

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Gélule d'estradiol et de progestérone (Bijuva)

**Indication** : Dans le traitement des symptômes vasomoteurs modérés ou graves attribuables à la ménopause chez la femme dont l'utérus est intact.

**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 chez un 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'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 de Bijuva?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Bijuva dans le traitement des symptômes vasomoteurs (SVM) modérés ou graves attribuables à la ménopause, sous réserve de certaines conditions.

### Quels sont les patients admissibles?

Bijuva ne doit être remboursé que chez les patientes ayant des SVM modérés ou graves attribuables à la ménopause et dont l'utérus est intact.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Les modalités de remboursement de Bijuva devraient être semblables à celles de ses composants et d'autres hormonothérapies substitutives à administration orale. Le coût de Bijuva doit permettre des économies pour les régimes d'assurance médicaments par rapport à celui de l'estradiol et de la progestérone pris séparément.

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

- Les données probantes issues d'un essai clinique montrent que Bijuva réduit la fréquence et la gravité des SVM modérés ou graves chez les patientes ménopausées dont l'utérus est intact, et qu'il améliore les mesures de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) associée à la ménopause, ainsi que la qualité du sommeil et la gravité globale de la maladie.
- D'après les prix courants accessibles au public, Bijuva coûtera moins cher aux régimes publics d'assurance médicaments que la combinaison de ses composants (estradiol et progestérone).
- D'après les prix courants accessibles au public, les économies budgétaires sur 3 ans associées à Bijuva sont de 358 330 \$.

## Autres renseignements

### Quels sont les SVM associés à la ménopause?

Les SVM sont les principaux symptômes de la ménopause et comprennent une sensation de chaleur intense, la sudation, les bouffées de chaleur et les sueurs nocturnes. Environ 60 % à 80 % des patientes éprouvent ces symptômes pendant la transition ménopausique. Les SVM sont de forte intensité dans approximativement 20 % des cas, et les femmes rapportent jusqu'à 20 à 30 épisodes par jour.

### Besoins non comblés dans le contexte des SVM associés à la ménopause

Les cliniciens experts ont établi la nécessité de pouvoir offrir aux patientes un traitement qui améliore leur satisfaction.

### Combien coûte Bijuva?

On s'attend à ce que le traitement par Bijuva coûte aux régimes d'assurance médicaments publics environ 327 \$ par patiente par année.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la gélule d'estradiol et de progestérone comme traitement des SVM modérés ou graves associés à la ménopause chez la femme dont l'utérus est intact, sous réserve des conditions énumérées au tableau 1.

## Justification

Un essai clinique randomisé (ECR) de phase III, comparatif contre placebo, à double insu (sous-étude REPLENISH VMS; n = 766) montre que le traitement par l'association d'estradiol et de progestérone confère un bénéfice clinique important chez les patientes dont l'utérus est intact et qui éprouvent des SVM modérés ou graves associés à la ménopause. Cette association médicamenteuse réduit de manière significative la fréquence et la gravité des SVM (les deux critères d'évaluation principaux de la sous-étude) à 4 et 12 semaines par rapport au départ, dans les deux groupes de traitement actif (1 mg d'estradiol/100 mg de progestérone et 0,5 mg d'estradiol/100 mg de progestérone), comparativement au placebo. On note aussi des améliorations d'importance sur le plan des principaux critères d'évaluation secondaires, soit la proportion de patientes obtenant une réduction d'au moins 50 % et d'au moins 75 % de la fréquence des SVM modérés et graves entre le début de l'étude et la semaine 12, les mesures de la QVLS associée à la ménopause, la qualité du sommeil et les scores à l'échelle d'impression clinique globale (CGI), qui évalue la gravité et les changements globaux de la maladie. Tous ces critères donnent l'avantage au traitement par l'association d'estradiol et de progestérone.

L'ACMTS n'a pas reçu de commentaires de patientes au sujet de l'examen de ce traitement, mais le clinicien expert indique que l'association d'estradiol et de progestérone pourrait améliorer la satisfaction des patientes en procurant la commodité de n'avoir à prendre qu'une seule gélule plutôt que les deux composants séparément. Le CCEM n'a pas pu déterminer si l'association d'estradiol et de progestérone répond à ce besoin, car les données probantes présentées ne portaient pas sur cette question. Le Comité note que l'hormonothérapie substitutive (HTS) vise à réduire la fréquence et la gravité des SVM et d'améliorer la qualité de vie (QV), un objectif que remplit l'association d'estradiol et de progestérone d'après les données probantes soumises.

D'après le prix des gélules d'estradiol et de progestérone soumis par le promoteur et les prix accessibles au public des autres médicaments, les gélules d'estradiol et de progestérone coutent moins cher que l'estradiol et la progestérone administrés séparément.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification
<b>Amorce du traitement</b>	
1. Le traitement par l'association d'estradiol et de progestérone n'exige aucun critère particulier quant à son instauration et doit remplir les critères en vigueur pour ses composants et toutes les autres formes d'HTS à administration orale.	Aucune donnée probante faisant état d'un bénéfice clinique supplémentaire du traitement par l'association d'estradiol et de progestérone, comparativement à d'autres HTS, n'a été examinée dans le cadre de cette indication.
<b>Prix</b>	
2. Le prix des gélules d'estradiol et de progestérone devrait être négocié afin de permettre aux régimes d'assurance médicaments de réaliser des économies par rapport au remboursement de ses composants dans le traitement des SVM modérés ou graves associés à la ménopause chez les patientes dont l'utérus est intact.	Au prix indiqué, les gélules d'estradiol et de progestérone permettent de réaliser des économies par rapport à un traitement permettant seulement l'administration séparée de ces deux hormones.
<b>Faisabilité de l'adoption</b>	
3. La faisabilité de l'adoption du traitement par l'association d'estradiol et de progestérone doit être examinée.	Au prix indiqué, il faut s'attaquer à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption, étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.

