

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Estradiol (Invexxy)

Indication : Dans le traitement de la dyspareunie postménopausique modérée ou grave, un symptôme de l'atrophie vulvovaginale.

Promoteur : Thérapeutique Knight

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Imvexxy?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Imvexxy dans le traitement de la dyspareunie (douleur lors des rapports sexuels) modérée ou grave chez la femme ménopausée, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Imvexxy devrait être remboursé uniquement selon les mêmes modalités que d'autres estrogènes administrés par voie vaginale visant la prise en charge de la douleur modérée ou grave lors des rapports sexuels chez la femme ménopausée.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Imvexxy ne devrait être remboursé que si son coût pour le régime d'assurance médicaments est inférieur au traitement hormonal local le moins cher remboursé dans la prise en charge de la douleur modérée ou grave lors des rapports sexuels, un symptôme de l'atrophie vulvovaginale chez la femme ménopausée.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

Selon les données probantes issues d'un essai clinique, Imvexxy est plus efficace que le placebo pour ce qui est de la restauration des tissus vaginaux, de l'amélioration du pH vaginal et du soulagement de la douleur modérée ou grave ressentie lors des rapports sexuels.

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Imvexxy coûte moins cher qu'un comprimé vaginal d'estradiol, mais plus cher que le moins coûteux des traitements de la douleur modérée ou grave ressentie lors des rapports sexuels chez la femme ménopausée. Aucune donnée probante n'indique que ce produit répondrait à un besoin non satisfait par les autres options thérapeutiques actuelles.

Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement d'Imvexxy devrait permettre une économie de 649 340 \$ sur trois ans pour les régimes d'assurance médicaments publics.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la dyspareunie?

La dyspareunie est la douleur éprouvée lors des rapports sexuels. Il s'agit d'un symptôme fréquent de l'atrophie vulvovaginale (AVV), une affection courante chez les femmes ménopausées. La prévalence des symptômes de l'AVV va de 4 % dans les premières années de ménopause à plus de 80 % dans les années suivantes.

Besoins non comblés en contexte de dyspareunie

Certaines patientes peuvent ne pas répondre aux traitements actuels de la douleur ressentie lors des rapports sexuels. Certaines patientes trouvent l'application d'autres traitements vaginaux d'estrogène difficile, désagréable ou salissante.

Combien coûte Imvexxy?

Le traitement par Imvexxy coûterait 414 \$ par patiente la première année d'utilisation et 377 \$ les années suivantes.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement des capsules vaginales molles d'estradiol (Imvexxy) dans le traitement de la dyspareunie postménopausique modérée ou grave, sous réserve des conditions énoncées au tableau 1.

Justification

Le CCEM a examiné un essai clinique randomisé (ECR) de phase III mené à double insu contre placebo (essai REJOICE) et comparant l'efficacité et l'innocuité des capsules vaginales molles d'estradiol par rapport au placebo chez les femmes ménopausées présentant une dyspareunie modérée ou grave. Selon l'essai REJOICE, comparativement au placebo, le traitement par capsules vaginales molles d'estradiol (aux deux doses de 4 µg et 10 µg) a entraîné une amélioration statistiquement significative des quatre critères d'évaluation principaux : 1) l'augmentation du pourcentage de cellules vaginales superficielles; 2) la diminution du pourcentage de cellules vaginales parabasales; 3) la diminution du pH vaginal; et 4) la diminution de la gravité de la dyspareunie comme symptôme le plus inconfortable associé à l'AVV (selon un questionnaire d'autoévaluation des symptômes de l'AVV).

Le clinicien expert estime qu'il existe un besoin à combler chez les patientes qui ne répondent pas aux traitements actuels de la dyspareunie ou qui trouvent l'application des traitements actuels difficile, désagréable ou salissante. Cependant, aucune donnée probante n'appuie le fait que les capsules vaginales molles d'estradiol répondent à ce besoin. Dans le cadre de cet examen, en l'absence de données probantes pertinentes sur le plan clinique comparant directement ou indirectement les capsules vaginales molles d'estradiol et d'autres estrogénothérapies vaginales destinées aux femmes ménopausées présentant une dyspareunie modérée ou grave, il n'est pas possible d'évaluer le bénéfice potentiel des capsules vaginales molles d'estradiol par rapport aux autres traitements actuellement remboursés au Canada.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le produit à l'étude et aux prix accessibles au public pour les comparateurs, les capsules vaginales molles d'estradiol coûtent moins cher que les comprimés vaginaux d'estradiol. Toutefois, par comparaison avec les crèmes d'estrone et d'estrogènes conjugués, ces capsules peuvent être économiques ou plus coûteuses selon la concentration de la crème de comparaison.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Le remboursement se fait selon les mêmes modalités que les produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés.	Dans le cadre de l'examen, aucune donnée probante robuste n'a permis de confirmer le bénéfice clinique des capsules vaginales molles d'estradiol par rapport aux autres estrogénothérapies vaginales.

Condition de remboursement	Justification
Prix	
<p>2. Le prix des capsules vaginales molles d'estradiol fait l'objet de négociations afin d'engendrer des économies pour les régimes d'assurance médicaments par rapport au traitement hormonal local le moins coûteux actuellement remboursé dans le traitement des personnes ménopausées présentant une dyspareunie modérée ou grave, l'un des symptômes de l'atrophie vulvovaginale.</p>	<p>Au prix indiqué, les capsules vaginales molles d'estradiol coûtent moins cher que les comprimés vaginaux d'estradiol, mais plus cher que le traitement hormonal local le moins coûteux actuellement remboursé dans le traitement de la dyspareunie modérée ou grave chez la femme ménopausée. Il n'existe pas suffisamment de données probantes pour supposer que les capsules vaginales molles d'estradiol répondent à un besoin non comblé par le traitement hormonal local le moins coûteux actuellement remboursé dans ce contexte.</p>

Points de discussion

- La dyspareunie modérée ou grave est l'un des symptômes de l'AVV; d'autres produits d'estrogénothérapie vaginale sont actuellement remboursés par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement plus global des symptômes de l'AVV. Le clinicien expert indique que dans la pratique clinique, les capsules vaginales molles d'estradiol seraient probablement utilisées hors du cadre autorisé par Santé Canada chez cette population plus large de patientes (c'est-à-dire les femmes ménopausées présentant d'autres symptômes liés à l'AVV, comme la sécheresse vaginale).
- Selon le clinicien expert, les patientes ne répondent pas toutes aux traitements actuels de la dyspareunie et certains traitements sont difficiles, désagréables ou salissants à administrer. Une préparation sous forme de capsule molle présente des avantages pragmatiques par rapport aux autres préparations d'estrogénothérapies vaginales (comme les comprimés, les anneaux ou les crèmes). Cependant, aucune donnée probante sur la facilité d'administration et l'acceptabilité de ce produit n'a été incluse dans le dossier pour appuyer le fait que les capsules vaginales molles d'estradiol répondent à ce besoin. Aucun groupe de défense des intérêts de patients ni aucun groupe de cliniciens n'a offert d'observations.
- Le prix des capsules vaginales molles d'estradiol est sujet à discussion étant donné le manque de données probantes pertinentes sur le plan clinique comparant directement ou indirectement ces produits et d'autres estrogénothérapies vaginales chez les femmes ménopausées présentant une dyspareunie modérée ou grave ainsi que le manque de données sur leur efficacité et leur innocuité pour des traitements de longue durée, de plus de 12 semaines. En raison de ce manque de données probantes, il n'est pas possible de formuler de conclusions quant à l'éventuel bénéfice clinique des capsules vaginales molles d'estradiol par rapport aux autres traitements actuellement offerts.
- À la suite des commentaires des régimes d'assurance médicaments, le CCEM a étudié l'utilisation d'autres doses pour les capsules vaginales molles d'estradiol (8 µg [2 × 4 µg] et 14 µg [4 µg + 10 µg]). La dose pourrait être augmentée de 4 µg à 8 µg ou à 14 µg chez une petite proportion de patientes, mais une telle augmentation présenterait des avantages incertains et pourrait avoir des répercussions sur les économies engendrées, selon l'élément de comparaison envisagé.

- Selon le clinicien expert, la réponse au traitement devrait être évaluée entre 3 et 6 mois de traitement, à nouveau entre 6 et 12 mois de traitement puis une fois par an par la suite. Le Comité aborde la question de la poursuite du traitement par les capsules vaginales molles d'estradiol aussi longtemps que nécessaire pour la prise en charge des symptômes, étant donné que ces symptômes peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement. Les produits actuellement offerts au Canada pour la même indication ne présentent pas de durée limite de traitement.
- Les capsules vaginales molles d'estradiol ne doivent pas être utilisées en association avec d'autres produits d'estrogénothérapie vaginale.

Contexte

Les capsules vaginales d'estradiol sont autorisées par Santé Canada dans le traitement de la dyspareunie postménopausique d'intensité modérée ou grave, l'un des principaux symptômes de l'AVV. Ils sont offerts à des doses de 4 µg et 10 µg d'estradiol-17β et s'administrent par voie vaginale. Selon la monographie du produit, le traitement devrait être instauré à la dose de 4 µg, la posologie pouvant par la suite être ajustée en fonction de la réponse clinique de la patiente. La dose de départ est de 1 capsule vaginale par jour, à peu près à la même heure chaque jour, pendant 2 semaines. La dose d'entretien est de 1 capsule vaginale 2 fois par semaine, les doses étant espacées de 3 ou 4 jours.

La demande de remboursement présentée par le promoteur concorde avec l'indication autorisée par Santé Canada.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue portant sur un ECR mené chez des femmes ménopausées présentant une dyspareunie modérée ou grave;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un spécialiste clinicien possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement des patientes présentant des symptômes de douleur vaginale;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Le clinicien expert indique que les patientes ne répondent pas toutes aux traitements actuels de la dyspareunie. Certaines options thérapeutiques sont difficiles, désagréables ou salissantes à administrer. Certaines femmes hésitent à commencer un traitement hormonal en raison de préoccupations relatives à l'innocuité des hormonothérapies exogènes.

Une estrogénothérapie vaginale pourrait s'avérer bénéfique chez la plupart des femmes ménopausées qui présentent des symptômes associés à l'AVV. Selon le clinicien expert, la capsule vaginale d'estradiol est une nouvelle forme d'un médicament actuel dans le traitement de l'AVV, y compris la dyspareunie. Il serait utilisé en traitement de première intention ou après l'échec d'un autre traitement chez les femmes pouvant recevoir une estrogénothérapie substitutive dans le traitement de l'AVV.

Le clinicien expert indique également que, dans la pratique clinique, l'évaluation de la réponse au traitement se fonde sur l'autodéclaration de la réduction des symptômes par la patiente. Ce résultat est cliniquement significatif. L'expert suggère que la réponse au traitement soit évaluée entre 3 et 6 mois de traitement, à nouveau entre 6 et 12 mois de traitement puis une fois par an par la suite si un traitement à long terme est nécessaire.

Les capsules vaginales d'estradiol seront probablement prescrites en consultation externe par un médecin de famille ou un gynécologue. La patiente peut s'autoadministrer le médicament à domicile.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs clés suivants pourraient influencer sur la mise en œuvre d'une recommandation de l'ACMTS concernant les capsules vaginales molles d'estradiol :

- Amorce du traitement
- Prescription
- Possibilité d'extrapoler les résultats obtenus lors des essais cliniques à une population plus générale dans les provinces et territoires du pays
- Aspects systémiques et économiques

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
On ne dispose d'aucune donnée probante comparant l'efficacité et l'innocuité du produit aux estrogénothérapies vaginales actuellement remboursées, mais uniquement de comparaisons au placebo (essai REJOICE, de phase III) et aux comprimés vaginaux à 10 µg d'estradiol (étude pharmacocinétique).	<p>La supériorité des capsules vaginales molles d'estradiol par rapport au placebo en matière de réduction de la gravité de la dyspareunie est appuyée par une seule étude clinique (essai REJOICE); par ailleurs, une seule étude pharmacocinétique de comparaison aux comprimés vaginaux à 10 µg d'estradiol montre que les capsules vaginales molles d'estradiol entraînent une exposition générale plus faible.</p> <p>Le CCEM reconnaît que le choix du traitement pourrait être dicté par l'acceptabilité du mode d'administration et les préférences de la patiente; cependant, il estime qu'en raison du manque de données comparatives, il n'existe pas suffisamment de renseignements permettant d'effectuer un choix éclairé entre la capsule vaginale molle d'estradiol et un autre produit d'estrogénothérapie vaginale.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>D'autres produits d'estrogénothérapie vaginale (les comprimés vaginaux à 10 µg d'estradiol ou les crèmes vaginales d'estrogènes conjugués, notamment) sont remboursés sans condition par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics, à part en Colombie-Britannique où les comprimés vaginaux d'estradiol ne sont pas remboursés.</p>	<p>Le CCEM reconnaît que d'autres produits d'estrogénothérapie vaginale sont remboursés sans condition par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics (sauf en Colombie-Britannique où les comprimés vaginaux d'estradiol ne sont pas remboursés).</p>
Amorce du traitement	
<p>L'ACMTS n'a pas effectué d'examen des autres produits d'estrogénothérapie vaginale (les comprimés vaginaux à 10 µg d'estradiol ou les crèmes vaginales d'estrogènes conjugués, notamment), mais ces produits sont remboursés sans condition par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics; par conséquent, il faudrait envisager un critère indiquant de « rembourser selon les mêmes modalités que les produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés ».</p>	<p>Le CCEM accepte de recommander le remboursement des capsules vaginales molles d'estradiol selon les mêmes modalités que les produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés.</p>
Prescription	
<p>La monographie des capsules vaginales molles d'estradiol indique qu'il faut généralement instaurer un traitement selon une dose de départ de 4 µg, et que la posologie doit être modifiée en fonction de la réponse clinique de la patiente.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Quelle proportion de patientes pourrait ne pas répondre à la dose de 4 µg et avoir besoin d'une dose augmentée à 10 µg? 2. Combien de temps faudrait-il essayer la dose de 4 µg avant de l'augmenter? <p>Bien que le prix des capsules d'estradiol à 4 µg et 10 µg soit le même, le coût total pourrait être supérieur à celui des comprimés vaginaux d'estradiol si l'on tient compte des patientes qui n'ont pas répondu à la dose de 4 µg et qui doivent utiliser une dose augmentée à 10 µg. En pratique serait-il possible d'augmenter la dose à 8 µg (c'est-à-dire 2 capsules à 4 µg) ou à 14 µg (c'est-à-dire 4 µg + 10 µg)? Si oui, quelle proportion de patientes aurait besoin de telles doses? En effet, à ces doses, le coût total du médicament serait doublé.</p>	<p>Le clinicien expert estime que la moitié des patientes devront passer à une dose de 10 µg. Ainsi, selon lui, la dose de 4 µg serait utilisée pendant 3 ou 4 mois avant une augmentation à 10 µg en l'absence de réduction des symptômes.</p> <p>L'administration simultanée de deux capsules vaginales (dose de 8 µg ou de 14 µg) ne correspond pas aux recommandations de la monographie. Selon le clinicien expert, la dose ne serait augmentée (de 4 µg à 8 µg ou à 14 µg) que chez les femmes ne répondant pas à la dose habituelle, et après une conversation au sujet des risques et avantages d'une telle augmentation. Le clinicien expert estime que seule une petite proportion de ces patientes utiliserait une dose plus élevée (de 8 µg ou 14 µg), puisqu'il ne s'agit pas du schéma thérapeutique habituel et que ces doses présentent des avantages incertains.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
