



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### FUMARATE DE FÉSOTÉRODINE À LIBÉRATION PROLONGÉE (Toviaz – Pfizer Canada Inc.)

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

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire la fésotérodine sur la liste des médicaments assurés selon les mêmes critères que la toltérodine à libération prolongée.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Trois essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu opposent la fésotérodine à la toltérodine à libération prolongée dans le traitement de la vessie hyperactive. La fésotérodine produit des effets semblables à ceux de la toltérodine sur le plan de la diminution des épisodes d'incontinence pour cause d'impériosité et des mictions.
2. Au prix indiqué par le fabricant [*tenu confidentiel à sa demande*], le coût journalier du traitement par la fésotérodine à raison de 4 mg ou 8 mg par jour est inférieur à celui du traitement par la toltérodine à libération prolongée à la dose de 4 mg par jour (1,91 \$). Le Comité a tenu compte du prix confidentiel dans sa décision à propos de la couverture du médicament; le fabricant a demandé à ce que cette information demeure confidentielle conformément au *Confidentiality Guidelines* du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

#### **Contexte :**

Santé Canada a autorisé la commercialisation du fumarate de fésotérodine à libération prolongée dans le traitement des patients aux prises avec une vessie neurogène présentant des symptômes d'urgence, de fréquence ou d'incontinence avec urgent besoin d'uriner, ou toute combinaison de ces symptômes. Anticholinergique et antispasmodique, le médicament se vend en comprimés à libération prolongée de 4 mg ou de 8 mg. Santé Canada recommande d'instaurer le traitement à la dose initiale de 4 mg une fois par jour; la dose peut être augmentée à 8 mg une fois par jour selon la réaction et la tolérance du patient.

#### **Synthèse des constatations du CCEM :**

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique d'ECR à double insu sur la fésotérodine et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Le fabricant tient à ce que le prix du médicament demeure confidentiel.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique porte sur trois ECR multinationaux, à double insu, de 12 semaines, menés auprès de personnes ayant des antécédents de vessie hyperactive se manifestant par des symptômes d'incontinence urinaire par impériosité, de miction impérieuse et de miction fréquente. Des patients, dans une proportion de 57 %, n'ont pas subi l'échec thérapeutique d'un autre médicament employé pour traiter la vessie hyperactive; la proportion de patients qui n'ont pas répondu à l'oxybutynine est inconnue.

- L'étude SP583 (N = 1 135) répartit les participants de façon aléatoire dans l'un ou l'autre de quatre groupes d'intervention : la fésotérodine à la dose de 4 mg ou de 8 mg par jour, la toltérodine à libération prolongée à raison de 4 mg par jour et le placebo.
- Les études A0221008 (N = 1 712) et A0221046 (N = 2 417) randomisent les participants dans l'un ou l'autre de trois groupes d'intervention : la fésotérodine à la dose de 4 mg par jour durant une semaine, puis de 8 mg par jour durant les 11 autres semaines, la toltérodine à libération prolongée à raison de 4 mg par jour et le placebo.

La fréquence de la cessation prématurée du traitement dans les études SP583, A0221008 et A0221046 est respectivement de 13,0 %, de 9,8 % et de 9,6 %; il n'y a pas de différences remarquables entre les groupes d'intervention sous cet angle.

### **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 par impériosité, du nombre de 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. L'étude SP583 a prévu deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité, à savoir la variation du nombre moyen de mictions et du nombre d'épisodes d'incontinence par impériosité en 24 heures, du début de l'étude à son terme (12 semaines), et la réponse thérapeutique, tandis que les études A0221008 et A0221046 ont pour principal critère d'évaluation la variation du nombre moyen d'épisodes d'incontinence par impériosité en 24 heures du début de l'étude à son terme (12 semaines).

