

MICTORYL^{MC} ET MICTORYL^{MC} PÉDIATRIQUE – Hyperactivité vésicale

FÉVRIER 2018

Marque de commerce : Mictoryl

Dénomination commune : Propivérine (chlorhydrate de)

Fabricant : Duchesnay

Forme : Capsule longue action

Teneurs : 30 mg et 45 mg

Marque de commerce : Mictoryl Pédiatrique

Dénomination commune : Propivérine (chlorhydrate de)

Fabricant : Duchesnay

Forme : Comprimé

Teneur : 5 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Mictoryl^{MC} et Mictoryl^{MC} Pédiatrique sur les listes des médicaments pour le traitement de l'hyperactivité vésicale selon les indications reconnues proposées pour le paiement.

Indications reconnues pour le paiement :

Mictoryl^{MC}

- ◆ pour le traitement de l'hyperactivité vésicale pour les personnes chez qui l'oxybutynine est mal tolérée, contre-indiquée ou inefficace.

Mictoryl^{MC} Pédiatrique

- ◆ pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'enfant.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La propivérine possède des propriétés anticholinergiques ainsi que des propriétés modulatrices du calcium qui entraînent respectivement un relâchement du muscle lisse de la vessie et un effet antispasmodique musculotrope. Ce médicament est indiqué « pour le traitement symptomatique de l'incontinence urinaire et/ou de l'augmentation de la fréquence et de l'urgence urinaire chez des patients qui présentent un syndrome de vessie hyperactive ». La formulation à libération prolongée

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

(Mictoryl^{MC}) est destinée aux adultes, alors que celle à libération immédiate (Mictoryl^{MC} Pédiatrique) s'adresse aux enfants de 5 ans ou plus. Plusieurs antimuscariniques sont inscrits sur les listes des médicaments pour le soulagement des symptômes de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte. Dans la section régulière figurent l'oxybutynine à libération immédiate (versions génériques), la toltérodine (Detrol^{MC}, Detrol^{MC} LA, et leurs versions génériques) et la solifénacine (Vesicare^{MC} et ses versions génériques). À titre de médicaments d'exception, on y retrouve l'oxybutynine sous des formes à libération prolongée (Ditropan XL^{MC} et Oxytrol^{MC}), la fésotérodine (Toviaz^{MC}), le trospium (Trosec^{MC}) et un agoniste sélectif des récepteurs β_3 -adrénergiques, le mirabegron (Myrbetriq^{MC}). Parmi tous ces médicaments, seuls les comprimés à libération immédiate d'oxybutynine sont indiqués pour un usage pédiatrique. Il s'agit de la première évaluation de Mictoryl^{MC} et de Mictoryl^{MC} Pédiatrique par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les données analysées, les études de Leng (2017), de Marschall-Kehrel (2009) et d'Allousi (2010) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'abrégé d'Eisenhardt (2014) relatif à l'étude P 1393 a été considéré, afin d'évaluer la pertinence de la teneur de 45 mg.

Population adulte

L'essai de non-infériorité de Leng est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par un traitement actif. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la propivérine à celles de la toltérodine chez 324 adultes atteints du syndrome d'hyperactivité vésicale. Au moment de la répartition, ces sujets devaient notamment présenter au moins 8 mictions en 24 heures et au moins un épisode d'urgence mictionnelle, avec ou sans incontinence urinaire. Les participants ont reçu, une fois par jour, 30 mg de propivérine ou 4 mg de toltérodine, à partir de formulations orales à longue action. Le paramètre principal d'efficacité est la variation du nombre de mictions en 24 heures à la semaine 8 par rapport à la valeur initiale; la marge de non-infériorité est définie par une limite supérieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les traitements qui ne dépasse pas 1. Le tableau qui suit présente les principaux résultats d'efficacité selon l'analyse de la population en intention de traiter.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Leng (2017)

Variation moyenne par 24 heures à la semaine 8 comparativement à la valeur initiale	Propiverine 30 mg/jour (n = 162)	Toltérodine 4 mg/jour (n = 162)	Différence (IC95 %) ^a ou valeur p ^a
Nombre de mictions	-4,6	-3,8	-0,55 (-1,3 à 0,2) ^b
Nombre d'épisodes d'incontinence	-0,9	-0,3	p = 0,0275

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

a Analyse statistique sur la population en intention de traiter, constituée des sujets ayant reçu au moins une dose d'un traitement et ayant au moins une évaluation au cours de celui-ci. L'évaluation des données manquantes est fondée sur le report prospectif de la dernière observation (*Last Observation Carried Forward*, LOCF).

b Résultat ajusté pour contrer l'influence possible sur le résultat, causée par la participation de plusieurs centres à l'étude.