Généralisabilité	
<p>Y a-t-il une raison de croire que les capsules vaginales molles d'estradiol ne pourraient pas être utilisées dans un contexte plus large, par exemple chez les patientes dont les carences estrogéniques ont d'autres causes ou chez celles qui présentent d'autres symptômes d'atrophie vaginale que la dyspareunie?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les capsules vaginales molles d'estradiol sont indiquées dans le traitement de la dyspareunie postménopausique d'intensité modérée ou grave, un symptôme d'atrophie vulvaire et vaginale. Les comprimés vaginaux d'estradiol sont indiqués dans le traitement des symptômes d'atrophie vaginale dus à une carence en estrogènes. <p>Étant donné les différences entre les indications autorisées par Santé Canada pour les capsules vaginales molles et les comprimés vaginaux et étant donné que les autres produits d'estrogénothérapie vaginale sont actuellement remboursés sans condition par la plupart des régimes d'assurance médicaments publics, il faudrait envisager un critère indiquant de « rembourser selon les mêmes modalités que les produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés ».</p>	<p>La dyspareunie est l'un des symptômes de l'AVV chez les femmes ménopausées. Bien que les capsules vaginales molles d'estradiol soient autorisées par Santé Canada dans « le traitement de la dyspareunie postménopausique d'intensité modérée ou grave, un symptôme d'atrophie vulvaire et vaginale », le clinicien expert estime que l'utilisation des capsules vaginales molles d'estradiol pourrait être envisagée chez une population plus large : en effet, en pratique, une estrogénothérapie vaginale (comme les capsules ou autres dispositifs à insertion vaginale d'estradiol) peut présenter des avantages pour les femmes ménopausées présentant d'autres symptômes liés à l'AVV, comme la sécheresse vaginale.</p> <p>En conséquence, le CCEM accepte de recommander le remboursement des capsules vaginales molles d'estradiol selon les mêmes modalités que les produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés.</p>
Aspects systémique et économique	
<p>Le promoteur s'attend à ce que les capsules vaginales molles d'estradiol gagnent principalement des parts de marché actuellement occupées par les comprimés vaginaux d'estradiol, puisqu'il s'agit du traitement de la dyspareunie le plus similaire, tant dans sa préparation que dans son mode d'administration. Par rapport aux traitements actuels, l'impact budgétaire du remboursement de ce produit sur trois ans serait une économie de 649 340 \$. Les comprimés vaginaux d'estradiol ne sont actuellement pas remboursés en Colombie-Britannique.</p>	<p>Le clinicien expert estime qu'il est raisonnable de supposer que 99 % des parts de marché captées par les capsules vaginales molles d'estradiol proviendraient de celles des comprimés vaginaux d'estradiol, étant donné la similarité de ces produits en matière de préparation et de mode d'administration.</p>
<p>Des ententes confidentielles sur les prix des comprimés vaginaux d'estradiol, des crèmes vaginales d'estrogènes conjugués et des anneaux vaginaux d'estrogènes pourraient exister.</p> <p>Si les données probantes appuyant la supériorité des capsules vaginales molles d'estradiol par rapport aux traitements de comparaison sont insuffisantes, il faudrait envisager une condition relative au prix selon laquelle le coût des capsules pour les régimes d'assurance médicaments n'excéderait pas celui de l'estrogénothérapie vaginale remboursée la moins coûteuse.</p>	<p>Il existe un manque de données probantes comparatives avec les traitements de comparaison et une incertitude quant aux prix négociés confidentiels de ces produits de comparaison. En conséquence, le CCEM recommande que le prix des capsules vaginales molles d'estradiol fasse l'objet de négociations afin d'offrir des économies par rapport au produit d'estrogénothérapie vaginale le moins coûteux.</p>

