions quotidiennes, dans une mesure statistiquement significative; DM (IC à 95 %) de -0,7 (-1,12 à -0,28).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'oxybutynine et le placebo quant à la diminution du nombre de mictions nocturnes.
- Comparativement au placebo, l'oxybutynine amène une plus grande amélioration de la qualité de vie selon les patients, comme en témoignent la note globale et la note des sous-échelles du questionnaire sur les répercussions de l'incontinence. Quant au second questionnaire (King), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre

l'oxybutynine et le placebo dans plusieurs domaines, notamment la perception de l'état de santé général, l'activité physique, les activités sociales et les émotions.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'oxybutynine et le placebo sur le plan de la proportion de patients subissant un effet indésirable grave.
- La proportion de participants éprouvant un effet indésirable est statistiquement plus grande dans le groupe de l'oxybutynine (56,8 %) que dans le groupe du placebo (48,3 %). Les effets indésirables les plus courants dans le groupe de l'oxybutynine sont la sécheresse buccale, l'infection urinaire, l'infection respiratoire et la céphalée.
- L'incidence des abandons pour cause d'effet indésirable est semblable dans les groupes du gel de chlorure d'oxybutynine et du placebo.

### **Coût et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le gel de chlorure d'oxybutynine et d'autres médicaments indiqués dans le traitement de la vessie hyperactive au Canada (oxybutynine à libération prolongée, oxybutynine à délitement immédiat, timbre de chlorure d'oxybutynine, toltérodine à libération prolongée, trospium, solifénacine et darifénacine) en supposant que tous ces médicaments sont de même efficacité. Le fabricant tient compte des coûts de la prise en charge des effets indésirables en se fondant sur une comparaison indirecte qualitative de l'information contenue dans la monographie des produits. Les lacunes de l'analyse de minimisation des coûts tiennent à l'absence de données probantes à l'appui de l'efficacité semblable et d'information comparative sur les effets indésirables (absence d'ECR de comparaison directe ou de comparaison indirecte en bonne et due forme).

Au prix indiqué par le fabricant [*tenu confidentiel à sa demande*], le coût journalier du traitement par le gel de chlorure d'oxybutynine est semblable à celui du timbre de chlorure d'oxybutynine (1,80 \$), est inférieur à celui de l'oxybutynine à libération prolongée (1,79 \$ à 5,36 \$), de la toltérodine à délitement immédiat ou à libération prolongée (1,85 \$), mais supérieur à celui du trospium (1,53 \$), de la solifénacine (1,50 \$) de la darifénacine (1,46 \$) et de l'oxybutynine à délitement immédiat (0,20 \$ à 0,39 \$). Avant de formuler sa recommandation, le Comité tient compte du prix du médicament; dans le cas qui nous occupe, ce prix est tenu confidentiel à la demande du fabricant conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

### **Observations de groupes de patients :**

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'incontinence urinaire qui accompagne le trouble de vessie hyperactive peut avoir d'énormes répercussions sur les activités physiques et sociales et le bien-être affectif.
- Les patients estiment que les effets indésirables des anticholinergiques, particulièrement la sécheresse buccale, sont à l'origine pour une grande part de l'inobservance thérapeutique et de l'arrêt du traitement.

### **Autres sujets de discussion :**

- Les effets anticholinergiques des médicaments indiqués dans le traitement de la vessie hyperactive constituent un sujet de grande préoccupation dans la population âgée, et le produit qui occasionnerait moins d'effets indésirables anticholinergiques que les médicaments offerts en ce moment serait particulièrement avantageux.

- Le Comité a envisagé la possibilité de recommander l'inscription du gel de chlorure d'oxybutynine sur la liste des médicaments assurés en cas d'intolérance de l'oxybutynine à délitement immédiat ou de réponse insuffisante à ce médicament. Cependant, non seulement les ECR ne comparent pas le gel à un traitement actif, mais ils n'offrent pas d'information sur ces cas (intolérance, réponse insuffisante); une analyse de sous-groupe transmise par le fabricant porte sur les utilisateurs passés ou actuels de médicaments destinés au traitement de la vessie hyperactive participant à l'étude OG05009, mais elle ne se penche pas sur ces cas.
- Les mesures non pharmacologiques, comme la gestion de l'apport liquidien, les exercices de Kegel et la diminution de l'exposition à des irritants vésicaux, constituent un volet important de la prise en charge de la vessie hyperactive.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 21 mars 2012

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### Réunion du 16 mai 2012

#### Membres absents :

Aucun

#### Conflits d'intérêts :

Aucun

### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation figurent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

La recommandation du CCEM 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, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*

---

### Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 21 mars 2012; réexamen du CCEM – le 16 mai 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 24 mai 2012

© ACMTS, 2012

page 5 sur 5