En raison du type de devis utilisé, cette étude correspond à un niveau de preuve élevé. Sa qualité méthodologique est jugée acceptable. Les principaux éléments relevés sont les suivants :

- Le choix du comparateur est adéquat et les paramètres d'évaluation de l'efficacité choisis sont jugés pertinents.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- La durée de l'étude est considérée comme satisfaisante, bien qu'elle soit plus courte que la durée minimale usuellement recommandée (12 semaines) pour évaluer des traitements symptomatiques de l'hyperactivité vésicale.
- Le recours à la double substitution pour préserver l'insu est une mesure adéquate.
- La faible proportion de patients ayant déjà été traités avec un antimuscarinique constitue un avantage pour minimiser le risque de biais de sélection.
- La marge de non-infériorité choisie est jugée acceptable.
- Le déséquilibre entre les groupes du nombre moyen initial d'épisodes d'incontinence en 24 heures (1,3 avec la propivérine et 0,6 avec la toltérodine) n'est pas statistiquement significatif. Cependant, il est jugé cliniquement significatif. Par ailleurs, la publication est muette en ce qui concerne la prise en compte des valeurs initiales dans l'analyse statistique des résultats. Par conséquent, l'effet de la propivérine sur ce paramètre pourrait être surestimé.

Selon l'analyse sur la population en intention de traiter, les résultats démontrent que la propivérine est non inférieure à la toltérodine pour réduire la fréquence mictionnelle quotidienne. Bien que l'analyse sur la population *per protocole*, plus conservatrice en cas d'essai de non-infériorité, ait été prévue, les résultats n'ont pas été publiés. Cependant, il est rapporté qu'ils sont semblables à ceux obtenus avec la population en intention de traiter. En outre, les résultats indiquent que la propivérine est plus efficace que la toltérodine pour diminuer la fréquence des épisodes d'incontinence urinaire. Toutefois, la prudence s'impose quant à l'interprétation de cette supériorité, en raison du déséquilibre entre les groupes quant au nombre d'épisodes d'incontinence avant le traitement. Dans ces circonstances, l'INESSS peut, tout au plus, conclure que l'efficacité des deux antimuscariniques se ressemble pour le soulagement des symptômes de l'hyperactivité vésicale.

Innocuité

Les résultats de l'étude de Leng révèlent que l'incidence des effets indésirables est semblable avec la prise de la propivérine et de la toltérodine, soit de l'ordre de 40 %, avec, en tête de liste, la sécheresse buccale, éprouvée par environ 27 % des sujets de chaque groupe. La constipation et la sécheresse oculaire sont survenues légèrement plus souvent avec la propivérine, avec une incidence qui ne dépasse cependant pas 3,1 %. Bref, ces résultats indiquent que le profil d'innocuité de ces médicaments et l'incidence de leurs effets indésirables sont comparables.

Pertinence de la teneur de 45 mg

L'étude ouverte, prospective et non interventionnelle P 1393, d'une durée de 12 semaines, a pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité des formulations à libération prolongée de propivérine, dosées à 30 mg et à 45 mg, dans un contexte de pratique clinique. Y ont participé 1 335 personnes présentant de l'hyperactivité vésicale. En cours de traitement, la dose pouvait être augmentée ou réduite. Des résultats, tirés de l'abrégé d'Eisenhardt, indiquent que pour des patients dont les symptômes sont graves ou chez qui l'efficacité de la dose de 30 mg est insuffisante, la dose de 45 mg peut être pertinente. En conséquence, l'INESSS croit que les deux formulations sont d'intérêt pour traiter l'hyperactivité vésicale chez l'adulte.

Comparaison avec d'autres agents indiqués pour traiter l'hyperactivité vésicale

Dans de précédentes évaluations (INESSS 2013 et 2014), l'INESSS avait reconnu que le mirabegron et les antimuscariniques inscrits sur les listes avaient globalement une efficacité comparable pour traiter

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'hyperactivité vésicale. Outre l'oxybutynine à libération immédiate, il en serait de même pour l'innocuité des antimuscariniques. Par ailleurs, malgré leur profil d'effet indésirable différent, l'INESSS avait jugé que la tolérabilité du mirabegron s'apparentait à celle des antimuscariniques, à l'exception de l'oxybutynine à libération immédiate. En se fondant sur son analyse des résultats de l'étude de Leng, l'INESSS estime que les probabilités sont faibles pour que l'ampleur de l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la propivérine se distinguent des médicaments précités, considérés comme ses comparateurs.

Population pédiatrique

L'essai de Marschall-Kehrel est une étude multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo. Elle a pour but de comparer l'efficacité et la tolérabilité de la propivérine à celles d'un placebo, chez 171 enfants présentant de l'hyperactivité vésicale d'origine non neurogène. Celle-ci était caractérisée par au moins 8 mictions en 24 heures et au moins un épisode d'incontinence sur une période de 7 jours. Seuls des enfants âgés de 5 à 10 ans, dont le poids variait de 17 kg à 45 kg, étaient admissibles. Pendant 8 semaines, ils ont reçu quotidiennement un placebo ou des comprimés à libération immédiate de propivérine, à raison de 20 mg ou 30 mg selon leur poids. Le paramètre principal d'efficacité est la variation du nombre de mictions en 24 heures à la semaine 8, par rapport au nombre initial. Le tableau qui suit présente les principaux résultats d'efficacité selon une analyse statistique sur la population en intention de traiter.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Marschall-Kehrel (2009)

Variation moyenne à la semaine 8 comparativement à la valeur initiale ^a	Propiverine 20 mg ou 30 mg/jour n = 84	Placebo n = 80	Valeur p
Nombre de mictions en 24 heures	-2	-1,2	p = 0,0007
Nombre d'épisodes d'incontinence ^b			
En 24 heures	-0,5	-0,2	p = 0,0005 ^b
Au cours des 7 derniers jours	-2,8	-1,2	p = 0,0002 ^b
Volume d'une miction (ml)	31,4	5,1	p < 0,0001 ^b

a Analyse statistique fondée sur la population en intention de traiter constituée des sujets ayant reçu au moins une dose de traitement.

b Analyse statistique exploratoire.

Selon la nature de son devis, cette étude procure un niveau de preuve élevé. Par ailleurs, sa qualité méthodologique est jugée acceptable. Les principaux constats relevés par l'INESSS sont les suivants :

- La population est considérée comme fortement atteinte. De fait, le nombre moyen initial des épisodes d'incontinence des participants au cours des sept derniers jours est jugé très élevé (5,4).
- Le choix du placebo comme comparateur est acceptable dans le contexte d'un essai en pédiatrie et de l'existence d'un seul comparateur actif approuvé pour l'indication étudiée.
- Le choix des paramètres principal et secondaires est convenable. Notons que l'évaluation du volume mictionnel chez l'enfant revêt un intérêt particulier, car son volume vésical est plus petit que celui de l'adulte.

Les résultats démontrent que la propivérine est plus efficace que le placebo pour réduire le nombre quotidien de mictions. De plus, ils indiquent que la réduction du nombre d'épisodes d'incontinence en 24 heures et de celui au cours des sept derniers jours est plus élevée avec la propivérine. Bien que

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'analyse statistique de ces résultats soit exploratoire, il importe de souligner que la différence entre les groupes, quant à la réduction hebdomadaire, est jugée cliniquement significative en pédiatrie. Par rapport au volume mictionnel initial de l'ordre de 100 ml, il a augmenté approximativement de 31 % avec la propivérine et de 5 % avec le placebo, constat jugé cliniquement significatif en pédiatrie.

Innocuité

Les participants à cette étude semblent avoir bien toléré la propivérine, l'incidence de ses effets indésirables (23 %) s'avérant semblable à celle du placebo (20,2 %). Cependant, la propivérine s'en est légèrement distinguée quant à la fréquence de problèmes de l'appareil digestif, tributaires de son effet anticholinergique (9,2 % contre 3,6 % pour le placebo). De fait, aucun cas de sécheresse buccale, de douleur abdominale et de constipation n'a été rapporté avec le placebo, alors que ces effets sont survenus respectivement chez 3,4 %, 3,4 % et 2,3 % des patients traités avec la propivérine. Par comparaison avec les résultats observés chez les adultes dans l'étude de Leng, il apparaît que les enfants semblent plus tolérants à la sécheresse buccale. Enfin, le volume moyen résiduel postmictionnel avec l'usage de la propivérine n'était que de 3 ml et aucun cas de rétention urinaire n'est survenu, observation rassurante, car cet effet indésirable associé aux antimuscariniques est particulièrement craint en pédiatrie.