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Données probantes cliniques

Études pivots

Description des études

Le bénéfice clinique des capsules vaginales d'estradiol se fonde sur un ECR de phase III (essai REJOICE, N = 574), mené chez des femmes ménopausées présentant des symptômes de douleur vaginale modérée ou grave lors des rapports sexuels.

L'essai REJOICE est un ECR mené à double insu contre placebo et évaluant l'efficacité et l'innocuité des capsules vaginales d'estradiol dans le traitement de la dyspareunie modérée ou grave chez la femme ménopausée. Les patientes admissibles ont été réparties aléatoirement dans divers groupes recevant la capsule vaginale d'estradiol à 4 µg, 10 µg ou 25 µg ou le placebo pendant 12 semaines. Les résultats du groupe ayant reçu la capsule vaginale à 25 µg d'estradiol ne figurent pas dans le présent rapport puisque l'utilisation de cette dose n'est pas autorisée. Les critères d'évaluation principaux étaient les suivants : 1) variation, par rapport au début de l'étude, du taux de cellules superficielles à la 12^e semaine comparativement au placebo; 2) variation, par rapport au début de l'étude, du taux de cellules parabasales à la 12^e semaine comparativement au placebo; 3) variation, par rapport au début de l'étude, du pH vaginal à la 12^e semaine comparativement au placebo; et 4) variation, par rapport au début de l'étude, de la gravité de la dyspareunie (douleur vaginale au cours des rapports sexuels) comme symptôme le plus inconfortable associé à l'AVV (selon un questionnaire d'autoévaluation des symptômes de l'AVV) à la 12^e semaine comparativement au placebo. Les femmes ayant participé à l'essai REJOICE avaient entre 59 et 60 ans en moyenne. La majorité d'entre elles (entre 86 % et 88 %) étaient blanches. Les antécédents gynécologiques étaient similaires entre tous les groupes de traitement, à l'exception des différences suivantes : davantage de patientes des groupes de l'estradiol à 4 µg et 10 µg que du groupe du placebo avaient subi une hystérectomie (entre 46 % et 47 % dans les groupes de l'estradiol contre 39 % dans le groupe placebo), une ovariectomie bilatérale (entre 26 % et 27 % contre 21 %) ou une ménopause chirurgicale (entre 39 % et 40 % contre 34 %). Le temps écoulé depuis la ménopause était compris entre 13,9 ans et 14,2 ans en moyenne, et entre 17,6 % et 19,3 % des femmes avaient déjà eu recours à une hormonothérapie substitutive. Les évaluations initiales des taux de cellules parabasales et superficielles, du pH vaginal et de la dyspareunie comme symptôme le plus inconfortable associé à l'AVV étaient similaires dans l'ensemble des groupes de traitement. Pour être admissibles à l'étude, les patientes devaient qualifier la dyspareunie modérée ou grave de symptôme le plus inconfortable pour elles. Le score initial moyen de la gravité de la dyspareunie était compris entre 2,6 et 2,7 dans l'ensemble des groupes de traitement.

Efficacité

Après 3 mois de traitement, l'essai REJOICE a atteint son objectif, soit une amélioration confirmée, entre le début de l'étude et la 12^e semaine, des quatre critères d'évaluation principaux avec les deux doses de capsules vaginales d'estradiol par rapport au placebo : taux de cellules parabasales, taux de cellules superficielles, pH vaginal et gravité de la dyspareunie. L'un des critères était la variation de la gravité de la dyspareunie par rapport au départ selon l'évaluation de la patiente, ce qui reflète les critères utilisés en pratique clinique, selon le clinicien expert.

À la 12^e semaine, la sécheresse vaginale avait diminué avec les deux doses de capsules par rapport au placebo, tandis que seul le groupe de l'estradiol à 10 µg présentait une diminution

de l'irritation ou des démangeaisons vulvaires ou vaginales par rapport au placebo. Le clinicien expert estime que les résultats obtenus pour ces critères d'évaluation secondaires concordent avec les résultats obtenus pour les critères d'évaluation principaux, qui étaient meilleurs pour l'estradiol que pour le placebo. L'importance clinique des différences entre l'estradiol et le placebo pourrait cependant être remise en question.

Selon le clinicien expert, la diminution des symptômes selon l'évaluation de la patiente est un critère pertinent sur le plan clinique pour la population de l'étude. Au cours de l'essai REJOICE, un questionnaire d'autoévaluation des symptômes de l'AVV a été utilisé pour permettre aux patientes d'évaluer elles-mêmes leurs symptômes, parmi lesquels la douleur vaginale lors des rapports sexuels, la sécheresse vaginale et l'irritation ou les démangeaisons vulvaires ou vaginales. Cela dit, dans le dossier soumis pour examen, rien n'étaye la validité ni la fiabilité de ce questionnaire, et aucune différence minimale d'importance clinique n'a été mentionnée pour la population chez laquelle le traitement est indiqué. Même si les capsules vaginales d'estradiol semblent être efficaces par rapport au placebo, il est difficile de déterminer si l'ampleur du bénéfice observé est significative sur le plan clinique.

La gravité de l'AVV (aucune atrophie, atrophie légère, modérée ou grave) a été évaluée au moyen d'une échelle d'évaluation de la muqueuse vaginale, qui porte sur les sécrétions vaginales, l'intégrité épithéliale, l'épaisseur de la surface épithéliale et la couleur lors de l'examen pelvien. La probabilité d'effectuer des observations normales pour ce qui est des sécrétions vaginales, de l'intégrité de l'épithélium, de l'épaisseur de la surface épithéliale et de la couleur à la 12^e semaine était plus grande chez les patientes des groupes de l'estradiol (à 4 µg et 10 µg) que chez celles du groupe placebo.

