



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

MIFÉPRISTONE ET MISOPROSTOL (Mifegymiso — Celopharma)

Indication : l'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser la mifépristone et le misoprostol dans l'interruption volontaire médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) démontrent que le régime constitué de mifépristone à la dose de 200 mg par la voie orale suivie du misoprostol à la dose de 800 µg par la voie buccale 24 à 72 heures plus tard est statistiquement supérieur au schéma formé de mifépristone à la dose de 200 mg par la voie orale suivie du misoprostol à la dose de 800 µg par la voie orale (96 % contre 91 %; $P < 0,048$) et au misoprostol seul à raison de 1 600 µg (93 % contre 78 %; $P < 0,001$) dans l'induction d'un avortement complet sans intervention chirurgicale à aucun moment chez la femme enceinte dont l'âge gestationnel va jusqu'à 63 jours. Deux autres ECR et une étude prospective à un seul groupe d'intervention offrent des preuves voulant que la mifépristone et le misoprostol soient efficaces dans l'induction d'un avortement complet (taux d'avortement complet de 95 % à 97 %).
2. La majorité des femmes des études ont subi des incidents indésirables, qui sont ceux auxquels on s'attend en général avec une prostaglandine (p. ex. nausée, vomissement, diarrhée, symptômes liés à la thermorégulation). Aucune des études ne rapporte de décès ou d'abandons de traitement pour cause d'effets indésirables; seulement une étude fait état d'incidents indésirables graves; notons cependant que les études ne durent pas plus de six semaines.

À souligner :

Le Comité note que, dans les études, l'âge gestationnel auquel est pratiquée l'interruption volontaire de grossesse va de 56 à 63 jours. L'indication autorisée par Santé Canada veut que l'âge gestationnel ne dépasse pas 49 jours. Toutefois, le fabricant a soumis un supplément à sa présentation de nouveau médicament à Santé Canada demandant que l'âge gestationnel soit étendu jusqu'à 63 jours (et possiblement jusqu'à 70 jours comme c'est le cas aux États-Unis).

Points de discussion :

Le Comité a abordé ce qui suit :

- La mifépristone associée au misoprostol représente la seule option autorisée aux fins d'interruption volontaire de grossesse médicamenteuse au Canada.
- L'analyse de minimisation des coûts, à l'instar de celle présentée par le fabricant, ne permet pas de cerner pleinement les avantages de la mifépristone combinée au misoprostol.

Contexte :

La mifépristone et le misoprostol (Mifegymiso) sont autorisés aux fins d'interruption volontaire médicamenteuse d'une grossesse intra-utérine jusqu'à l'âge gestationnel de 49 jours, mesuré à compter du premier jour du dernier cycle menstruel en fonction d'un cycle de 28 jours. La monographie recommande la prise d'une seule dose de 200 mg de mifépristone par la voie orale sous la supervision du prescripteur, suivie de 800 µg de misoprostol (4 comprimés de 200 µg) en une seule prise par la voie buccale 24 à 48 heures (1 ou 2 jours) plus tard. Mifegymiso est offert dans un emballage contenant deux boîtes, l'une pour le comprimé de 200 mg de mifépristone, l'autre pour les 4 comprimés de 200 µg de misoprostol.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR de phase III et d'essais cliniques pivots relevés par le fabricant de mifépristone et misoprostol et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Observations de patients

L'ACMTS n'a rien reçu en réponse à sa demande de rétroaction des patients.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM couvre cinq essais cliniques prospectifs menés auprès de femmes en âge de procréer souhaitant une interruption volontaire de grossesse (IVG) médicamenteuse. Trois études en mode ouvert sont considérées comme des essais cliniques pivots : l'étude 1 (N = 442), l'étude 2 (N = 966) et l'étude 3 (N = 1 000). La recherche documentaire a permis de répertorier deux essais cliniques à double insu : l'étude 4 (N = 90) et l'étude 5 (N = 441). Trois essais cliniques (études 1, 2 et 4) sont à répartition aléatoire et en groupes parallèles pour comparer des voies d'administration du misoprostol (c.-à-d. buccale comparativement à orale, vaginale et sublinguale [SL]) après une dose unique de la mifépristone. L'étude 5 est un essai clinique à répartition aléatoire qui compare la mifépristone par la voie orale associée au misoprostol par la voie buccale avec le misoprostol buccal seul. Dans ces études, la répartition aléatoire n'est pas stratifiée en fonction d'une variable. L'étude 3 n'est pas randomisée et ne comporte qu'un groupe d'intervention. Les participantes sont âgées de 14 ans ou plus et souhaitent une IVG médicamenteuse; l'âge gestationnel va de 56 à 63 jours (selon le dernier cycle menstruel). Pour chaque étude, on a pu cerner le sous-groupe de femmes où l'âge gestationnel est \leq 49 jours (conformément à l'indication autorisée par Santé Canada pour Mifegymiso).

Les principales limites des preuves disponibles tiennent à l'absence de comparaison directe avec l'IVG chirurgicale ou l'IVG médicamenteuse à l'aide de la combinaison

méthotrexate/misoprostol, à savoir les méthodes courantes au Canada (l'usage de méthotrexate/misoprostol à cette fin est hors indication); à l'incertitude quant à la précision au préalable des sous-groupes examinés dans les essais cliniques; à l'absence de stratification selon l'âge gestationnel; à l'absence de contrôle des erreurs ou d'ajustement des résultats secondaires pour tenir compte de la multiplicité des analyses.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- L'évolution de la grossesse (c.-à-d. réussites : avortement complet, échecs et motifs des échecs).
- La satisfaction des patientes (qui fait l'objet d'une comparaison statistique dans l'étude 5 seulement).
- Le taux de complications (c.-à-d. en fonction des attentes des patientes en ce qui a trait au saignement et à la douleur). Aucun des essais cliniques ne procède à des comparaisons statistiques entre les groupes sous cet angle.

Les études 1, 2, 3 et 5 ont pour principal résultat d'intérêt l'avortement complet sans intervention chirurgicale à aucun moment. La proportion de femmes présentant de la fièvre (> 38°C) représente le principal résultat d'intérêt de l'étude 4, alors que l'avortement complet est un résultat secondaire. Les essais cliniques ne font pas état de résultats ayant trait à la qualité de vie liée à la santé, à la morbidité psychiatrique/psychologique ou à l'utilisation de ressources en soins de santé, lesquels sont des résultats d'intérêt en matière d'efficacité précisés dans le protocole.

Efficacité

- Taux de réussite (c.-à-d. la proportion de femmes ayant subi un avortement complet sans intervention chirurgicale à aucun moment) :
 - étude 1 : mifépristone plus misoprostol buccal contre vaginal : 94,9 % contre 93,4 % ($P = 0,51$);
 - étude 2 : mifépristone plus misoprostol buccal contre oral : 96,2 % contre 91,3 % ($P < 0,048$);
 - étude 3 : mifépristone plus misoprostol buccal (97,3 %);
 - étude 4 : mifépristone plus misoprostol buccal contre SL : 95,6 % contre 97,8 % ($P =$ pas significatif);
 - étude 5 : mifépristone plus misoprostol buccal contre misoprostol buccal seul : 92,9 % contre 78,0 % ($P < 0,001$).
- Satisfaction générale des patientes, n (%)
 - étude 1 : mifépristone plus misoprostol buccal contre vaginal : 92,0 % contre 94,7 %;
 - étude 2 : mifépristone plus misoprostol buccal contre oral : 91,1 % contre 92,6 %;
 - étude 3 : mifépristone plus misoprostol buccal : 94,4 %;
 - étude 5 : mifépristone plus misoprostol buccal contre misoprostol buccal seul : risque relatif de « très satisfaite » : 0,75 (IC à 95 % de 0,59 à 0,96) ($P = 0,020$).
- Taux de complications : Les études 2, 3 et 5 expriment les attentes des patients quant au saignement et à la douleur en vertu des énoncés « moins que prévu », « comme prévu » ou « plus que prévu ». Voici les résultats, n (%) :