Comparaison avec l'oxybutynine

L'étude observationnelle d'Alloussi consiste en une étude de cohorte multicentrique, rétrospective, en groupes parallèles, réalisée sur une période de cinq ans à partir de données colligées dans des dossiers patients. Elle a pour but de comparer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité des formulations à libération immédiate de propivérine et d'oxybutynine, administrées pendant au moins trois mois à des enfants de 5 à 15 ans présentant de l'hyperactivité vésicale. Ce syndrome devait minimalement être caractérisé par des épisodes d'incontinence par impériosité et d'urgence mictionnelle. Le paramètre principal d'efficacité était la proportion d'enfants atteignant un état de continence à la fin du traitement. L'analyse statistique visait d'abord à démontrer la non-infériorité de la propivérine par rapport à l'oxybutynine. La non-infériorité était prouvée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) unilatéral à 97,5 % du rapport de cote (RC) était supérieure à 0,563. En cas de confirmation de la non-infériorité, s'ensuivait l'analyse de sa supériorité qui s'avérait concluante si la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % excédait 1. Les principaux résultats sont les suivants :

- L'évaluation de la non-infériorité et de la supériorité de la propivérine, par rapport à l'oxybutynine, donne lieu respectivement aux RC ajustés de 1,398 (IC unilatéral à 97,5 % de 0,824) et de 1,398 (IC95 % : 0,824 à 2,375).
- La continence est survenue chez 61,6 % des 437 enfants traités avec la propivérine et chez 58,7 % des 184 traités avec l'oxybutynine, après une durée moyenne de traitement de 186 et 259 jours respectivement.
- La réduction de la fréquence moyenne hebdomadaire d'épisodes d'incontinence est semblable avec les deux médicaments (-4,4 avec la propivérine et -5,1 avec l'oxybutynine, $p = 0,716$). Il en est de même pour la réduction du nombre moyen quotidien de mictions (-2,6 avec les deux agents, $p = 0,426$).

Selon son type de devis, le niveau de preuve que procure cette étude est faible. Cependant, sa qualité méthodologique est jugée adéquate. Les principales caractéristiques relevées sont les suivantes :

- Le choix du paramètre principal est particulièrement intéressant d'un point de vue clinique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le comparateur et la durée minimale requise du traitement sont adéquats.
- Le nombre de sujets retenus est substantiel.
- L'ajustement des résultats portant sur le paramètre principal, pour tenir compte de facteurs confondants et du déséquilibre dans les caractéristiques de base des patients, est un élément positif. Il aurait été souhaitable d'adopter la même approche pour les résultats des paramètres secondaires.
- Ni la posologie des agents à l'étude ni l'usage concomitant d'autres médicaments n'étaient soumis à des restrictions.

Les résultats ajustés indiquent que la propivérine est non inférieure à l'oxybutynine pour atteindre un état de continence. Cependant, sa supériorité n'est pas démontrée. L'absence d'ajustement statistique des résultats des paramètres secondaires complique leur interprétation; néanmoins, l'effet des deux médicaments paraît du même ordre de grandeur. En dépit de son faible niveau de preuve, les résultats comparatifs de cette étude, obtenus dans un contexte de pratique clinique, sont rassurants. C'est pourquoi l'INESSS est en mesure, sans trop d'incertitude, de croire que l'efficacité de la propivérine et celle de l'oxybutynine sont comparables pour le traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale chez l'enfant.

Dans cette étude, les résultats relatifs à l'innocuité reposent sur les effets indésirables rapportés spontanément par les patients. Leur incidence est plus élevée avec l'oxybutynine, soit chez 16,3 % des sujets, par rapport à 3,9 % avec la propivérine ($p < 0,001$). À propos des effets indésirables tributaires de leur action anticholinergique, aucune différence n'est observée entre ces médicaments quant à l'incidence de la sécheresse buccale (3 % avec la propivérine et 6,2 % avec l'oxybutynine, $p = 0,067$); il en est de même pour la constipation et les perturbations de la vision. Notons que les vertiges ont été rapportés par 5,4 % des enfants recevant l'oxybutynine, alors qu'aucun enfant n'en a éprouvé avec la propivérine. Compte tenu du faible niveau de preuve de l'étude, l'INESSS estime qu'il est hasardeux de conférer à la propivérine un avantage franc du point de vue de l'innocuité. Dans ces circonstances, il lui paraît raisonnable de croire qu'en pratique clinique, l'innocuité et la tolérabilité des deux antimuscariniques se ressemblent.

Besoin de santé

Population adulte

L'hyperactivité vésicale est un syndrome qui affecte des personnes de tout âge, avec une prévalence plus importante et des symptômes plus intenses chez les plus âgées. Les antimuscariniques constituent la thérapie médicamenteuse la plus fréquemment utilisée pour le soulagement de ces symptômes. À cette thérapie s'ajoute le mirabegron, dont le mécanisme d'action diffère. Plusieurs publications mettent en lumière une faible persistance aux traitements de l'hyperactivité vésicale en pratique clinique, principalement par suite d'un manque d'efficacité ou d'une intolérance. Par conséquent, un médicament doté d'une efficacité, d'un profil d'innocuité et d'une tolérabilité améliorés constituerait une avancée thérapeutique. Or, l'analyse de la documentation relative à la propivérine ne permet pas de conclure que celle-ci comblerait un besoin de santé important chez l'adulte. Elle constituerait tout au plus une option additionnelle à l'arsenal thérapeutique existant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Population pédiatrique

Contrairement à ce qui concerne l'adulte, un seul agent est approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'enfant, soit l'oxybutynine à libération immédiate. Vu la ressemblance des mécanismes d'action de cet agent et de la propivérine, cette dernière constitue une option additionnelle de traitement et comble ainsi partiellement un besoin de santé pour la population pédiatrique.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la propivérine satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'adulte et chez l'enfant.

Motifs de la position unanime

Population adulte

- L'efficacité et l'innocuité de la propivérine s'apparentent à celles de la toltérodine pour le soulagement des symptômes d'hyperactivité vésicale.
- L'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la propivérine sont jugées semblables à celles des autres agents inscrits sur les listes pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, hormis la formulation à libération immédiate d'oxybutynine, qui serait moins bien tolérée.
- La propivérine constitue une option additionnelle à l'arsenal thérapeutique existant pour le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Population pédiatrique

- La propivérine est plus efficace qu'un placebo pour réduire la fréquence mictionnelle quotidienne. Les résultats relatifs à d'autres paramètres mictionnels sont cohérents avec ceux du paramètre principal.
- L'incidence des effets indésirables de la propivérine et du placebo est semblable. Toutefois, la fréquence des effets anticholinergiques est plus élevée avec la prise de propivérine, mais pas de façon importante.
- L'efficacité de la propivérine et de l'oxybutynine sur la symptomatologie paraît similaire en pratique clinique. Vu le faible niveau de preuve de l'étude soumise, on ne peut attribuer des bénéfices incrémentaux à la propivérine en matière d'innocuité et de tolérabilité.
- La propivérine constitue une option additionnelle à l'oxybutynine à libération immédiate, seul agent qui était, jusqu'à tout récemment, indiqué pour traiter l'hyperactivité vésicale chez l'enfant.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti de la propivérine est de 1,39 \$ par capsule à longue action de 30 mg ou de 45 mg. Son coût mensuel de traitement, à la posologie de 30 mg ou 45 mg une fois par jour, est de 42 \$. Ce coût est supérieur à celui de ses comparateurs inscrits à la section régulière de la *Liste des médicaments*, soit l'oxybutynine à libération immédiate (6 \$ à 9 \$), la solifénacine (13 \$) et la toltérodine (15 \$). Cependant, son coût se situe dans l'intervalle de celui des agents qui figurent à la section des médicaments d'exception, c'est-à-dire le trospium, le mirabegron, la fésotérodine et les formulations à libération prolongée d'oxybutynine (23 \$ à 165 \$).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Le prix de vente garanti de la formulation de propivérine à usage pédiatrique est de 0,37 \$ par comprimé à libération immédiate de 5 mg. Pour un enfant de 5 ans ou plus, le coût mensuel de traitement, à la posologie de 0,8 mg/kg par jour jusqu'à une dose maximale quotidienne de 30 mg, varie de 22 \$ à 67 \$. Ce coût est supérieur à celui de l'oxybutynine à libération immédiate (3 \$ à 9 \$) pour cette population.

