



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

MIRABEGRON

(Myrbetriq — Astellas Pharma Canada inc.)

Indication : l'hyperactivité vésicale

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter le mirabegron à la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'hyperactivité vésicale caractérisée par des symptômes de miction impérieuse, d'anancurésie et de pollakiurie, conformément au critère clinique et aux conditions ci-dessous :

Critère clinique :

- Intolérance ou réponse insuffisante à un traitement anticholinergique administré adéquatement.

Conditions :

- Couverture selon les mêmes modalités que les autres médicaments indiqués en deuxième intention, après l'oxybutynine, dans l'hyperactivité vésicale.
- Ne pas utiliser en concomitance avec un autre traitement médicamenteux de l'hyperactivité vésicale.

Motifs de la recommandation :

1. Neuf essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu et une métaanalyse en réseau démontrent que le mirabegron est supérieur au placebo et équivalent à des anticholinergiques dans l'atténuation des symptômes d'hyperactivité vésicale. La fréquence de la sécheresse buccale, effet indésirable d'importance clinique pour les patients, semble plus faible avec le mirabegron qu'avec les anticholinergiques comparateurs.
2. Au prix indiqué par le fabricant (■■■■ \$ par jour), le mirabegron est plus coûteux que l'oxybutynine générique à libération immédiate (0,20 \$ à 0,30 \$ par jour), mais moins coûteux que d'autres anticholinergiques (1,50 \$ à 2,28 \$ par jour) couverts comme options de deuxième intention dans le traitement de l'hyperactivité vésicale par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

À souligner :

Le Comité note que la formation comportementale et la modification du style de vie peuvent être utiles aux personnes affligées d'hyperactivité vésicale, et que des stratégies non pharmacologiques devraient être envisagées avant d'instituer un traitement médicamenteux.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Le mirabegron est indiqué dans le traitement de l'hyperactivité vésicale se manifestant par des symptômes de miction impérieuse, d'anancurésie et de pollakiurie. Il s'agit d'un agoniste sélectif de l'adrénorécepteur bêta-3 offert en comprimés de 25 mg et de 50 mg. La posologie recommandée dans la monographie est de 25 mg par la voie orale une fois par jour ; la dose maximale est de 50 mg par jour.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : un examen méthodique d'ECR portant sur le mirabegron, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

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

- Les personnes affligées d'hyperactivité vésicale vivent dans la crainte constante de l'incontinence ou d'une miction impérieuse impossible à maîtriser, notamment lorsqu'elles passent de la position assise à la position debout ; pour parer à cette éventualité, elles cherchent à savoir où se trouvent les toilettes partout où elles vont, qu'elles se déplacent à pied ou à vélo. Leur état leur cause de la gêne, altère leur estime d'elles-mêmes et suscite un sentiment de perte d'emprise sur leur vie. Elles doivent peut-être se lever la nuit à plusieurs reprises pour uriner, ce qui accroît le risque de troubles du sommeil, de chutes et de fractures.
- La miction impérieuse et l'anancurésie sont les symptômes de l'hyperactivité vésicale les plus importants à maîtriser.
- Beaucoup cessent le traitement anticholinergique parce qu'ils ne tolèrent pas les effets indésirables (sècheresse buccale, constipation, vision trouble, incapacité de conduire, trouble cognitif) ou en raison d'une réponse incomplète au traitement. La plupart des personnes aux prises avec ce trouble détestent porter une serviette d'incontinence, et le fait de devoir s'en procurer devient très coûteux avec le temps.
- Les patients espèrent qu'un nouveau médicament maîtrisera mieux leurs symptômes, comportera moins d'effets indésirables que les traitements actuels, améliorera leur qualité de vie, notamment en réduisant leur anxiété à propos de la survenue d'un épisode d'incontinence, et leur sommeil, et sera plus facile à prendre.

