



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

DIENOGEST

(Visanne – Bayer Inc.)

Indication : prise en charge de la douleur pelvienne liée à l'endométriose

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le dienogest soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans la prise en charge de la douleur pelvienne liée à l'endométriose chez la femme pour qui un traitement hormonal de rechange moins coûteux s'est révélé inefficace ou contre-indiqué.

Motifs de la recommandation :

1. Dans deux essais cliniques randomisés et comparatifs (ECR) qui font l'objet de l'étude méthodique, le dienogest est supérieur au placebo (étude A32473) et non inférieur au leuprolide (étude AU19) dans la réduction de la douleur pelvienne liée à l'endométriose.
2. Au prix indiqué par la société pharmaceutique (coût journalier de 1,96 \$), le dienogest se révèle moins coûteux que tous les autres médicaments autorisés par Santé Canada dans le traitement ou la prise en charge hormonale de l'endométriose (coûts journaliers variant de 2,09 \$ à 13,86 \$), à l'exception de la médroxyprogestérone générique sous la forme injectable (1,29 \$). D'autre part, le dienogest est plus coûteux que les contraceptifs hormonaux combinés (de 0,33 \$ à 0,64 \$ par jour).

À souligner :

Le Comité fait remarquer que Santé Canada a autorisé la commercialisation du dienogest dans l'indication précise de la maîtrise de la douleur pelvienne liée à l'endométriose.

Contexte :

Santé Canada autorise la commercialisation de dienogest, médicament de la classe des progestatifs, dans la prise en charge de la douleur pelvienne liée à l'endométriose. Le médicament est offert en comprimés de 2 mg, et la posologie approuvée par Santé Canada est de 2 mg une fois par jour.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur le dienogest, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre trois ECR menés auprès de femmes affligées de douleur pelvienne liée à l'endométriose.

- L'étude AU19 (N = 252) est un ECR de 24 semaines à structure ouverte ayant pour objectif d'établir la non-infériorité du médicament à l'étude, et qui compte deux groupes d'intervention : le dienogest à raison de 2 mg par jour et l'acétate de leuprolide à la dose de 3,75 mg en injection intramusculaire retard toutes les quatre semaines.
- L'étude A32473 (N = 198) est un ECR à double insu de 12 semaines qui comporte deux groupes : le dienogest à raison de 2 mg par jour et le placebo.
- L'étude Harada (N = 271) est un ECR à double insu de 24 semaines qui compte deux groupes également : le dienogest à la dose de 1 mg deux fois par jour et la buséreline à raison de 300 µg en vaporisation nasale trois fois par jour. La préparation et la posologie de dienogest ne sont pas les mêmes que ce que Santé Canada a approuvé.

Les trois études autorisent l'usage concomitant d'analgésiques. Toutefois, seule l'étude A32473 fournit l'analgésique, soit l'ibuprofène en comprimés de 400 mg à une dose maximale de 1 200 mg par jour, et en analyse l'effet.

La proportion des abandons est inférieure à 10 % des participantes dans toutes les études, et la fréquence des abandons est semblable dans les deux groupes d'intervention des études. Ni l'étude AU19, ni l'étude Harada n'offrent la possibilité de reprendre un traitement hormonal aux patientes des groupes du leuprolide ou de la buséreline afin de réduire au minimum les effets indésirables provoqués par ces médicaments. Aucun ECR ne compare le dienogest à un contraceptif hormonal combiné ou à un progestatif.

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 suivants : la douleur pelvienne, la qualité de vie, l'emploi d'analgésiques, les effets indésirables, les effets indésirables graves et les abandons pour cause d'effet indésirable.

La différence absolue d'intensité de la douleur pelvienne du moment de référence au terme du traitement, mesurée par une échelle analogique visuelle selon laquelle 0 indique l'absence de douleur et 100 une douleur insoutenable, constitue le principal critère d'évaluation de l'étude AU19 ; il est entendu que le dienogest sera considéré non inférieur au leuprolide si l'écart entre les deux médicaments sur le plan de la variation de l'intensité de la douleur ne dépasse pas 15 à l'échelle, limite déterminée au préalable. L'étude A32473 évalue le médicament en fonction de deux critères : la différence absolue d'intensité de la douleur du moment de référence au terme du traitement selon l'échelle analogique visuelle et l'emploi ponctuel d'un analgésique. Enfin, l'étude Harada a pour principal critère d'évaluation la variation du score de gravité des symptômes (mesure de l'intensité de cinq symptômes où 0 indique l'absence de symptômes et 4 des symptômes graves) du moment de référence au terme du traitement.

Les trois études évaluent la qualité de vie en vertu du questionnaire abrégé sur la santé à 36 items (SF-36). Les études AU19 et A32473 évaluent la qualité de vie et la capacité fonctionnelle conformément au schéma de gravité de Biberoglu et Behrman, qui les détermine en fonction de trois symptômes (dysménorrhée, dyspareunie et douleur pelvienne) et de deux signes (douleur pelvienne et induration).