Population adulte

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour but de comparer la propivérine à plusieurs antimuscariniques et au mirabegron, en se fondant sur l'hypothèse que ces traitements ont une efficacité et une innocuité similaires. Seul le coût en médicaments y est considéré sur un horizon temporel d'un an. Le fabricant estime que le coût annuel de la propivérine (■ \$) ■■■■■■■■■■ coût des comparateurs pris en compte (■ \$ à ■ \$).

L'INESSS juge qu'une analyse de minimisation des coûts est justifiée, puisqu'il considère que les agents antimuscariniques sont semblables quant à l'efficacité et à l'innocuité, à l'exception de la formulation à libération immédiate d'oxybutynine, qui serait moins bien tolérée. C'est d'ailleurs pourquoi cette dernière a été exclue. Quant au mirabegron, l'INESSS estime que son efficacité ressemble à celle des antimuscariniques et que sa tolérabilité s'apparente à celle de cette classe de médicaments.

L'INESSS a procédé à son analyse en deux volets, selon que les comparateurs sont inscrits à la section régulière de la *Liste des médicaments* ou à celle des médicaments d'exception. Pour le premier volet, il s'avère que la propivérine ne constitue pas une option efficiente, car son coût est jusqu'à trois fois plus élevé que celui de la toltérodine et de la solifénacine, médicaments inscrits à la section régulière. Pour le second volet, les résultats sont présentés dans le tableau qui suit.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant la propivérine aux agents pour traiter l'hyperactivité vésicale, inscrits à la section des médicaments d'exception de la *Liste des médicaments*

Médicament	INESSS Coût mensuel d'un traitement ^a
Propivérine	42 \$
Fésotérodine	45 \$
Mirabegron	44 \$
Oxybutynine à libération prolongée (voie orale)	55 \$ à 165 \$
Oxybutynine à libération prolongée (voie transdermique)	56 \$
Trospium	23 \$ à 46 \$
Coût moyen pondéré	46 \$ ^b

a Coût établi selon le prix de la *Liste des médicaments* de juin 2017 ou celui soumis par le fabricant, en excluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Calculé selon les statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2016 au 31 juillet 2017.

Sur une base mensuelle, il s'avère que le coût d'un traitement avec la propivérine est inférieur au coût moyen pondéré des médicaments d'exception indiqués pour traiter l'hyperactivité vésicale. Selon les statistiques de facturation de la RAMQ, ce coût est estimé à 46 \$. Par conséquent, l'INESSS juge que la

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

propivérine est une option efficace comparativement aux produits inscrits à la section des médicaments d'exception pour le traitement de l'hyperactivité vésicale.

Population pédiatrique

Le fabricant a aussi soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée pour la formulation pédiatrique de propivérine, en utilisant les mêmes comparateurs que ceux retenus dans son analyse portant sur la population adulte. Il estime que le coût annuel de la formulation pédiatrique (■ \$) ■■■■■■■■■■ coûts des produits considérés (■ à ■ \$).

L'INESSS juge que l'analyse de minimisation des coûts est justifiée. Toutefois, l'oxybutynine à libération immédiate serait l'unique comparateur, car c'est le seul médicament indiqué en pédiatrie. Son efficacité a été jugée semblable à celle de la propivérine. De plus, leur innocuité et leur tolérabilité sont apparues globalement comparables.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant la formulation pédiatrique de propivérine à l'oxybutynine à libération immédiate pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'enfant

Médicament	INESSS				
	Coût mensuel d'un traitement selon le poids				
	12 à 16 kg	17 à 22 kg	23 à 28 kg	29 à 34 kg	≥ 35 kg
Propivérine	22,20 \$	33,30 \$	44,40 \$	55,50 \$	66,60 \$
Oxybutynine	3 \$	4,50 \$	4,50 \$ à 6 \$	6 \$ à 7,50 \$	6 \$ à 9 \$

Ainsi, un traitement avec la formulation pédiatrique de propivérine peut coûter jusqu'à 10 fois plus cher que celui avec l'oxybutynine, selon des intervalles de poids comparables, ce qui en fait une option non efficace.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Considérations particulières concernant le syndrome d'hyperactivité vésicale chez l'enfant