HTS = hormonothérapie substitutive; SVM = symptômes vasomoteurs.

## Points de discussion

Voici les points de discussion abordés par le CCEM :

- Les données probantes issues de la sous-étude REPLENISH VMS mettent en avant la constance et l'importance clinique des avantages de Bijuva sur le placebo, en ce qui a trait à plusieurs critères d'évaluation, et ce, malgré un effet placebo notable observé. Le clinicien expert précise qu'un effet placebo est attendu et couramment observé dans la pratique clinique pour cette indication et qu'il est en partie attribuable à l'évolution naturelle de la maladie et à l'artéfact statistique causé par la régression vers la moyenne.
- Comme d'autres essais sur l'HTS, l'essai REPLENISH a exclu les patientes présentant au départ des contre-indications connues à l'HTS, notamment des antécédents de thrombose, de coronaropathie, de maladie cardiovasculaire et de cancer.
- Les préparations d'HTS à base d'hormones bio-identiques (c.-à-d. estradiol et progestérone micronisée) actuellement remboursées dans le traitement des SVM modérés ou graves chez la femme ménopausée dont l'utérus est intact offrent les deux composants hormonaux séparément. En l'absence de données comparatives directes ou indirectes entre la gélule d'estradiol et de progestérone et les préparations d'HTS remboursées par les régimes publics d'assurance médicaments et utilisées dans cette population de patientes,

il est donc impossible de déterminer si la gélule d'estradiol et de progestérone offre un avantage par rapport à ces préparations au Canada.

- La courte durée (12 mois) de la sous-étude VMS pour évaluer les résultats sur l'innocuité à long terme, en particulier ceux qui dépendent de la durée du traitement.

## Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi de l'association d'estradiol et de progestérone dans le traitement des SVM modérés ou graves associés à la ménopause chez les patientes ayant un utérus intact. Cette préparation d'HTS est offerte sous forme de deux gélules à administration orale et à dose fixe (0,5 mg/100 mg et 1 mg/100 mg) associant le 17 $\beta$ -estradiol (estradiol hémihydraté) et la progestérone (micronisée).

### Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen d'un ECR comparatif contre placebo et à double insu, mené chez des patientes ménopausées, âgées de 40 à 65 ans et ayant un utérus intact;
- un résumé préparé par l'ACMTS des expériences des patientes concernant la ménopause et les SVM, obtenu de Healthtalk.org, un organisme à but non lucratif établi au Royaume-Uni;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les observations d'un spécialiste clinique ayant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la ménopause et des SVM;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

### Observations des patients

Aucun groupe de patientes n'a transmis de commentaires aux fins du présent examen. Cependant, afin de recueillir des informations sur les expériences vécues, les valeurs et les préférences des patientes, et de mieux comprendre ce que vivent les femmes qui éprouvent des bouffées de chaleur modérées ou intenses, on a consulté des sites Web relatant les expériences vécues de patientes présentant des SVM. L'équipe de l'examen de l'ACMTS a obtenu, évalué et résumé les renseignements provenant de Healthtalk.org, une organisation à but non lucratif donnant accès à des centaines d'histoires de personnes recueillies par des chercheurs universitaires les ayant interrogées à domicile. À partir de cette source, l'équipe a procédé à une recherche sur le sujet des bouffées de chaleur et des sueurs (SVM), et en a résumé les résultats.

Les patientes interrogées par les experts ont fait part des répercussions des symptômes de la ménopause sur leur vie quotidienne, mais aussi d'une manière générale sur les règles et les interactions au bureau et dans le milieu du travail, ainsi que sur la vie familiale, la ménopause n'étant pas un phénomène isolé. Les changements subis dans la dynamique familiale et l'équilibre entre vie professionnelle et vie personnelle lorsque cette dernière est perturbée par des symptômes modérés ou graves représentent un important défi pour les patientes et les familles. Les préoccupations familiales, relationnelles, professionnelles et financières sont également une source d'incertitude et d'anxiété qui s'ajoute au fardeau et au stress causés par la ménopause. De nombreuses patientes décrivent comment, à de nombreuses reprises, les bouffées de chaleur et les sueurs associées à la ménopause les ont empêchées d'avoir une bonne nuit de sommeil. Elles mentionnent l'« horrible » effet des sueurs chaudes sur leur sommeil, leur sommeil interrompu et leurs réveils une « douzaine de fois par nuit ». Se réveiller avec une sensation de chaleur subite pendant une minute, puis de refroidissement, s'assoupir ensuite pour être réveillée à nouveau par des sueurs chaudes peut constituer un cercle vicieux sommeil-veille-sommeil-veille. Une patiente a déclaré « On travaille de neuf à cinq et on a besoin d'une bonne nuit de sommeil et les [sueurs nocturnes] ont certainement contribué à mon sentiment d'instabilité. » Au cours des entrevues, les patientes donnent une description imagée de leurs bouffées de chaleur, comme une « sensation rampante » se propageant des pieds à tout le corps, comme une « explosion » dans la poitrine et le cou remontant jusqu'au front, ou comme « un thermomètre qui grimpe et descend ».