Résultats

Le Comité s'attarde principalement aux résultats des essais cliniques AU19 et A32473 qui étudient la préparation de dienogest et la posologie approuvées par Santé Canada.

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans l'étude A32473, la baisse moyenne d'intensité de la douleur pelvienne, du moment de référence au terme du traitement, selon l'échelle analogique visuelle est statistiquement plus grande dans le groupe du dienogest que dans le groupe du placebo (respectivement -27,4 et -15,1) ; la différence moyenne (DM) (intervalle de confiance [IC] à 95 %) : 12,3 (6,4 à 18,1). L'étude AU19 constate que le dienogest n'est pas inférieur au leuprolide comme en témoigne la diminution de l'intensité de la douleur pelvienne du moment de référence au terme du traitement : -47,5 comparativement à -46,0 ; DM (IC à 95 %) : -1,5 (-9,3 à 6,3).
- Il n'y a pas de différence notable entre le dienogest et le leuprolide, ni entre le dienogest et le placebo, quant à la variation des scores de l'état mental et de l'état physique, du moment de référence à l'évaluation, en fonction du questionnaire SF-36 ou du schéma de gravité Biberoglu et Behrman ; il n'y a pas de mention d'analyse statistique de ces résultats.
- Dans les deux études, il n'y a pas de différence remarquable entre les deux groupes d'intervention sous l'aspect de l'analgésie concomitante.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans les deux études, les patientes subissant un effet indésirable grave sont peu nombreuses. Par ailleurs, les effets indésirables graves sont plus nombreux dans le groupe du dienogest que dans le groupe du leuprolide dans l'étude AU19 (4,2 % contre 0,8 %). L'étude A32473 ne rapporte pas d'effets indésirables graves.
- Dans l'étude AU19, la proportion de patientes aux prises avec des effets indésirables est respectivement de 68 % et de 74 % dans les groupes du dienogest et du leuprolide, tandis qu'elle est respectivement de 33 % et de 26 % dans les groupes du dienogest et du placebo dans l'étude A32473.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont rares, et leur incidence est sensiblement la même dans les deux groupes d'intervention des études.

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le dienogest et le leuprolide dans la prise en charge de la douleur pelvienne liée à l'endométriose en reprenant les données cliniques d'un ECR de structure ouverte, soit l'étude AU19. Le fabricant tient compte du coût du traitement médicamenteux, du coût d'administration du leuprolide et du coût du traitement d'appoint en cas de baisse de la densité minérale osseuse occasionnée par le leuprolide (selon les résultats de l'étude AU19). Il opte pour un horizon temporel de 24 mois et il suppose que le traitement par le dienogest dure 18 mois et que ses effets bénéfiques persistent durant six autres mois, et que le traitement par le leuprolide dure 5,1 mois et que ses effets bénéfiques s'étirent sur 18,9 mois supplémentaires. La grande lacune de l'analyse du fabricant tient au fait

qu'elle passe outre le contraceptif hormonal combiné auquel le médecin a recours couramment en première intention dans la prise en charge de la douleur liée à l'endométriose. En outre, le Comité estime que le coût du traitement demeure incertain en raison de l'absence d'information sur l'emploi au long cours (détermination de la durée du traitement).

Au prix indiqué par la société pharmaceutique (coût journalier de 1,96 \$), le dienogest se révèle moins coûteux que tous les autres médicaments d'usage autorisé dans le traitement ou la prise en charge hormonale de l'endométriose (coûts journaliers variant de 2,09 \$ à 13,86 \$), à l'exception de la médroxyprogestérone générique sous la forme injectable (1,29 \$). D'autre part, le dienogest est plus coûteux que les contraceptifs hormonaux combinés (de 0,33 \$ à 0,64 \$ par jour).

Observations de groupes de patients :

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

- Les symptômes les plus pénibles pour les femmes atteintes d'endométriose sont la douleur et la fatigue. Les symptômes de la maladie entraînent une détérioration de la qualité de vie en constituant une entrave à l'exécution des activités courantes, ce qui suscite un sentiment d'isolement et de dépression.
- Le groupe mentionne les effets néfastes de l'endométriose sur la fertilité.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne l'absence d'ECR comparant le dienogest et le contraceptif hormonal combiné dans cette indication.
- Il fait également remarquer que l'endométriose est une affection chronique qui peut nécessiter un traitement symptomatique de longue durée, mais que les essais cliniques qui font l'objet de l'étude méthodique sont brefs (24 semaines tout au plus).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} 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^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 21 mars 2012

Membres absents :

Aucun

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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 n'a pas 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.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments