

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Prastérone (Intrarosa)

Indication : Dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale postménopausique.

Promoteur : Lupin Pharma Canada

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, par là, 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 à des fins non commerciales est autorisée 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'Intrarosa?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Intrarosa dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale (AVV) postménopausique, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Intrarosa ne doit être remboursé que chez les personnes admissibles aux produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de l'AVV postménopausique.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Intrarosa ne doit être remboursé que si le traitement ne revient pas plus cher que le traitement par le produit d'estrogénothérapie vaginale le moins coûteux remboursé dans le traitement de l'AVV postménopausique.

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

- Les données probantes de deux essais cliniques montrent qu'Intrarosa atténue les symptômes de rapports sexuels douloureux et de sécheresse vaginale, restaure les tissus vaginaux et améliore le pH vaginal davantage que le placebo.
- Intrarosa offre une option de traitement qui n'est pas un produit d'estrogène vaginal pour les patientes atteintes d'AVV postménopausique.
- D'après les prix courants accessibles au public, Intrarosa coûte plus cher que la plupart des estrogénothérapies vaginales. De plus, il n'y a pas de données probantes selon lesquelles ce traitement procure un avantage comparativement aux autres options thérapeutiques offertes.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, le remboursement d'Intrarosa devrait entraîner une augmentation des coûts de 14 019 986 \$ sur trois ans pour les régimes d'assurance médicaments publics.

Autres renseignements

Qu'est-ce que l'AVV postménopausique?

L'AVV postménopausique est une affection caractérisée par l'amincissement de la paroi vaginale en raison d'une diminution du taux d'estrogène après la ménopause. Environ de 60 % à 90 % des personnes ménopausées pourraient en être touchées. Les symptômes incluent la sécheresse vaginale, l'irritation vaginale, les rapports sexuels douloureux et les infections urinaires récurrentes.

Besoins non comblés en contexte d'AVV postménopausique

Certaines patientes ne répondent pas aux traitements actuels de l'AVV postménopausique. De plus, certaines patientes trouvent l'application d'autres traitements vaginaux d'estrogène difficile, désagréable ou salissante.

Combien coûte Intrarosa?

On s'attend à ce que le traitement par Intrarosa coûte annuellement environ 532 \$ par patiente.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la prastérone dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale (AVV) postménopausique, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Les données de deux essais randomisés contrôlés par placebo montrent que le traitement par la prastérone procure un bénéfice clinique chez les patientes atteintes d'AVV postménopausique. Les résultats des essais ERC-238 (N = 554) et ERC-231 (N = 167, excluant les patientes ayant reçu les doses de prastérone non pertinentes) montrent que le traitement quotidien par la prastérone à 6,5 mg en ovule intravaginal pendant 12 semaines est associé à des améliorations statistiquement significatives comparativement au placebo quant à la variation entre le début de l'étude et la semaine 12 de la gravité de la dyspareunie et de la sécheresse vaginale, des pourcentages de cellules vaginales superficielles et parabasales, et du pH vaginal chez les patientes atteintes d'AVV postménopausique dont le symptôme le plus inconfortable est une dyspareunie modérée à grave. L'essai ERC-230 (N = 521), une étude à groupe unique et menée en mode ouvert, appuie l'efficacité continue de la prastérone pendant un maximum de 52 semaines de traitement. Bien que l'efficacité de la prastérone soit comparée à celle des estrogénothérapies vaginales dans une comparaison de traitements indirecte publiée, l'efficacité comparative est incertaine en raison de l'hétérogénéité entre les essais inclus ainsi que d'autres limites.

Le clinicien expert note que certaines personnes atteintes d'AVV postménopausique ont des besoins non comblés puisque les estrogénothérapies vaginales sont contreindiquées chez certaines populations de patientes (p. ex., les patientes ayant un cancer du sein ou des antécédents de cancer du sein, de thromboembolie veineuse ou de thromboembolie artérielle) et font l'objet de mises en garde importantes (certaines fondées sur des données probantes concernant les estrogénothérapies substitutives à action générale) qui peuvent faire hésiter les personnes chez qui les estrogénothérapies locales sont appropriées. Il n'y a pas de données probantes à l'appui d'un avantage sur le plan de l'innocuité de la prastérone par rapport aux estrogénothérapies vaginales; cependant, la prastérone n'a pas les mêmes contreindications et mises en garde importantes que les estrogénothérapies vaginales.

Selon le prix indiqué par le promoteur pour la prastérone et les prix accessibles au public pour les autres coûts de médicaments, la prastérone coûte plus cher que la plupart des produits d'estrogénothérapie vaginale. Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour appuyer un bénéfice clinique de la prastérone comparativement aux comparateurs pertinents. Ainsi, rien ne semble justifier un prix plus élevé de la prastérone.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Amorce du traitement		
1. Le remboursement se fait selon les mêmes modalités que les produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés.	Aucune donnée probante examinée n'appuie de bénéfice clinique de la prastérone comparativement aux autres traitements de l'AVV postménopausique. Au moment de l'examen, les estrogénothérapies vaginales sont les comparateurs pertinents de la prastérone.	—
Prix		
2. Le prix de la prastérone est négocié afin qu'il ne dépasse pas celui du produit d'estrogène vaginal le moins cher remboursé dans le traitement de l'AVV postménopausique.	Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour justifier un prix plus élevé pour la prastérone que pour le produit d'estrogène vaginal le moins cher remboursé dans le traitement de l'AVV postménopausique.	—
Faisabilité de l'adoption		
3. Il faut se pencher sur la faisabilité de l'adoption du traitement par la prastérone.	Au prix indiqué, il faut se pencher sur 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.	—

AVV = atrophie vulvovaginale

Points de discussion

- On dispose de données limitées pour appuyer l'efficacité et l'innocuité de la prastérone chez les personnes atteintes d'AVV postménopausique chez qui les estrogénothérapies vaginales sont contraindiquées (p. ex., personnes ayant une thromboembolie active ou des antécédents confirmés de thromboembolie, ou un cancer à récepteurs d'estrogènes).
- Les données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme de la prastérone sont limitées étant donné que l'AVV postménopausique est une maladie chronique. Les effets néfastes notables, comme le néoplasme malin, sont des événements assez rares, et un suivi plus long est requis pour mieux comprendre l'innocuité à long terme de la prastérone et déterminer si le médicament procure un avantage sur le plan de l'innocuité par rapport aux estrogénothérapies vaginales.
- Les personnes atteintes d'AVV postménopausique qui ne reçoivent actuellement pas d'estrogénothérapie vaginale en raison de contre-indications ou de mises en garde importantes pourraient choisir le traitement par la prastérone. Dans cette situation, la taille du marché de patientes traitées pour l'AVV postménopausique pourrait augmenter, et l'impact budgétaire pourrait augmenter également.

Contexte

La prastérone est autorisée par Santé Canada dans le traitement de l'AVV postménopausique. La prastérone est une forme synthétique de déhydroépiandrostérone (DHEA), qui est un stéroïde naturel sans activité estrogénique, androgénique, ni autre activité hormonale. Lorsque la prastérone est administrée par voie intravaginale, les cellules du vagin la convertissent en estrogènes et en androgènes qui agissent localement sur l'épithélium vaginal. La posologie recommandée par Santé Canada est de 1 ovule, qui contient 6,5 mg de prastérone, administré par voie intravaginale une fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- un examen de trois essais cliniques menés auprès de patientes atteintes d'AVV postménopausique;
- un examen d'une comparaison de traitements indirecte publiée;
- un examen de trois études additionnelles menées auprès de patientes atteintes d'AVV postménopausique;
- les commentaires de patientes recueillis par un groupe de patientes : la Women's Health Coalition (WHC) de l'Alberta;
- un résumé préparé par l'ACMTS des expériences de patientes relativement à la ménopause et à la libido, à la sécheresse vaginale et aux problèmes urinaires qui ont été compilées à partir du site Web Healthtalk.org, un organisme à but non lucratif du Royaume-Uni;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'AVV postménopausique;
- les observations de deux groupes de cliniciens : Cleopatra et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations de patients

Un groupe de patientes, la WHC, a fourni des commentaires. La WHC défend les intérêts des patientes de tous âges, et fait de la sensibilisation et de l'éducation sur la santé urogynécologique et reproductive. La WHC remarque le manque de connaissance et de compréhension de la santé urogynécologique, les options thérapeutiques limitées pour traiter les affections périménopausiques et postménopausiques (p. ex., l'AVV postménopausique), et l'iniquité potentielle dans l'accès aux traitements préférés qui ne sont pas remboursés

par les régimes d'assurance médicaments publics. La WHC souligne que les répercussions cliniques et psychologiques des affections liées à la ménopause non traitées sont souvent négligées et rejetées, et affirme s'attendre à ce qu'une recommandation de remboursement de la prastérone améliore les options de traitement pour les personnes ménopausées et sensibilise potentiellement les cliniciens à l'importance du traitement des affections liées à la ménopause.