Le site d'Healthtalk.org ne présentait aucune expérience particulière concernant le médicament Bijuva (gélule d'œstrogène et de progestérone). Les expériences décrites par les personnes interrogées portaient sur l'HTS, quelle qu'en soit la forme, sur ses risques et ses avantages, ainsi que sur les préoccupations soulevées par son utilisation à long terme. Dans les entrevues, les experts expliquent comment une proportion de patientes ont fait le choix de ne pas prendre d'HTS à l'issue de la couverture médiatique des risques liés à son utilisation en 2009 et en 2010, en particulier le risque accru de cancer du sein. Parmi les personnes interrogées, certaines ont indiqué avoir eu l'impression de ne pas avoir d'autre choix que de prendre une HTS, et parmi celles qui y ont eu recours, elles ont décrit le traitement comme « un miracle » « un bain de jouvence » « la quintessence absolue » et « le médicament le plus merveilleux au monde ». La décision de prendre une HTS, et de la prendre à long terme, implique une évaluation minutieuse des risques et des avantages; et les patientes soulignent la nécessité de suivre un processus décisionnel global et concerté. Lors des discussions sur la durée de l'HTS, certaines patientes ont indiqué qu'elles étaient disposées à arrêter le traitement, alors que d'autres y étaient réticentes malgré l'avis de leur médecin. De nombreuses patientes ont fait part de leurs préoccupations quant au « sevrage brutal » et au retour des effets indésirables associés à l'arrêt du traitement. D'autres ont déclaré qu'un sevrage lent les a aidées à arrêter le médicament en évitant le syndrome de sevrage.

### Clinicien expert consulté par l'ACMTS

Les commentaires suivants ont été fournis par un spécialiste clinique ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge des SVM associés à la ménopause.

D'après le clinicien expert consulté par l'ACMTS, le manque d'offre au Canada d'associations médicamenteuses susceptibles d'augmenter l'observance et de faciliter l'administration représente un important besoin à combler. Même si le clinicien estime que la nouvelle association d'œstradiol et de progestérone ne modifierait pas nécessairement le paradigme de traitement, elle pourrait représenter une meilleure option pour certaines patientes, en raison de sa commodité permettant de prendre les deux hormones simultanément plutôt

que séparément, pouvant ainsi améliorer l'observance du traitement et la satisfaction des patientes. À l'heure actuelle, les estrogènes équinés conjugués, l'estradiol, l'acétate de méthoxyprogestérone et la noréthindrone figurent parmi les autres options offertes. Il existe aussi des estrogènes à administrer par voie transdermique, qu'il est préférable d'utiliser chez les patientes présentant un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV), d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou ayant un taux de triglycérides élevé.

Les SVM sont généralement pris en charge avec des traitements pharmacologiques, qui peuvent comporter l'essai d'options hormonales et non hormonales. D'après les cliniciens, les schémas combinant estrogène et progestérone (sous la forme d'un ou de deux médicaments) constituent les options de traitement des SVM les plus efficaces chez les patientes ayant un utérus. L'HTS ne modifie pas le mécanisme pathologique sous-jacent en ce qui a trait aux SVM, mais elle les soulage, ce qui permet d'améliorer la productivité au travail et de diminuer le fardeau connexe et les troubles de l'humeur. Selon le clinicien expert, le traitement vise à réduire la gravité des symptômes et à améliorer la QV. Il est également important de disposer d'une gamme de doses afin de pouvoir faire les ajustements adéquats, soit à la hausse pour atténuer les symptômes, soit à la baisse, en fonction des besoins (après une période de stabilisation). Bien que le composant estrogénique du traitement soit responsable de la majorité de l'effet, il faut y associer une progestérone ou un progestatif afin de ne pas provoquer d'épaississement de la muqueuse utérine, pouvant mener à une hyperplasie ou à un carcinome de l'endomètre.

Le clinicien expert s'attend à ce que l'efficacité de la gélule d'estrogène et de progestérone soit semblable à celle d'autres types d'HTS en ce qui concerne la réduction des SVM. Actuellement, le choix de la gélule d'estrogène et de progestérone par rapport à d'autres options d'HTS dépend de l'accès par l'entremise des régimes d'assurance médicaments, de l'intolérance à l'égard de doses plus élevées de progestérone et de la préférence des patientes. L'association d'estradiol et de progestérone pourrait s'avérer plus appropriée lorsqu'il existe un risque accru de TEV ou d'AVC, ou lorsqu'il est important d'améliorer le profil glycémique ou le taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité et de faible densité. De nombreux cliniciens attribuent un meilleur profil d'innocuité à la progestérone micronisée par rapport à la progestérone, et la préfèrent à cette dernière pour cette raison. Il importe de toujours discuter des avantages et des risques possibles de l'HTS avec les patientes, notamment celles qui présentent un risque cardiovasculaire élevé, qui sont atteintes de diabète, ou les personnes plus âgées.

Le clinicien expert considère que l'obtention d'une réduction d'au moins 50 % de la fréquence et de la gravité des SVM constitue un effet important. Cela comprend le soulagement de l'insomnie, de même que l'amélioration de la productivité au travail et de l'humeur. La réévaluation des patientes présentant des SVM devrait avoir lieu après 2 à 4 mois de traitement, de nouveau après 6 mois, puis tous les 1 à 2 ans par la suite, mais cette fréquence peut varier selon les médecins. Au moment de décider s'il faut arrêter le traitement par l'association d'estradiol et de progestérone, les médecins devraient prendre en compte des facteurs comme les effets secondaires des médicaments qui persistent en dépit d'ajustements posologiques, l'absence d'amélioration significative des symptômes malgré la prise de doses adéquates et l'observance du traitement, et la survenue d'autres processus pathologiques. La décision relative à l'arrêt du traitement devra également être prise de manière concertée entre le médecin et la patiente et tenir compte des préférences de celle-ci.

## 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 suivants sont considérés comme pouvant avoir une incidence clé sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour l'association d'estradiol et de progestérone :

- comparateurs pertinents;
- amorce du traitement;
- généralisabilité à partir des populations des essais aux populations des provinces et des territoires.

Après un examen des données probantes tirées de la sous-étude REPLENISH VMS et d'autres considérations cliniques, y compris les commentaires du clinicien expert consulté par l'ACMTS, le CCEM a formulé les réponses suivantes aux questions de mise en œuvre des régimes d'assurance médicaments, qui sont présentées au tableau 2.

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

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Comparateurs pertinents</b>	
<p>Seule une comparaison entre Bijuva et un placebo a été effectuée dans les études, et aucun essai clinique comparatif direct avec le traitement de référence n'a été présenté. Les régimes d'assurance médicaments auraient souhaité obtenir des données sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une comparaison avec une progestérone synthétique;</li> <li>• différentes stratégies de traitement;</li> <li>• un schéma d'administration quotidienne et d'administration intermittente chez les patientes dont l'utérus est intact et dont les dernières menstruations remontent à moins d'un an.</li> </ul>	<p>Le CCEM note que les données probantes disponibles ne portent que sur un essai comparatif contre placebo (REPLENISH) montrant l'efficacité supérieure de l'association d'estradiol et de progestérone pour réduire la fréquence et la gravité des SVM.</p> <p>Le CCEM admet que, bien que le choix d'une HTS puisse se faire en fonction de la préférence de la patiente à l'égard d'un schéma d'administration plus commode, il n'existe pas de données probantes directes ou indirectes comparant l'efficacité et l'innocuité de l'association d'estradiol et de progestérone par rapport aux options d'HTS remboursées par les régimes publics d'assurance médicaments.</p>
<b>Amorce du traitement</b>	
<p>Dans l'étude pivot, l'efficacité a été mesurée à l'aide des outils suivants : CGI, MENQOL (validé au Canada) et MOS-Sleep. Dans la pratique clinique canadienne, les médecins de famille utilisent le MQ6.</p>	<p>Le CCEM et le clinicien expert conviennent que les outils utilisés dans l'étude pivot pour mesurer l'efficacité étaient des outils validés et que ceux mentionnés par les régimes d'assurance médicaments sont également bien connus des médecins canadiens. Leur application dans la pratique clinique ne devrait donc pas poser de difficultés.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<p>Les critères d'admissibilité et d'instauration du traitement utilisés dans l'étude pivot sont semblables à ceux appliqués dans la pratique clinique canadienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inclusion</b> : femmes ménopausées de 40 à 65 ans ayant un taux d'estradiol sérique inférieur ou égal à 50 pg/ml, selon la définition suivante : aménorrhée depuis au moins 12 mois, ou depuis au moins 6 semaines après une ovariectomie bilatérale, ou aménorrhée depuis 6 mois associée à un taux de FSH de 40 mUI/ml; IMC inférieur à 34.</li> <li>• <b>Exclusion</b> : antécédents de TEV; antécédents de coronaropathie ou de maladie cérébrovasculaire, d'IRC, de diabète, de maladie thyroïdienne ou endocrinienne, de tumeur cancéreuse du sein exprimant des récepteurs d'estrogènes, de fibromes utérins ou d'ablation de l'utérus; cancer dans les 5 dernières années; antécédents d'autres MCV, maladies hépatiques, rénales, pulmonaires, hématologiques, gastro-intestinales, endocriniennes, immunologiques, dermatologiques, neurologiques, psychologiques (p. ex. trouble bipolaire, schizophrénie, trouble dépressif majeur) ou d'affections ou de troubles musculosquelettiques d'importance clinique d'après l'investigateur principal ou l'investigateur-clinicien secondaire.</li> </ul>	<p>Le CCEM et le clinicien expert reconnaissent qu'en règle générale, les critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude pivot sont comparables à ceux qui seraient utilisés dans la pratique clinique.</p>
<b>Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement</b>	
<p>Aucun critère relatif à la poursuite, au renouvellement ou à l'arrêt du traitement n'a été défini.</p> <p>Il n'était pas nécessaire d'avoir déjà reçu des traitements pour être admissibles à l'étude; les chercheurs pouvaient cependant avoir recours à des protocoles de sevrage thérapeutique avant d'amorcer le traitement par l'association d'estradiol et de progestérone.</p> <p>Les résultats rapportés portent sur l'atténuation des symptômes et l'impression clinique.</p>	<p>Selon le CCEM et le clinicien expert, la poursuite du traitement par l'association d'estradiol et de progestérone n'est soumise à aucun critère précis.</p>
<b>Cessation du traitement</b>	
<p>Aucun critère n'a été retenu pour ce qui est de l'arrêt du traitement.</p>	<p>Le CCEM, à l'instar du clinicien expert, reconnaît qu'il n'existe pas de critères précis relativement à l'arrêt du traitement par l'association d'estradiol et de progestérone. Cette décision repose habituellement sur l'évaluation clinique et les risques de base (p. ex. risque de MCV, AVC, cancer) et elle devrait être prise au cas par cas.</p>
<b>Prescription du traitement</b>	
<p>Aucune considération n'a été mentionnée quant à la prescription du traitement.</p>	<p>Selon le CCEM et le clinicien expert, la prescription d'un traitement par l'association d'estradiol et de progestérone et la surveillance des patientes ne nécessitent pas d'expertise spécialisée.</p>

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Généralisabilité</b>	
<p>Sur le plan de la généralisabilité des résultats, les patientes d'origine asiatique étaient peu représentées dans l'étude pivot.</p> <p>Les patientes qui présentaient des facteurs de risque de MCV ont été exclues de l'étude et l'HTS n'est pas nécessairement contraindiquée chez ces patientes.</p>	<p>Le CCEM a pris acte de la faible représentation des patientes d'origine asiatique dans l'essai REPLENISH, mais il estime, en accord avec le clinicien expert, qu'il est peu probable que cela influe sur la généralisabilité des résultats de l'essai.</p> <p>De même, le CCEM reconnaît qu'en règle générale, les personnes exposées à un risque élevé de MCV ne sont pas admissibles à l'HTS. Seule une minorité de patientes se verraient proposer l'HTS dans cette situation, et cette décision devrait être prise au cas par cas et de manière concertée entre le médecin et la patiente en tenant compte des avantages et des risques du traitement.</p>

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; CGI = échelle d'impression clinique globale; FSH = hormone folliculostimulante; HTS = hormonothérapie substitutive; IMC = indice de masse corporelle; IRC = insuffisance rénale chronique; MCV = maladie cardiovasculaire; MENQOL = Menopause specific quality of life; MOS = medical outcomes study, MQ6 = Menopause Quick 6; SVM = symptôme vasomoteur; TEV = thromboembolie veineuse.

## ECR = essai clinique randomisé

### Études pivots

#### Données probantes cliniques

##### *Essai REPLENISH*

L'examen clinique de l'ACMTS s'est fondé sur un résumé des données probantes fournies par le promoteur, qui portent sur un essai comparatif randomisé évaluant l'efficacité et l'innocuité de la gélule d'estradiol et de progestérone chez des patientes (âgées de 40 à 65 ans) ménopausées et éprouvant des SVM modérés ou graves. À l'issue de la sélection de 5 020 patientes, 1 845 ont été retenues pour l'admission à l'essai REPLENISH. Au sein de la population admissible, les patientes pouvaient participer à deux sous-études en fonction d'autres critères cliniques d'admissibilité :

- La sous-étude VMS comprenait des patientes qui, au moment de l'inscription, présentaient des SVM modérés ou graves (c.-à-d. des bouffées de chaleur à une fréquence d'au moins 7 fois par jour [ou d'au moins 50 fois par semaine] modérées ou graves). Ces patientes ont été réparties de façon aléatoire selon un rapport de 1:1:1:1 dans 4 groupes recevant la gélule d'estrogène et de progestérone, le premier à 1 mg/100 mg, le deuxième à 0,5 mg/100 mg, le troisième à 0,5 mg/50 mg et le quatrième à 0,25 mg/50 mg) ou dans un cinquième groupe recevant le placebo. Ces patientes ont participé à la sous-étude VMS pendant les 12 premières semaines de traitement.
- L'autre sous-étude (sous-étude non-VMS) comprenait des patientes également admissibles à l'essai REPLENISH, mais qui n'avaient pas rapporté la fréquence quotidienne minimale requise de bouffées de chaleur modérées ou graves. Ces patientes ont donc été réparties de façon aléatoire dans l'un des 4 groupes de traitement actif pendant 12 mois, mais elles n'ont pas participé à la sous-étude VMS.

Toutes les patientes de l'essai REPLENISH, ce qui comprend les populations de la sous-étude VMS et de la sous-étude non-VMS, ont reçu un médicament expérimental ou un placebo à l'insu pendant 12 mois.

Le présent examen porte sur la population de patientes admises à la sous-étude SVM, dont les données ont servi à étayer l'homologation de Bijuva par Santé Canada. Dans la sous-étude SVM, la population de 766 patientes a été randomisée dans les 4 groupes de traitement actif ou dans celui du placebo, alors que dans la sous-étude non-VMS, les 1 079 patientes ont été affectées uniquement au traitement actif (4 groupes), mais pas au placebo. Dans le cadre du présent examen, la population de la sous-étude SVM a servi à l'analyse des deux principaux critères d'évaluation de l'efficacité à l'aide des données recueillies sur les doses approuvées au Canada (soit 1 mg/100 mg et 0,5 mg/100 mg). L'essai REPLENISH fournit des renseignements sur les critères d'évaluation de l'innocuité, dont deux aspects ont été examinés, à savoir l'innocuité globale et l'innocuité endométriale, chacun dans une population donnée (n = 990 pour la gélule de 1 mg/100 mg et n = 675 pour la gélule de 0,5 mg/100 mg). La population évaluée pour l'innocuité endométriale incluait toutes les patientes réparties aléatoirement qui avaient pris au moins 1 gélule du traitement à l'étude, chez qui des biopsies évaluables avaient été pratiquées au départ et à 12 mois, et pour qui on n'avait pas observé de violation majeure du protocole.

La sous-étude VMS comprenait la population en intention de traiter modifiée présentant des VMS, soit 141 patientes dans le groupe ayant reçu la gélule d'estradiol et de progestérone à 1 mg/100 mg, 149 dans celui ayant reçu la gélule d'estradiol et de progestérone à 0,5 mg/100 mg, et 135 dans le groupe du placebo.

Dans la sous-étude VMS, les deux critères principaux d'évaluation de l'efficacité étaient la variation moyenne de la fréquence et de la gravité des VMS modérés ou graves entre le départ et les semaines 4 et 12. Les patientes ont tenu un registre quotidien de la fréquence et de l'intensité des bouffées de chaleur jusqu'à la semaine 12. L'intensité a été définie comme faible, modérée ou forte. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient : la proportion de patientes obtenant une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des VMS modérés ou graves chaque semaine jusqu'à la semaine 12, par rapport au départ; un résumé des différentes catégories de CGI (nombre et pourcentage de patientes) aux semaines 4, 8 et 12 et des variations moyennes de la fréquence des VMS modérés ou graves par rapport au départ; une analyse de la réponse au traitement axée sur les groupes de patientes ayant obtenu une réponse à l'aide d'une ancre basée sur la CGI. La QVLS a été évaluée à l'aide des changements des scores obtenus aux questionnaires MENQOL (Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire) et MOS (Medical Outcomes Study-Sleep), par rapport au départ.

L'innocuité a également été évaluée chez les patientes de l'essai REPLENISH jusqu'à 360 jours (phase à double insu). Le principal critère d'évaluation de l'innocuité était la fréquence des cas d'hyperplasie endométriale observée avec l'association d'œstrogène et de progestérone à 12 mois. Le critère secondaire était le nombre d'effets indésirables (EI). La population soumise à l'analyse de l'innocuité endométriale a également été évaluée. Bien que les analyses de l'efficacité aient eu lieu à 12 semaines, les patientes admises à la sous-étude VMS ont continué à prendre le médicament pendant 12 mois en vue de leur inclusion éventuelle dans la population soumise à l'analyse de l'innocuité endométriale.

### **Bioéquivalence**

Deux études pharmacocinétiques initiales de bioéquivalence portant sur des doses uniques ont comparé la biodisponibilité de la gélule d'estradiol et de progestérone à 2 mg/200 mg

à celle d'Estrace (comprimés d'estradiol USP) et de Prometrium (progestérone USP) aux mêmes doses, chez des patientes adultes ménopausées et en bonne santé. Dans l'une de ces études, l'étude 351, le médicament étudié a été administré à jeun, tandis que dans l'autre, l'étude 352, il a été administré 30 minutes après le début d'un repas riche en graisses et en calories. Dans des conditions de jeûne (étude 351), l'exposition à la progestérone contenue dans la gélule d'estradiol et de progestérone a été sensiblement inférieure à celle de la progestérone de référence pour tous les principaux paramètres pharmacocinétiques. Cependant, dans des conditions d'alimentation à forte teneur en graisses (étude 352), tous les paramètres pharmacocinétiques principaux de la progestérone, ainsi que d'autres paramètres de l'estradiol et de ses métabolites, ont été plus élevés pour les gélules d'estradiol et de progestérone que pour le médicament de référence.

Étant donné que, dans de nombreux cas, le coefficient de variation intra-individuelle était supérieur à 30 %, une approche de bioéquivalence axée sur la reproductibilité et la comparaison à une échelle de référence a été utilisée dans l'étude 459 (principale étude ayant fourni des données sur la bioéquivalence dans le cadre de cette analyse) dans des conditions d'alimentation à forte teneur en graisses et en calories. Les résultats montrent une bioéquivalence des concentrations plasmatiques de l'estradiol, de l'estrone (libre et totale) et de la progestérone aux mêmes doses par rapport à Estrace et à Prometrium dans des conditions d'alimentation à forte teneur en graisses. Bien que la gélule d'estradiol et de progestérone à 2 mg/200 mg n'ait pas fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise en marché, elle contient les mêmes ingrédients dans les mêmes proportions que la gélule à 1 mg/100 mg et a été fabriquée selon un procédé comparable. Selon la FDA des États-Unis et Santé Canada, elle est donc représentative de l'association d'estrogène et de progestérone commercialisée, pour laquelle la monographie recommande de prendre une gélule chaque soir avec de la nourriture.

## Efficacité

### *Sous-étude REPLENISH VMS*

Les deux doses d'estradiol et de progestérone (1 mg/100 mg et 0,5 mg/100 mg) ont réduit de manière significative la fréquence hebdomadaire des épisodes modérés ou graves de SVM, comparativement au placebo. À la semaine 4, la variation moyenne (écart-type [ÉT]) du nombre d'épisodes hebdomadaires de SVM modérés et graves, par rapport au départ, était de -40,6 (30,59) dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg, de -35,1 (29,14) dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg et de -26,4 (27,05) dans le groupe du placebo. La différence entre les moyennes des moindres carrés (DMMC) (erreur type [ET]) par rapport au placebo était statistiquement significative dans les deux groupes de traitement actif (dose de 1 mg/100 mg : -12,81 [3,30],  $p < 0,001$ ; dose de 0,5 mg/100 mg : -8,07 [3,25],  $p < 0,013$ ). À la semaine 12, la variation moyenne (ÉT) par rapport au départ s'est maintenue avec un nombre inférieur d'épisodes hebdomadaires de SVM de -55,1 (31,36) dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg, de -53,7 (31,93) dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg et de -40,2 (29,79) dans le groupe du placebo. La DMMC (ET) par rapport au placebo était statistiquement significative dans les deux groupes de traitement actif, soit -16,58 (3,44) dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg et -15,07 (3,39) dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg ( $p < 0,001$  pour les deux comparaisons).

De même, la gravité des VMS a diminué dans les deux groupes de traitement actif, par rapport au départ. À la semaine 4, la variation moyenne (ÉT) de la gravité des symptômes, par rapport au départ, était de -0,48 (0,547) dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg, de -0,51 (0,563) dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg et de -0,34 (0,386) dans le groupe du placebo. La DMMC (ET)

par rapport au placebo était statistiquement significative dans les deux groupes de traitement actif (dose de 1 mg/100 mg : -0,13 [0,06],  $p = 0,031$ ; dose de 0,5 mg/100 mg : -0,17 [0,06],  $p = 0,005$ ). À la semaine 12, la variation moyenne (ET) par rapport au départ s'est maintenue avec une réduction de la gravité des symptômes de -1,12 (0,963) dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg, de -0,90 (0,783) dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg et de -0,56 (0,603) dans le groupe du placebo. La DMMC (ET) par rapport au placebo était statistiquement significative dans les deux groupes de traitement actif (dose de 1 mg/100 mg : -0,57 [0,10]; dose de 0,5 mg/100 mg : -0,39 [0,09] [ $p < 0,001$  pour les deux comparaisons]).

Une réponse au traitement était définie comme une réduction d'au moins 50 % ou 75 % du nombre de SVM modérés ou graves par rapport au départ, évaluée à la semaine 4 et à la semaine 12. La différence observée entre les deux groupes de traitement actif et le placebo était statistiquement significative. À la semaine 12, on note une réduction d'au moins 50 % du nombre de SVM modérés et graves chez 79,0 % des patientes dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg, 80,6 % dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg et 58,3 % dans le groupe du placebo. Dans ces groupes respectifs, la proportion de patientes ayant atteint une réduction d'au moins 75 % était de 67,7 %, 58,1 % et 32,2 %.

Lors de l'analyse de la CGI à la semaine 12, le pourcentage de patientes ayant rapporté une « très nette amélioration » ou une « nette amélioration » était de 82,1 % dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg, de 72,9 % dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg et de 53,4 % dans le groupe du placebo. À tous les points dans le temps, l'amélioration observée dans les deux groupes de traitement actif était statistiquement significative par rapport au placebo. D'après l'analyse discriminante non paramétrique, le seuil établi pour déclarer une réduction significative des épisodes hebdomadaires de SVM modérés ou graves, fondé sur la meilleure discrimination entre les patientes ayant signalé « une amélioration minimale » et celles ayant signalé une « amélioration nette ou très nette », était une diminution de 39 épisodes de SVM à la semaine 12. Selon cette définition, 91 (73,4 %) patientes dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg, 94 (72,9 %) dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg et 60 (52,2 %) dans le groupe du placebo ont obtenu une réponse au traitement ( $p < 0,001$ ).

À la semaine 12 et aux mois 6 et 12, des améliorations statistiquement significatives (réductions) du score total au questionnaire MENQOL ont été observées dans les deux groupes de traitement actif par rapport au placebo. Par exemple, au mois 6, la variation moyenne du score MENQOL (ÉT) par rapport au départ était de -2,0 (1,22) dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg, de -1,8 (1,22) dans celui ayant reçu 0,5 mg/100 mg et de -1,6 (1,31) dans le groupe du placebo ( $p < 0,001$  pour les deux comparaisons avec le placebo).

Lors de l'évaluation du score MOS-Sleep aux mois 6 et 12, des améliorations statistiquement significatives ont été notées dans les deux groupes de traitement actif, comparativement au placebo ( $p < 0,05$ ), sauf dans le groupe ayant reçu 1 mg/100 mg au mois 12 ( $p = 0,058$ ).

### Innocuité

La population soumise à l'analyse de l'innocuité (N = 1 835) comprenait les patientes réparties aléatoirement de la sous-étude VMS et celles de la sous-étude non-VMS (c.-à-d. l'ensemble de la population étudiée) qui avaient pris au moins une dose du médicament. L'analyse de l'innocuité endométriale a été effectuée auprès de la population composée de toutes les patientes des groupes de traitement actif qui avaient terminé 12 mois de traitement et chez qui des biopsies évaluables de l'endomètre avaient été pratiquées au départ et à 12 mois, et elle a consisté à rechercher une hyperplasie de l'endomètre.