- étude 2 : mifépristone plus misoprostol buccal contre vaginal : saignement : 28,9 % contre 28,3 %/43,6 % contre 44,0 %/29,9 % contre 26,0 %; douleur : 29,6 % contre 38,6 %/38,8 % contre 34,3 %/29,9 % contre 25,7 %.
- étude 3 : mifépristone plus misoprostol buccal : saignement : 30,5 %/41,7 %/27,0 %; douleur : 26,3 %/26,9 %/46,0 %.
- étude 5 : mifépristone plus misoprostol buccal contre misoprostol seul : saignement : 34,0 % contre 26,7 %/35,4 % contre 30,1 %/30,6 % contre 43,2 %; douleur : 31,9 % contre 33,2 %/25,0 % contre 22,6 %/43,1 % contre 44,2 %.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Aucun décès n'est survenu dans les essais cliniques.
- Seule l'étude 3 rapporte la proportion de patientes ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins : 11 patientes (1,1 %); les principaux incidents indésirables graves sont le saignement abondant, l'évanouissement et la douleur abdominale basse nécessitant l'hospitalisation, la dilatation et le curetage.
- Toutes études confondues, aucune patiente n'a abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables.
- Seules les études 2 et 3 font état de la proportion de patientes ayant subi un incident indésirable apparu à l'intervention. Dans l'étude 2, cette proportion est de 94,9 % dans le groupe de la mifépristone orale avec le misoprostol buccal et de 97,3 % dans le groupe de la mifépristone orale avec le misoprostol oral; dans l'étude 3, la proportion est de 88,5 % (mifépristone orale avec le misoprostol buccal).
- Toutes études confondues, les incidents indésirables apparus à l'intervention les plus fréquents sont la nausée, le vomissement, la diarrhée et la fièvre ou les frissons; la fréquence de ces incidents est du même ordre en général dans les groupes d'intervention des essais cliniques. Dans l'étude 4, les patientes du groupe du misoprostol SL sont plus nombreuses que celles du groupe du misoprostol buccal à éprouver de la nausée (60,0 % contre 46,7 %), des vomissements (33,3 % contre 20,0 %) et de la fièvre/frissons (91,1 % contre 55,6 %). Dans l'étude 5, la diarrhée est plus fréquente dans le groupe du misoprostol buccal seul (83,9 %) que dans le groupe de la mifépristone orale avec le misoprostol buccal (61,2 %).

Cout et rapport cout/efficacité

La mifépristone et le misoprostol sont offerts au prix de 300 \$ la trousse contenant un comprimé de 200 mg de mifépristone et quatre comprimés de 200 µg de misoprostol.

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare la mifépristone avec le misoprostol au méthotrexate avec le misoprostol, à l'IVG par aspiration à l'hôpital et à l'IVG par aspiration en cabinet médical chez la femme enceinte dont l'âge gestationnel va jusqu'à 63 jours. L'analyse du fabricant repose sur un arbre décisionnel qui tient compte de la réussite et des complications de l'intervention (c.-à-d. saignement excessif, infection). Au terme de la modélisation, l'on considère que la grossesse a été interrompue chez toutes les femmes, quelle que soit la stratégie d'IVG initiale. Selon le fabricant, le cout moyen total de la mifépristone avec le misoprostol dans la perspective d'un système de soins de santé s'élève à 582,56 \$, soit 201,87 \$ de plus que l'option du méthotrexate avec le misoprostol et 79,42 \$ de plus que l'IVG par aspiration en clinique, mais 445,97 \$ de moins que l'IVG par aspiration à l'hôpital.

Le PCEM a relevé plusieurs aspects de l'analyse du fabricant qui en limitent la portée, notamment le recours à une analyse de minimisation des coûts qui postule que toutes les différences cliniques pertinentes entre les interventions d'IVG peuvent s'exprimer par des coûts; la population modélisée est plus vaste que la population à qui s'adresse l'intervention selon l'indication autorisée par Santé Canada; l'usage hors indication du misoprostol seul n'est pas pris en considération; l'on n'a pu valider la plupart des probabilités incorporées au modèle du fabricant; il n'y a pas de comparaisons directes entre l'intervention à l'étude et les autres options. L'utilisation des ressources dont il est question dans le modèle ne correspond pas à la pratique clinique courante et la méthode d'ajustement des coûts n'est pas appropriée.

Le PCEM a effectué sa propre analyse pour pallier ces limites dans la mesure du possible en revoquant les prix selon les barèmes d'honoraires actuels, en tenant compte de probabilités validées, en modifiant l'utilisation des ressources en fonction du mode de pratique au Canada et en prenant en considération le misoprostol seul dans la comparaison. L'analyse de référence du PCEM, fondée sur ces hypothèses, produit les résultats que voici : 610 \$ pour la mifépristone avec le misoprostol, soit 89 \$ de plus que l'IVG chirurgicale par aspiration en clinique, mais 916 \$ de moins que l'IVG par aspiration à l'hôpital. La mifépristone avec le misoprostol est plus coûteuse que les autres options médicamenteuses non autorisées en ce moment par Santé Canada dans cette indication (200 \$ de plus que le méthotrexate avec le misoprostol et 77 \$ de plus que le misoprostol seul).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 15 mars 2017

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'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 s'il a demandé la suppression de renseignements confidentiels, l'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (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.