



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ACÉTATE D'ULIPRISTAL (Fibrystal — Actavis Specialty Pharmaceuticals) Indication : fibromes utérins

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande l'inscription de l'acétate d'ulipristal aux listes de médicaments pour le traitement des signes et symptômes modérés à graves des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer, si les conditions ci-dessous sont satisfaites.

Conditions :

- La durée du traitement par l'acétate d'ulipristal ne doit pas dépasser trois mois.
- La patiente doit être traitée par un obstétricien/gynécologue.
- Les coûts de l'acétate d'ulipristal pour le régime d'assurance médicaments ne doivent pas dépasser ceux du comparateur identifié par le fabricant, soit l'acétate de leuprolide.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu ont démontré la supériorité de l'acétate d'ulipristal par rapport au placebo (PEARL I) et sa non-infériorité par rapport à l'acétate de leuprolide (PEARL II) pour la réduction des saignements menstruels chez les patientes porteuses de fibromes utérins. L'acétate d'ulipristal a en outre été associé à moins d'effets indésirables que l'acétate de leuprolide au cours de l'essai PEARL II.
2. Au prix proposé, l'acétate d'ulipristal (1031 \$ pour un traitement de trois mois) est moins coûteux que l'acétate de leuprolide (1042 \$ pour un traitement de trois mois).

Remarque :

Dans le compte rendu des ECR retenus, il n'y avait pas de données sur les patientes porteuses de fibromes utérins qui avaient déjà été traitées par un analogue de la gonadolibérine (GnRH).

Contexte :

L'acétate d'ulipristal (ulipristal) est indiqué pour le traitement des signes et symptômes modérés à graves des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui sont admissibles à la chirurgie. L'ulipristal est offert en comprimé à 5 mg. La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour et le traitement doit être amorcé au cours des sept premiers jours des règles et poursuivi sans interruption pendant trois mois.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèses des constatations du CCEM :

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des ECR sur l'ulipristal, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats du traitement et les questions qui comptent pour les femmes porteuses de fibromes utérins.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations. Voici les observations de deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- La douleur, la sensation de pression et les pertes de sang souvent excessives causées par les fibromes utérins peuvent nuire considérablement à la qualité de vie et aux finances personnelles des femmes porteuses de fibromes utérins.
- Outre l'intervention chirurgicale, il y a à ce jour peu d'options pour le traitement des fibromes utérins. Les traitements médicaux, tels que l'hormonothérapie, administrés pour le soulagement à court terme des symptômes en attendant la chirurgie sont souvent mal tolérés. Par ailleurs, les options thérapeutiques peuvent être encore moins nombreuses chez les femmes qui désirent préserver leur fertilité.
- Selon les groupes de patients, l'hystérectomie ne doit pas être la première (et, dans bien des cas, la seule) option offerte aux femmes porteuses de fibromes utérins.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur deux ECR à double insu de 13 semaines. PEARL I était un essai de supériorité contrôlé par placebo dont les participantes (N = 242) avaient été réparties au hasard dans un rapport de 2:2:1 pour recevoir 5 mg d'ulipristal une fois par jour, 10 mg d'ulipristal une fois par jour ou un placebo. PEARL II était un essai de non-infériorité dont les participantes avaient été réparties au hasard dans un rapport de (1:1:1) pour recevoir 5 mg d'ulipristal une fois par jour, 10 mg d'ulipristal une fois par jour ou 3,75 mg d'acétate de leuprolide (leuprolide) par voie intramusculaire une fois par mois.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation ont été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- pourcentage des patientes dont le score de l'échelle PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) était inférieur à 75 après 13 semaines
- modifications de la qualité de vie et des symptômes selon le questionnaire UFS-HRQoL (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life), le questionnaire pour la mesure de l'inconfort causé par les fibromes utérins (Measurement of Discomfort Due to Uterine Fibroids Questionnaire) et la forme abrégée du questionnaire sur la douleur de McGill
- modifications des paramètres hématologiques — hémoglobine, hématocrite et ferritine
- correction de l'anémie (si présente), soit proportion des patientes chez qui le taux d'hémoglobine passe à plus 12 g/dL
- changements du volume des myomes et du volume utérin
- effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables et abandon du traitement en raison des effets indésirables.

Les deux critères primaires d'évaluation de l'efficacité de l'essai PEARL I étaient le pourcentage de patientes ayant un score PBAC inférieur à 75 après 13 semaines et le changement du volume total des fibromes de la sélection des participantes à la 13^e semaine. Le critère primaire d'évaluation de l'efficacité de l'essai PEARL II était le pourcentage de patientes chez qui il y avait eu une réduction des saignements utérins, laquelle était définie comme un score PBAC inférieur à 75 après 13 semaines. La non-infériorité de l'ulipristal par rapport au leuprolide a été évaluée au moyen d'un intervalle de confiance (IC) unilatéral à un niveau de signification de $p = 0,025$; la marge de non-infériorité était de -20% .

Résultats

Comme la monographie recommande une dose de 5 mg d'ulipristal une fois par jour, les discussions du CCEM ont porté sur les résultats obtenus avec cette dose.

Efficacité

- La proportion des patientes ayant obtenu un score PBAC inférieur à 75 a été de 91,5 % dans le groupe traité par l'ulipristal et 18,8 % dans le groupe placebo au cours de l'essai PEARL I et de 90,3 % dans le groupe traité par l'ulipristal et 89,1 % dans le groupe traité par le leuprolide au cours de l'essai PEARL II.
- La différence de risque pour ce qui est de l'obtention d'un score PBAC inférieur à 75 a été comme suit :
 - l'ulipristal contre le placebo : 72,7 % (IC de 95 % : 55,1 % à 83,2 %) au cours de l'essai PEARL I
 - l'ulipristal contre le leuprolide : 1,2 % (limite inférieure de l'IC de confiance de 95 % : $-9,3\%$) selon l'analyse conforme au protocole et 1,0 % (limite inférieure de l'IC de confiance de 95 % : $-9,4\%$) selon l'analyse en intention de traiter au cours de l'essai PEARL II; par conséquent, l'ulipristal n'a pas été inférieur au leuprolide tant selon l'analyse conforme au protocole que selon l'analyse en intention de traiter.
- Au cours de l'essai PEARL I, il y a eu des différences statistiquement significatives en faveur de l'ulipristal par rapport au placebo tant pour ce qui est de l'hémoglobine (différence moyenne de 0,9 g/dL; IC de 95 % : 0,4 g/dL à 1,4 g/dL) que de l'hématocrite (différence moyenne de 2,6 %; IC de 95 % : 1,0 % à 4,1 %). Au cours de l'essai PEARL II, il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre l'ulipristal et le leuprolide pour ce qui est de l'hémoglobine, de l'hématocrite ou de la ferritine.
- La proportion des patientes dont le taux d'hémoglobine a dépassé 12 g/dL a été de 85,3 % et 77,1 % respectivement dans le groupe traité par l'ulipristal et dans le groupe placebo de l'essai PEARL I et de 77,4 % et 76,3 % respectivement dans le groupe traité par l'ulipristal et dans le groupe traité par le leuprolide de l'essai PEARL II.
- À l'issue de l'essai PEARL I, il y a eu une réduction statistiquement significative du volume total des myomes dans le groupe traité par l'ulipristal par rapport au groupe placebo (différence moyenne de $-22,6\%$; IC de 95 % : $-36,1\%$ à $-8,2\%$); la différence n'était toutefois pas statistiquement significative après transformation logarithmique des données.
- À l'issue de l'essai PEARL II, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre l'ulipristal et le leuprolide pour ce qui est du volume log-transformé des trois plus gros myomes selon l'analyse conforme au protocole; il y a toutefois eu une différence statistiquement significative en faveur du leuprolide selon l'analyse en intention de traiter (différence moyenne de 0,10; IC de 95 % : 0,01 à 0,19).

- Au cours de l'essai PEARL II, l'ulipristal a maîtrisé les saignements plus rapidement que le leuprolide ($p < 0,001$).
- Il n'y a pas eu de différences statistiquement significatives entre les traitements pour ce qui est de la qualité de vie ou de la maîtrise des symptômes au cours des essais PEARL I et PEARL II, à l'exception d'une amélioration, selon le questionnaire pour la mesure de la gêne causée par les fibromes utérins, dans le groupe traité par l'ulipristal par rapport au groupe placebo au cours de l'essai PEARL I (différence moyenne de $-4,0$; IC de 95 % : $-6,0$ à $-1,0$).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Des effets indésirables ont été plus souvent signalés au cours de l'essai PEARL II que de l'essai PEARL I. La proportion des patientes ayant présenté au moins un effet indésirable a été comme suit :
 - PEARL I : 49,5 % dans le groupe traité par l'ulipristal et 45,8 % dans le groupe placebo
 - PEARL II : 77,3 % dans le groupe traité par l'ulipristal et 84,2 % dans le groupe traité par le leuprolide.
- Au cours de l'essai PEARL II, les bouffées de chaleur (25,8 % contre 65,3 %) et les maux de tête (25,8 % contre 28,7 %) ont été les effets indésirables les plus fréquents, et ces deux effets ont été plus fréquents chez les patientes traitées par le leuprolide que chez celles traitées par l'ulipristal. Toutefois, au cours de l'essai, on n'a pas administré d'hormonothérapie substitutive aux patientes traitées par le leuprolide pour atténuer les effets de la carence en estrogènes, tels que les bouffées de chaleur et la perte osseuse.
- La proportion des patientes ayant présenté au moins un effet indésirable grave a été comme suit :
 - PEARL I : 2,1 % dans le groupe traité par l'ulipristal et 4,2 % dans le groupe placebo
 - PEARL II : 5,2 % dans le groupe traité par l'ulipristal et 4,0 % dans le groupe traité par le leuprolide.
- Il n'y a pas eu de cas d'abandon du traitement en raison des effets indésirables au cours de l'essai PEARL I. Au cours de l'essai PEARL II, il y a eu un tel cas (1,0 %) dans le groupe traité par l'ulipristal et cinq (5,0 %) dans le groupe traité par le leuprolide.

Cout et rentabilité

Le fabricant a procédé à une analyse cout-utilité pour comparer l'ulipristal au leuprolide chez les femmes en âge de procréer qui présentent des signes et symptômes modérés à graves de fibromes utérins et qui seraient admissibles à la chirurgie. La perspective du scénario de référence était celle du système de soins de santé. L'analyse a été effectuée au moyen d'un arbre décisionnel comportant quatre résultats possibles : maîtrise des saignements avec ou sans bouffées de chaleur et absence de maîtrise des saignements avec ou sans bouffées de chaleur. Les données sur l'efficacité venaient de l'essai PEARL II. L'analyse tenait compte de trois facteurs de cout : cout des médicaments, autres couts médicaux et perte de productivité. Les valeurs d'utilité correspondant à chaque état de santé venaient d'un questionnaire Web utilisant des descripteurs de l'état de santé et du questionnaire EQ-5D. L'horizon de l'analyse était de 90 jours, ce qui correspond à la durée normale du traitement. Le fabricant a constaté que l'ulipristal était dominant par rapport au leuprolide, car il était moins couteux (1280 \$ par rapport à 1365 \$) et plus efficace (0,177 par rapport à 0,165, soit un gain de 0,012 année de vie pondérée par la qualité [QALY]) pendant un horizon de 90 jours.

Les principales limites du modèle avaient trait aux valeurs d'utilité choisies, en particulier pour l'absence de maîtrise des saignements, l'administration par voie orale et la maîtrise des saignements par l'ulipristal et le leuprolide. Ces limites ont entraîné une surestimation du gain de QALY produit par l'ulipristal par rapport au leuprolide. Toutefois, une nouvelle analyse faite à partir d'hypothèses plus prudentes a produit les mêmes résultats que ceux de l'analyse du scénario de référence du fabricant : l'ulipristal demeurerait dominant par rapport au leuprolide et produisait 0,004 QALY de plus et des économies de 85 \$.

Au prix proposé de 11,46 \$ par comprimé à 5 mg, le coût du traitement de trois mois par l'ulipristal est de 1 031 \$. Avec le leuprolide, qui s'administre par voie intramusculaire à raison d'une injection de 3,75 mg par mois pendant trois mois, le coût du traitement est de 1 042 \$.

Autres sujets de discussion :

- L'ulipristal est le seul médicament indiqué pour le traitement des signes et symptômes modérés à graves des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui sont admissibles à la chirurgie.
- Les essais PEARL I et PEARL II n'ont pas été menés en Amérique du Nord.
- La majorité des femmes ayant participé aux essais PEARL I et PEARL II étaient de race blanche (environ 85 %). Les minorités étaient donc sous-représentées au cours de ces essais. Le CCEM a fait remarquer qu'un nombre disproportionné de femmes noires sont porteuses de fibromes utérins, mais qu'elles ne représentaient qu'une faible proportion des sujets des essais PEARL I et PEARL II (0 % et 9 %, respectivement).
- L'ulipristal est administré par voie orale, tandis que le leuprolide est administré par injection intramusculaire. Comme la prise orale facilite le traitement, l'ulipristal pourrait être davantage utilisé que le leuprolide.

Lacunes de la recherche :

Le Comité a souligné des manquements entourant l'élément suivant :

- Il n'y a pas de données sur l'effet du traitement par l'ulipristal sur les résultats chirurgicaux.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani

Réunion du 16 octobre 2013

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Un membre du CCEM n'a pas voté sur la recommandation.

À propos du présent document :

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