D'après une évaluation selon l'indice de la fonction sexuelle féminine FSFI (de l'anglais *Female Sexual Function Index*), le traitement par des capsules vaginales a été associé à une amélioration de la fonction sexuelle chez les femmes ménopausées. La dose de 10 µg d'estradiol a entraîné une amélioration statistiquement significative des éléments suivants : score total, lubrification et diminution de la douleur. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'estradiol à 4 µg et le placebo.

Innocuité

Pendant les 3 mois de l'étude, la fréquence des événements indésirables survenus en cours de traitement a été similaire entre les deux doses d'estradiol et le placebo : 50,8 % pour l'estradiol à 4 µg, 49,2 % pour l'estradiol à 10 µg et 57,8 % pour le placebo. Les événements indésirables courants étaient les suivants : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, dorsalgie, céphalées, pertes vaginales et prurit vulvovaginal. Les patientes du groupe placebo risquaient davantage de signaler des pertes vaginales ou un prurit vulvovaginal que celles des groupes de l'estradiol. Trois patientes du groupe de l'estradiol à 10 µg ont signalé des événements indésirables graves (EIG), tandis qu'aucun EIG n'a été signalé dans les groupes de l'estradiol à 4 µg ou du placebo. Les fréquences de l'abandon du traitement à cause d'événements indésirables ont été de 1,0 %, 1,6 % et 2,6 % dans les groupes de l'estradiol à 4 µg, de l'estradiol à 10 µg et du placebo, respectivement. Pour ce qui est des événements indésirables d'intérêt particulier pour le présent examen, la fréquence des hémorragies vaginales, des dysplasies cervicales et des masses mammaires a été plus élevée dans le groupe placebo que dans les groupes de l'estradiol.

Évaluation critique

Lors de l'essai REJOICE, on a constaté des différences entre les caractéristiques initiales des patientes affectées aux groupes de l'estradiol à 4 µg et à 10 µg et celles des patientes affectées au groupe placebo. Les données portent à croire que davantage de patientes des groupes de l'estradiol avaient subi une hystérectomie et une ovariectomie bilatérale; par conséquent, une plus grande proportion de ces patientes étaient en ménopause chirurgicale par rapport à celles du groupe placebo. On ignore si la réponse aux traitements des patientes en ménopause chirurgicale diffère de celle des patientes en ménopause naturelle, et si ces disparités auront des répercussions sur l'interprétation des résultats.

Au cours de l'essai REJOICE, des critères d'évaluation tant subjectifs (p. ex. diminution des symptômes autodéclarés ou modification de la fonction sexuelle) qu'objectifs (p. ex. changement du taux de cellules superficielles et du pH vaginal) ont été utilisés. Bien que les résultats autodéclarés soient considérés comme pertinents sur le plan clinique pour mesurer la réponse au traitement, le clinicien expert mentionne qu'à sa connaissance, il n'existe pas de publication sur les différences minimales d'importance clinique pour de tels résultats chez les femmes ménopausées. Par conséquent, il est difficile de savoir si les échelles d'évaluation utilisées et les différences constatées entre les groupes sont pertinentes sur le plan clinique.

Un ajustement a été effectué pour tenir compte de la multiplicité lors de l'essai REJOICE, selon une méthode séquentielle hiérarchique prédéfinie tenant compte des quatre critères d'évaluation principaux. Il convient d'envisager les résultats ne figurant pas dans la séquence hiérarchique des tests, comme la qualité de vie liée à la santé (mesurée au moyen de l'indice de la fonction sexuelle féminine FSFI, comme des données appuyant les effets globaux des capsules vaginales d'estradiol devant être interprétées avec prudence, étant donné l'augmentation potentielle de la probabilité de commettre une erreur de type 1.

L'étude a été menée pendant trois mois. Par conséquent, on ne dispose pas de données en matière d'innocuité (pour l'endomètre et les seins, ou de façon générale) et d'efficacité des traitements de longue durée pour les deux doses d'estradiol. Il manque de données probantes directes ou indirectes pour démontrer l'efficacité et l'innocuité comparatives des capsules vaginales d'estradiol par rapport aux autres traitements hormonaux locaux dans la population de l'étude.