Le questionnaire sur la santé de King dans l'étude SP583 et le questionnaire sur la vessie hyperactive (OAB-q pour Overactive Bladder Questionnaire) dans les études A0221008 et A0221046 sont les deux instruments de mesure de la qualité de vie. Le second est un questionnaire de 33 items évaluant les répercussions des symptômes d'hyperactivité vésicale pour le patient durant la semaine précédente. La note globale va de 33 à 198 (note de 1 à 6 pour chaque item). Plus la note est élevée, plus les répercussions sont graves. Le premier 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 à la toltérodine à libération prolongée, la fésotérodine à la dose de 8 mg par jour produit une plus grande baisse du nombre d'épisodes quotidiens d'incontinence par impériosité, dans une mesure statistiquement significative; la différence moyenne (DM) (intervalle de confiance [IC] à 95 %) est respectivement de -0,48 (-0,92 à -0,05), de -0,11 (-0,2 à -0,02) et de -0,21 (-0,36 à -0,06) dans les études SP583, A0221008 et A0221046. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la fésotérodine à raison de 4 mg par jour et la toltérodine de ce point de vue.
- Dans les études SP583 et A0221008, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la toltérodine et la fésotérodine quant à la diminution du nombre de mictions quotidiennes. Dans l'étude A0221046, la fésotérodine à la dose de 8 mg amène une réduction des mictions statistiquement plus grande que ne le fait la toltérodine : DM (IC à 95 %) de -0,4 (-0,6 à -0,1).
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la toltérodine et la fésotérodine quant à la diminution du nombre de mictions nocturnes dans les essais cliniques examinés.
- Comparativement à la toltérodine, la fésotérodine s'accompagne d'une plus grande amélioration de la qualité de vie selon le questionnaire OAB-q dans les études A0221008 et A0221046. Quant à l'étude SP583 qui évalue la qualité de vie selon le questionnaire King, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux médicaments.

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

- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la toltérodine et la fésotérodine sur le plan de la proportion de patients subissant un effet indésirable grave dans les essais cliniques examinés.
- La proportion de participants éprouvant un effet indésirable est statistiquement plus grande dans les groupes de la fésotérodine à la dose de 8 mg (respectivement 58 %, 52,0 % et 47,8 % dans les études SP583, A0221008 et A0221046) que dans les groupes de la toltérodine (50 %, 40,9 % et 38,5 %). L'incidence de la sécheresse buccale et de la constipation est plus grande statistiquement dans le groupe de la fésotérodine à raison de 8 mg que dans le groupe de la toltérodine dans trois études pour ce qui est de la sécheresse buccale et dans deux pour ce qui est de la constipation.
- Dans l'étude A0221046, l'incidence des abandons pour cause d'effet indésirable dans le groupe de la fésotérodine à la dose de 8 mg est statistiquement supérieure à celle dans le groupe de la toltérodine, tandis qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative sous cet angle entre les deux médicaments dans les deux autres études.

#### **Coût et rentabilité**

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare la fésotérodine à d'autres médicaments en administration orale indiqués dans le traitement de la vessie hyperactive (toltérodine, solifénacine, trospium et darifénacine) en reprenant l'information clinique (efficacité) des études SP583, A0221008 et A0221046 et les résultats sur les effets indésirables d'une métaanalyse en réseau publiée. Le PCEM constate que les données probantes issues des essais cliniques révèlent que l'incidence des effets indésirables en général est plus élevée avec la fésotérodine à la dose de 8 mg qu'avec la toltérodine, ce qui viendrait contredire l'hypothèse de l'innocuité semblable des deux médicaments.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Au prix indiqué par le fabricant [tenu confidentiel à sa demande], le coût journalier du traitement par la fésotérodine à raison de 4 mg ou de 8 mg par jour est inférieur à celui du traitement par la toltérodine à libération prolongée à la dose de 4 mg par jour (1,91 \$), par la solifénacine à raison de 5 mg ou 10 mg par jour (1,64 \$), par le trospium à raison de 20 mg deux fois par jour (1,55 \$), par la darifénacine à la dose de 7,5 mg ou de 15 mg par jour (1,58 \$) ou par l'oxybutynine à libération prolongée à raison de 5 mg à 30 mg par jour (1,83 \$ à 5,50 \$), mais qu'il est supérieur à celui du traitement par l'oxybutynine à délitement immédiat à la dose de 5 mg de deux à quatre fois par jour (0,20 \$ à 0,39 \$).

### Observations de groupes de patients :

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

### Autre sujet de discussion :

- Les effets indésirables des anticholinergiques touchant le système nerveux central constituent un sujet de grande préoccupation dans la population âgée. Le Comité estime que, même si les essais cliniques examinés ne rapportent pas de différence entre les médicaments sur ce plan, il se peut que des effets de cette nature se produisent sans être consignés comme tels.

### 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 19 septembre 2012

#### Membres absents :

Deux membres n'y sont pas.

#### 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*.

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.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 19 septembre 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 18 octobre 2012

© ACMTS, 2012

page 4 sur 5

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.*