Les symptômes d'hyperactivité vésicale sont particulièrement dérangeants pour les enfants et leur famille. Il est connu qu'ils affectent le bien-être des enfants, limitent leurs activités quotidiennes et entravent leur développement. Ne sont pas à négliger non plus les répercussions possibles sur leur rendement à l'école et sur leurs relations interpersonnelles dans ce milieu. Il arrive que les enfants atteints soient stigmatisés par leur entourage. Si l'on ajoute à ces éléments les comorbidités fréquemment associées au syndrome d'hyperactivité vésicale chez l'enfant, celui-ci et ses proches peuvent ressentir un fardeau accablant sur leur qualité de vie. Sans minimiser l'importance des conséquences des symptômes d'hyperactivité vésicale chez l'adulte, l'INESSS est particulièrement sensible à l'effet à long terme de ce fardeau sur l'estime de soi chez l'enfant, au stade de la vie où il est en apprentissage à divers égards.

Par manque de médicaments indiqués pour traiter les enfants atteints du syndrome d'hyperactivité vésicale, d'autres, dont l'efficacité et l'innocuité ne sont pas établies chez cette population, sont prescrits. Dans ce contexte, l'inscription de la formulation pédiatrique de propivérine sur les listes de médicaments serait alors d'un intérêt certain.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

En dernier lieu, l'INESSS est soucieux de veiller à ce que la formulation de propivérine, conçue pour les enfants, ne soit pas utilisée par des adultes, même si ce risque peut paraître faible. Précisons que pour équivaloir au dosage recommandé chez l'adulte, la prise quotidienne de six à neuf comprimés pédiatriques, fractionnés en deux doses, serait requise.

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant, visant le remboursement de la propivérine et de la propivérine à usage pédiatrique. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, de la documentation scientifique, ainsi que sur des hypothèses internes. Il est supposé que :

- chez l'adulte, les parts de marché de la propivérine seraient de ■■ %, ■■ % et ■■ % au cours des trois premières années suivant son inscription. Elles proviendraient du mirabegron (■■ %) et de la fésotérodine (■■ %);
- chez l'enfant, les parts de marché de la propivérine seraient de ■■ %, ■■ % et ■■ % au cours des trois premières années suivant son inscription. Elles proviendraient majoritairement de celles de l'oxybutynine à libération immédiate;
- la dose moyenne quotidienne de la formulation pédiatrique de propivérine serait de ■■ mg;
- l'observance chez les adultes serait de ■■ % et de ■■ % chez les enfants.

À partir de ces hypothèses, le fabricant estime que l'inscription des deux formulations de propivérine permettrait des économies de ■■ \$ pendant les 3 premières années suivant leur inscription, pour le traitement de ■■ adultes et ■■ enfants.

Selon l'INESSS, certaines prévisions du fabricant ne représentent pas la réalité, tandis que d'autres sont jugées inadéquates. Pour chacune des populations, il a donc réalisé une analyse d'impact budgétaire en se basant sur un nombre d'ordonnances extrapolé à partir des données de facturation de la RAMQ de 2012 à 2017.

Population adulte

La provenance des parts de marché a été modifiée, par rapport à celle avancée par le fabricant. Il est supposé qu'elles proviendraient du tiroprium, du mirabegron, de la fésotérodine et des formulations à libération prolongée d'oxybutynine, et ce, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Mictoryl^{MC} à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'hyperactivité vésicale (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
RAMQ	136 577 \$	639 670 \$	1 026 246 \$	1 802 493 \$
Nombre d'ordonnances	3 275	15 340	24 610	43 225
IMPACT NET^b				
RAMQ	-12 385 \$	-55 338 \$	-85 593 \$	-153 316 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus faibles ^c			-126 035 \$
	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^d			-191 645 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une croissance plus faible du marché des produits inscrits à la section des médicaments d'exception pour le traitement de l'hyperactivité vésicale.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché du produit à l'étude.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des économies d'environ 153 000 \$ sur le budget de la RAMQ sont estimées au cours des trois années suivant l'inscription de la propivérine.

Population pédiatrique

Les éléments suivants ont été considérés :

- Provenance des parts de marché : elles proviendraient de l'oxybutynine à libération immédiate, de la toltérodine et de la solifénacine, d'une manière proportionnelle au marché détenu par chacun.
- Dose moyenne quotidienne de la formulation pédiatrique de propivérine : 22,5 mg.