Comparaisons indirectes

Nous n'avons pas recensé de comparaison de traitements indirecte dans le cadre de l'examen.

Autres données probantes pertinentes

Nous n'avons pas repéré d'autres études pertinentes dans le cadre de l'examen.

Autres considérations

Lors d'une étude de biodisponibilité, la capsule vaginale molle à 10 µg d'estradiol a été comparée à une autre estrogénothérapie vaginale (un comprimé vaginal d'estradiol à 10 µg) chez des femmes ménopausées en bonne santé. Les résultats de cette étude portent à croire que l'exposition générale à la capsule à 10 µg d'estradiol était statistiquement plus faible que l'exposition au comprimé vaginal d'estradiol à 10 µg. À cause du manque de données

comparatives entre ces deux produits en matière d'innocuité, on ne sait pas à ce jour s'il existe des différences entre leurs profils d'innocuité chez la population ciblée.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Au prix soumis de 3,63 \$ par unité, les capsules vaginales molles coûtent 414 \$ par patiente et par an la première année, et 377 \$ les années suivantes. L'ACMTS a réanalysé la comparaison des coûts effectuée par le promoteur, en tenant compte de tous les traitements hormonaux locaux pertinents, des coûts pour la première année et pour les années suivantes ainsi que des crèmes d'estrogènes conjugués et des anneaux d'estradiol actuellement remboursés les moins chers. Le coût annuel des capsules vaginales molles d'estradiol ou les économies annuelles réalisées dépendent du produit de comparaison choisi. Par rapport aux comprimés vaginaux d'estradiol sur le marché, les économies annuelles réalisées grâce aux capsules sont de 78 \$ par personne la première année et de 71 \$ par personne les années suivantes. Par rapport aux crèmes, le coût différentiel annuel par personne va de 450 \$ d'économies à un surcoût de 338 \$, selon la dose de la crème utilisée pour la comparaison. Par rapport aux anneaux d'estradiol, le coût différentiel est de 115 \$ la première année et de 79 \$ les années suivantes. Les coûts différentiels sont calculés à partir des prix courants accessibles au public pour les produits de comparaison, qui pourraient ne pas correspondre aux prix véritablement payés par les régimes d'assurance médicaments publics du Canada. Par ailleurs, le prix des crèmes d'estrogènes conjugués et des anneaux vaginaux d'estradiol diffère selon les provinces ou territoires; les coûts différentiels varieront donc également selon les provinces et les territoires.

La comparaison des coûts présume de la similitude clinique des capsules vaginales molles d'estradiol et des autres traitements hormonaux locaux inclus dans l'analyse. D'après une étude de bioéquivalence soumise par le promoteur, la capsule vaginale molle à 10 µg d'estradiol est probablement semblable, sur le plan clinique, à un comprimé vaginal d'estradiol de dose identique chez les femmes ménopausées en bonne santé. L'examen clinique mené par l'ACMTS soulève le manque de données probantes cliniques issues de comparaisons directes ou indirectes des capsules vaginales molles d'estradiol et d'autres traitements hormonaux locaux chez la population ciblée (les femmes ménopausées présentant une dyspareunie). Par conséquent, la comparaison des coûts par rapport aux comprimés vaginaux d'estradiol semble appropriée, tandis que la pertinence de la comparaison par rapport aux traitements hormonaux locaux sous forme de crèmes et d'anneaux demeure incertaine.

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : l'incertitude quant à l'estimation de la taille du marché constitué de la population ciblée et quant à l'adoption anticipée des capsules vaginales molles d'estradiol, de même que le fait que l'analyse repose sur les prix courants accessibles au public pour les produits de comparaison actuellement remboursés. L'ACMTS n'a pas réalisé de nouvelle analyse du scénario de référence. Elle a plutôt accepté le scénario présenté par le promoteur, qui estime que le remboursement des capsules vaginales molles d'estradiol entraînerait des économies

budgétaires de 649 340 \$ sur trois ans, en tenant compte du coût des médicaments, des marges et des frais de distribution. Toutefois, les prix confidentiels payés par les provinces et les territoires pourraient réduire ou éliminer ces économies, selon les réductions en place.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion : Le 24 novembre 2021

Absences : Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.