Essais cliniques

L'examen méthodique couvre neuf ECR à double insu portant sur l'hyperactivité vésicale chez l'adulte : cinq études de 12 semaines comparatives avec placebo et traitement de référence examinant l'efficacité du médicament (SCORPIO [N = 1 987], étude 048 [N = 1 139], étude 090 [N = 1 126], DRAGON [N = 928] et SYMPHONY [N = 1 306]), deux études de 12 semaines comparatives avec placebo (ARIES [N = 1 329] et CAPRICORN [N = 1 306]), une étude de 12 semaines comparative avec traitement de référence évaluant la non-infériorité du médicament (BEYOND [N = 1 870]) et une étude de 52 semaines comparative avec traitement de référence examinant l'innocuité du médicament (TAURUS [N = 2 452]). De 35 % à 62 % des participants des essais cliniques n'ont jamais pris de médicaments destinés à traiter l'hyperactivité vésicale auparavant, sauf dans l'étude BEYOND où tous les patients ont été

traités auparavant, mais chez qui les médicaments employés ont été inefficaces. Six essais cliniques de 12 semaines comparent le mirabegron à la dose de 25 mg ou de 50 mg par jour et le placebo ; quatre essais comprennent un groupe de patients traités par la toltérodine à libération prolongée à la dose de 4 mg par jour (SCORPIO, étude 048, étude 090 et DRAGON). Un essai clinique évalue la non-infériorité du mirabegron à raison de 50 mg par jour comparativement à la solifénacine à la dose de 5 mg par jour (BEYOND) et un essai examine l'efficacité du mirabegron à la dose de 25 mg ou de 50 mg par jour en appoint à la solifénacine (2,5 mg, 5 mg ou 10 mg par jour) comparativement à la solifénacine seule (SYMPHONY). L'essai clinique de 52 semaines (TAURUS) compare mirabegron 50 mg par jour et toltérodine à libération prolongée à raison de 4 mg par jour sous l'angle de l'innocuité.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici : variation du nombre d'épisodes d'incontinence, de la fréquence mictionnelle et du nombre de mictions impérieuses ; qualité de vie ; incidents indésirables graves ; incidents indésirables dans l'ensemble ; abandons pour cause d'effets indésirables. Les études mesurent les symptômes et la qualité de vie liée à la santé (QVLS) à l'aide de diverses échelles, dont l'échelle Patient Perception of Intensity of Urgency Scale (PPIUS), l'échelle Patient Perception of Bladder Condition (PPBC), l'instrument Overactive Bladder Questionnaire (OAB-q) et le King's Health Questionnaire (KHQ).

Sept essais cliniques de 12 semaines ont pour principal critère d'évaluation la variation du nombre de mictions en 24 heures par rapport à la valeur initiale. Les études SCORPIO, ARIES et CAPRICORN y ajoutent la variation du nombre d'épisodes d'incontinence en 24 heures par rapport à la valeur initiale. L'essai clinique SYMPHONY a choisi la variation du volume uriné moyen par rapport à la valeur initiale comme principal critère d'évaluation. Enfin, l'innocuité constitue le principal critère d'évaluation de l'étude TAURUS de 52 semaines, laquelle ne prévoit pas toutefois d'analyses statistiques des différences entre les interventions quant aux paramètres d'innocuité ou d'efficacité examinés.

Efficacité

- Toutes les études font état d'une réduction des symptômes d'hyperactivité vésicale (incontinence, anancurésie, mictions, mictions impérieuses et nycturie) par rapport au début de l'étude avec le placebo, le mirabegron, la solifénacine, le mirabegron associé à la solifénacine et la toltérodine.
- La différence moyenne (intervalle de confiance à 95 %) sur le plan de la variation du nombre de mictions en 24 heures au terme de l'étude par rapport à la valeur initiale est la suivante :
 - Mirabegron 25 mg contre placebo : -0,45 (-0,99 à 0,10) dans l'étude DRAGON ; -0,47 (-0,82 à -0,13) dans l'étude CAPRICORN ; -0,05 (-0,87 à 0,77) dans l'étude SYMPHONY.
 - Mirabegron 50 mg contre placebo : -0,60 (-0,90 à -0,29) dans l'étude SCORPIO ; -0,86 (-1,16 à -0,57) dans l'étude 048 ; -0,57 (-1,04 à -0,09) dans l'étude 090 ; -0,64 (-1,19 à -0,10) dans l'étude DRAGON ; -0,61 (-0,98 à -0,24) dans l'étude ARIES ; -0,42 (-0,76 à -0,08) dans l'étude CAPRICORN ; -0,13 (-0,94 à 0,69) dans l'étude SYMPHONY.

- Mirabegron 50 mg contre toltérodine 4 mg à libération prolongée : -0,34 (-0,64 à -0,04) dans l'étude SCORPIO ; -0,25 (-0,55 à 0,04) dans l'étude 048 ; -0,60 (-1,07 à -0,13) dans l'étude 090, 0,12 (-0,11 à 0,35) dans l'étude TAURUS.
- Mirabegron 50 mg contre solifénacine 5 mg : 0,18 (-0,06 à 0,42) dans l'étude BEYOND (critère de non-infériorité non satisfait) ; -0,02 (-0,73 à 0,69) dans l'étude SYMPHONY.
- Mirabegron 50 mg plus solifénacine 5 mg contre solifénacine 5 mg : -0,80 (-1,39 à -0,22) dans l'étude SYMPHONY.
- Les différences entre mirabegron et toltérodine à libération prolongée sous l'angle des critères d'évaluation ayant trait aux symptômes ne sont pas statistiquement significatives à l'exception de la variation du nombre de mictions en 24 heures dans les études SCORPIO et 090 (écart qui dénote la supériorité du mirabegron à la dose de 50 mg) et de la variation du nombre d'épisodes d'incontinence en 24 heures dans l'étude TAURUS (écart qui dénote la supériorité de la toltérodine).
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre mirabegron et solifénacine sous l'angle des critères d'évaluation ayant trait aux symptômes d'hyperactivité vésicale. Dans l'étude BEYOND, le critère de non-infériorité n'est pas satisfait dans la comparaison entre mirabegron 50 mg et solifénacine 5mg du point de vue du principal critère d'évaluation qu'est la fréquence mictionnelle.
- Le traitement combiné (mirabegron et solifénacine) se révèle statistiquement supérieur à la solifénacine en monothérapie quant au nombre d'épisodes de miction impérieuse, à la fréquence mictionnelle et à la proportion de patients continents dans l'étude SYMPHONY.
- Les études mesurent la QVLS à l'aide d'instruments validés précisément pour l'hyperactivité vésicale. Tous les traitements démontrent une amélioration de la qualité de vie au début du traitement, mais les différences entre les groupes restent minimes et leur importance clinique, incertaine.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- L'incidence des événements indésirables graves, des événements indésirables dans l'ensemble et des abandons pour cause d'effets indésirables est sensiblement la même qu'il s'agisse du mirabegron, du placebo, de la solifénacine, du mirabegron combiné avec la solifénacine ou de la toltérodine dans les essais cliniques de 12 semaines, ou du mirabegron et de la toltérodine dans l'essai clinique de 52 semaines.
- L'incidence de la sécheresse buccale est plus élevée dans les groupes de la toltérodine (8 % à 14 %), de la solifénacine (6 % à 30 %) et du mirabegron combiné avec la solifénacine (9 % à 20 %) que dans les groupes du mirabegron (< 1 % à 5 %) ou du placebo (2 % à 5 %), mais l'incidence d'autres incidents indésirables associés aux anticholinergiques est semblable dans tous les groupes.
- Par rapport aux comparateurs, le mirabegron ne semble pas augmenter le risque d'incidents cardiovasculaires indésirables.