Dans l'ensemble, les EI, tous types confondus, ont été plus courants dans les groupes de traitement actif que dans celui du placebo. Dans la plupart des cas, il s'agissait de céphalées, de mastalgie, de rhinopharyngite, d'hémorragie vaginale, de pertes vaginales, de douleur abdominale et d'étourdissements, et ces EI étaient de gravité légère ou modérée. On n'a observé aucun cas d'hyperplasie de l'endomètre dans les 3 groupes de traitement au cours de l'essai et pendant une période de suivi de 12 mois, mais on a enregistré 3 cas de cancer du sein dans les groupes de traitement actif, et aucun cas dans le groupe du placebo. Les EI d'intérêt particulier, comme la thromboembolie veineuse (TEV), les thromboses superficielles, les événements cardiovasculaires ou cérébrovasculaires, les syncopes et les cancers sont survenus à une fréquence faible et qui n'était pas plus élevée dans les groupes ayant reçu le traitement actif (gélule à 1 mg/100 mg ou à 0,5 mg/100 mg) que dans celui ayant reçu le placebo.

### Évaluation critique

Les variables pronostiques sont bien équilibrées entre les groupes de la sous-étude VMS, et les processus de répartition aléatoire, de dissimulation des répartitions et d'évaluation des résultats ne présentent pas de limites majeures. Cependant, il existe des lacunes dans les données dues à l'analyse des critères d'évaluation représentés par les cas finalisés disponibles, pouvant donner lieu à des estimations imprécises de l'effet des traitements et à des biais dans les différents critères d'évaluation. On ignore toutefois l'ampleur et le sens de ce biais. On peut considérer que les résultats obtenus à partir de la population admise à l'essai REPLENISH sont généralisables aux patientes canadiennes, à l'exception possible de certains groupes (p. ex., ceux présentant un risque élevé de MCV ou de TEV) non inclus dans l'essai et pour lesquels une incertitude demeure. Par ailleurs, un suivi à plus long terme aurait été bénéfique pour évaluer le risque d'effets indésirables comme le cancer ou les événements cardiovasculaires.

## Données probantes économiques

### Cout et rapport cout/efficacité

Au prix soumis de 0,90 \$ la gélule d'estradiol et de progestérone à 0,5 mg/100 mg ou à 1 mg/100 mg, le cout annuel du traitement est de 327 \$ par patiente. Ce cout est inférieur à celui d'un traitement par les composants de la gélule administrés de manière quotidienne (cout annuel de 568 \$ à 608 \$ par patiente) ou cyclique (cout annuel de 444 \$ à 551 \$ par patiente). Cependant, les gélules d'estradiol et de progestérone pourraient remplacer d'autres traitements combinés à administration orale, en particulier dans les provinces et les territoires qui ne remboursent pas la progestérone. Les gélules d'estradiol et de progestérone coutent moins cher que les combinaisons d'estrogènes conjugués et de progestérone (cout annuel de 588 \$ à 694 \$ par patiente), mais plus cher que les combinaisons d'estradiol ou d'estrogènes conjugués et d'acétate de médroxyprogestérone (cout annuel de 74 \$ à 202 \$ par patiente). En outre, l'utilisation des gélules d'estradiol et de progestérone permet d'économiser les frais d'exécution de 12 ordonnances par an ou moins, comparativement aux traitements composés d'estrogène et de progestérone à prendre séparément. Ces couts différentiels, ou économies, sont fondés sur les prix courants accessibles au public et peuvent ne pas refléter les prix réels payés par les régimes publics d'assurance médicaments canadiens.

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : surestimation de la proportion de patientes présentant des SVM; prise en compte de patientes n'ayant pas un utérus intact, sous-estimation de la proportion de la population admissible à une couverture par un régime public d'assurance médicaments, estimation incorrecte de la dose des comparateurs, hypothèse sous-tendant le déplacement des estrogènes transdermiques et incertitude concernant l'adoption anticipée du traitement par les gélules d'estradiol et de progestérone.

Dans sa réanalyse, l'ACMTS a réduit la proportion de personnes ménopausées qui présentent des SVM, a retiré les patientes n'ayant pas un utérus intact de la population d'intérêt, a augmenté la proportion des bénéficiaires de régimes publics d'assurance médicaments, a modifié les hypothèses relatives aux doses des comparateurs et a exclu les estrogènes transdermiques.

Les réanalyses de l'ACMTS indiquent que le remboursement des gélules d'estradiol et de progestérone dans le cadre du traitement des SVM modérés ou graves attribuables à la ménopause entraînerait des économies budgétaires de 56 206 \$ la première année, de 120 537 \$ la deuxième année et de 181 588 \$ la troisième année; soit des économies différentielles totales sur 3 ans de 358 330 \$, alors que l'analyse d'impact budgétaire du promoteur a chiffré ces économies à 756 083 \$. Les analyses de scénarios montrent que les économies calculées dans la réanalyse de l'ACMTS sont en grande partie dues à la diminution des frais d'exécution d'ordonnances, car lorsqu'on exclut ces frais et les marges commerciales, le cout budgétaire sur 3 ans représentait une augmentation de 177 273 \$. L'impact budgétaire du traitement par les gélules d'estradiol et de progestérone repose en grande partie sur les hypothèses relatives à l'adoption et au déplacement des parts de marché.

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

### Membres du Comité

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

**Date de la réunion :** Le 15 décembre 2021

**Absences :** Deux membres sont absents.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.