Impacts budgétaires de l'inscription de Mictoryl^{MC} Pédiatrique à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'hyperactivité vésicale (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
RAMQ	4 869 \$	10 215 \$	15 971 \$	31 055 \$
Nombre d'ordonnances	97	205	320	622
IMPACT NET^b				
RAMQ	4 355 \$	9 150 \$	14 324 \$	27 829 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			20 872 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			34 786 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une diminution de 25 % des parts de marché du produit à l'étude.

d Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 25 % des parts de marché du produit à l'étude.

Il ressort de cette analyse que des coûts additionnels d'environ 28 000 \$ sur trois ans sont estimés pour le budget de la RAMQ à la suite de l'inscription de la formulation pédiatrique de propivérine à la *Liste des médicaments* pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'enfant.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

sont unanimement d'avis d'inscrire Mictoryl^{MC} et Mictoryl^{MC} Pédiatrique à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour le traitement de l'hyperactivité vésicale.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

Population adulte

- L'efficacité et l'innocuité de la propivérine s'apparentent à celles des autres agents inscrits sur les listes pour le traitement de l'hyperactivité vésicale, hormis la formulation à libération immédiate d'oxybutynine, qui serait moins bien tolérée.
- La propivérine constitue une option additionnelle à l'arsenal thérapeutique existant.
- La propivérine n'est pas efficace par rapport à la solifénacine et la toltérodine. Toutefois, elle est efficace comparativement aux autres antimuscariniques et au mirabegron.
- Le budget de la RAMQ pourrait bénéficier d'économies d'environ 153 000 \$ au cours des trois années suivant son inscription comme médicament d'exception.

Population pédiatrique

- L'efficacité de la formulation pédiatrique de propivérine est supérieure à celle d'un placebo et ressemble à celle de l'oxybutynine à libération immédiate, pour le traitement symptomatique de l'hyperactivité vésicale.
- Aucun bénéfice incrémental ne peut être attribué à la propivérine par rapport à l'oxybutynine en matière d'innocuité et de tolérabilité.
- La propivérine comble partiellement un besoin de santé. Elle devient la seconde option de traitement de l'hyperactivité vésicale, dont l'efficacité et l'innocuité sont établies pour un usage pédiatrique.
- Le coût d'un traitement avec la propivérine est plus élevé que celui avec l'oxybutynine à libération immédiate.
- L'INESSS est particulièrement sensible aux répercussions possibles à long terme sur l'estime de soi des enfants, en raison du fardeau que leur impose le syndrome d'hyperactivité vésicale dont ils sont atteints, à un stade de leur vie où ils sont en apprentissage à divers égards.
- L'inscription de la propivérine serait susceptible de réduire l'usage pédiatrique actuel de médicaments dont l'efficacité et l'innocuité n'ont pas été établies pour traiter les enfants atteints d'hyperactivité vésicale.
- L'inscription de la propivérine engendrerait des coûts d'environ 28 000 \$ sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années; l'ampleur de cet impact est jugée faible.
- Les trois éléments précédemment énoncés ont suffisamment de poids pour contrebalancer la non-efficacité de la propivérine par rapport à l'oxybutynine à libération immédiate, et ainsi justifier son inscription pour le traitement de l'hyperactivité vésicale chez l'enfant, sans autre condition.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Alloussi S, Mürtz G, Braun R, et coll.** Efficacy, tolerability and safety of propiverine hydrochloride in comparison to oxybutynin in children with urge incontinence due to overactive bladder: Results of a multicentre observational cohort study. *BJU Int* 2010;106(4):550-6.
- **Eisenhardt A, Schneider T, Murgas S, et coll.** Propiverine ER and effects of flexible dosing in 1335 patients with OAB: Results of a non-interventional study. 44th Annual Meeting of the International Continence Society, Rio de Janeiro, Brazil, October 20-24, 2014. Abstract 585. [En ligne. Page consultée le 15 nov 2017]: <https://www.ics.org/Abstracts/Publish/218/000585.pdf>
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Myrbetriq^{MC} – Hyperactivité vésicale. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2014/myrbetriq_2014_02_CAV.pdf
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).** Toviaz^{MC} – Hyperactivité vésicale. Québec, Qc : INESSS; 2013. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2013/Toviaz_2013_02_CAV.pdf
- **Leng J, Liao L, Wan B, et coll.** Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. *BJU Int* 2017;119(1):148-57.
- **Marschall-Kehrel D, Feustel C, Persson de Geeter C, et coll.** Treatment with propiverine in children suffering from nonneurogenic overactive bladder and urinary incontinence: results of a randomized placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Eur Urol* 2009;55(3):729-36.

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).