Cout et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le mirabegron aux doses de 25 mg et de 50 mg à l'oxybutynine à libération immédiate, à la darifénacine à libération prolongée, à la fésotérodine à libération prolongée, à la solifénacine, à la toltérodine à libération prolongée et au chlorure de trospium à libération immédiate dans le traitement de l'hyperactivité vésicale chez des adultes, certains ayant déjà été traités pour cette affection, d'autres pas, sur un horizon temporel d'un an. La théorie de l'équivalence des interventions sur les plans de

l'efficacité et de l'innocuité s'appuie sur des essais cliniques comparant le mirabegron et la solifénacine ou la toltérodine et sur une comparaison indirecte avec les autres anticholinergiques financée par le fabricant.

Le PCEM fait remarquer qu'il existe peu de preuves de l'efficacité et de l'innocuité comparatives du mirabegron chez les patients ayant reçu un traitement anticholinergique administré adéquatement qui a échoué. De plus, l'étude BEYOND, qui a recruté des personnes atteintes d'hyperactivité vésicale n'ayant pas répondu à des anticholinergiques, ne parvient pas à démontrer la non-infériorité du mirabegron par rapport à la solifénacine.

À la posologie recommandée, le mirabegron (■■■■ \$ par jour) est plus onéreux que l'oxybutynine générique à libération immédiate (0,20 \$ à 0,30 \$ par jour), mais moins onéreux que des anticholinergiques actuellement couverts par bon nombre de régimes d'assurance médicaments en tant qu'options de deuxième intention dans le traitement de l'hyperactivité vésicale (darifénacine à libération prolongée, fésotérodine à libération prolongée, solifénacine, toltérodine à libération prolongée, chlorure de trospium à libération immédiate et oxybutynine à libération prolongée, dont le cout varie de 1,50 \$ à 2,28 \$ par jour). Le mirabegron pourrait se traduire par des économies allant de ■■■■ à ■■■■ dollars par patient par an s'il est utilisé seul (monothérapie) comparativement aux anticholinergiques de deuxième intention. Si le mirabegron est utilisé en association avec un anticholinergique de deuxième intention couvert par les régimes d'assurance médicaments, le cout du traitement risque de considérablement augmenter.

Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ce qui suit :

- Un seul des ECR retenus (BEYOND) est conçu pour évaluer la non-infériorité du mirabegron par rapport à un médicament d'usage courant dans la pharmacothérapie de deuxième intention de l'hyperactivité vésicale. Il n'atteint pas son objectif de démontrer effectivement la non-infériorité du mirabegron par rapport à la solifénacine sous l'angle du principal critère d'évaluation, à savoir, la fréquence mictionnelle, selon la marge de non-infériorité prédéterminée de 0,2 miction par 24 heures.
- La métaanalyse en réseau du fabricant indique que le mirabegron et certains anticholinergiques (darifénacine, fésotérodine, oxybutynine à libération immédiate ou prolongée, toltérodine à libération immédiate ou prolongée et trospium à libération immédiate ou prolongée) ont une efficacité similaire quant aux épisodes de miction et d'incontinence. Cette constatation est appuyée par les nouvelles analyses effectuées par l'Evidence Review Group du National Institute for Health and Care Excellence (NICE), sauf en ce qui concerne la solifénacine, jugée beaucoup plus efficace dans la réduction de l'incontinence que le mirabegron à la dose de 50 mg.
- Les patients mentionnent que la sècheresse buccale est un effet indésirable difficile à supporter, et le mirabegron en occasionne moins que les comparateurs.
- Tous les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM couvrent l'oxybutynine à libération immédiate (comprimés de 5 mg) ; la couverture des anticholinergiques de deuxième intention varie cependant d'un régime à un autre.

Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'absence de données probantes sur les aspects que voici :

- L'innocuité et l'efficacité à long terme du mirabegron comparativement à d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, M. Franck Gavin, D^r Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk et D^r Adil Virani.

Réunion du 15 octobre 2014

Absences : aucune

Conflits d'intérêts : aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'attention 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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent 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'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.