Afin de fournir de l'information additionnelle sur l'expérience vécue, les valeurs et les préférences des patientes atteintes d'AVV, des sites Web de groupes de patientes ont été consultés pour obtenir des expériences originales de patientes. Healthtalk.org est un organisme sans but lucratif qui a recueilli des centaines d'histoires de patientes atteintes de différentes affections. Les renseignements de Healthtalk.org concernant l'AVV ont été recueillis, évalués et résumés par l'équipe d'examen de l'ACMTS. Cela comprend des entrevues vidéos avec 13 patientes britanniques. Les patientes interviewées disent souffrir de sécheresse vaginale, d'une baisse de libido et de problèmes urinaires, parmi les complications liées à la ménopause. La plupart des patientes rapportent une baisse de l'activité sexuelle en raison d'une perte de libido. La sécheresse vaginale est un autre problème que les patientes rencontrent durant la ménopause. On reconnaît également l'importance des relations sexuelles dans un couple et les complications importantes qui peuvent survenir au fil du temps en raison de la diminution de l'activité sexuelle et des symptômes de l'AVV. Durant l'entrevue, une femme a été informée du manque de connaissances sur les effets des hormonothérapies substitutives, et du fait que ces dernières ne préviennent pas nécessairement « l'amincissement de la paroi vaginale ». L'amincissement du tissu vaginal cause un inconfort important chez de nombreuses patientes, et entraîne des fissures et des saignements. Les patientes parlent aussi de leur baisse d'estrogènes, qui affecte le plancher pelvien, la vessie, l'utérus, le vagin et l'intestin, et qui entraîne des problèmes urinaires et intestinaux. De nombreuses autres patientes s'expriment aussi sur leurs problèmes d'incontinence et les répercussions sur la qualité de vie.

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Un clinicien expert ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de l'AVV a émis des observations aux fins de cet examen.

Il indique qu'on s'attend à ce que jusqu'à 70 % des personnes ménopausées présentent le syndrome génito-urinaire de la ménopause (SGUM), un terme plus vaste qui comprend l'AVV, avant l'âge de 70 ans. Le SGUM désigne les conséquences de la carence hormonale qui affecte les tissus urogénitaux et qui entraîne des symptômes génito-urinaires, alors que l'AVV porte principalement sur les changements aux tissus génitaux et les symptômes associés. Les hydratants et les lubrifiants en vente libre peuvent soulager partiellement les symptômes des patientes, mais ils n'agissent pas sur les changements physiologiques sous-jacents associés au déclin de l'estrogène endogène et peuvent être dispendieux. L'estrogénothérapie vaginale est l'option thérapeutique la plus efficace pour les patientes. Cependant, tous les produits à base d'estrogène (qu'ils soient à action générale ou locale) font l'objet d'une mise en garde dans un encadré noir émise par Santé Canada concernant plusieurs risques de maladie, ce qui limite leur utilisation chez certaines patientes. Le clinicien expert affirme que la prastérone offrirait une autre option de traitement aux patientes puisqu'elle peut aider à améliorer leurs fonctions physiologique et sexuelle. De plus, la prastérone pourrait être une option pour les patientes présentant des contraindications aux estrogénothérapies,

notamment les patientes atteintes d'un cancer du sein ou d'un autre cancer à récepteurs d'estrogènes et les patientes présentant un risque de maladie cardiovasculaire.

Le schéma d'administration de la prastérone est différent de celui d'autres estrogénothérapies, qui sont administrées deux fois par semaine, un horaire qui peut favoriser l'oubli, comparativement à la prastérone qui est administrée quotidiennement. Les patientes qui tireraient profit du traitement par la prastérone seraient identifiées par un clinicien expérimenté qui effectuerait un examen physique et poserait des questions aux patientes sur leurs symptômes du SGUM et leur fonction sexuelle. Selon le clinicien expert, la réponse au traitement d'une patiente peut être évaluée au moyen des symptômes autodéclarés et d'un examen clinique de la couleur, de la lubrification, des sensations et de la douleur vaginales. Toute réduction des symptômes du SGUM (p. ex., dyspareunie, sécheresse, douleur, inconfort, brûlure, démangeaison, dysurie) est considérée comme étant une réponse au traitement cliniquement importante. Selon l'expert, la réponse au traitement est évaluée de trois à quatre mois après l'amorce du traitement, bien que certaines études laissent croire que l'état des patientes peut s'améliorer considérablement dans le premier mois de traitement. Après l'évaluation initiale de la réponse au traitement, il n'est pas toujours nécessaire de continuer à évaluer la patiente à moins qu'un nouveau symptôme n'apparaisse ou que des symptômes s'aggravent. Les événements indésirables (EI) ne sont pas considérés comme étant préoccupants puisque le clinicien expert est d'avis que la prastérone est très bien tolérée. La prastérone peut être prescrite par un médecin de famille ou dans une clinique spécialisée, notamment en gynécologie, en urologie ou en urogynécologie. Le diagnostic de l'AVV postménopausique peut être posé par un médecin de famille, une infirmière praticienne ou un spécialiste (p. ex., un gynécologue ou un urologue).

Groupes de cliniciens

Deux groupes de cliniciens ont fourni des observations : Cleopatra (préparées par deux infirmières) et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (préparées par un médecin). Aucun point de vue contraire majeur n'a été présenté. Les deux groupes soulignent que de nombreuses personnes peuvent souffrir d'AVV et que la prastérone peut être une option thérapeutique utile pour traiter les symptômes et l'affection sous-jacente.

Observations des régimes d'assurance médicaments

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

Questions de mise en œuvre	Réponse
Comparateurs pertinents	
Les études du promoteur ne comparent la prastérone qu'au placebo. Vagifem est un comparateur possible et est remboursé dans la plupart des provinces. Vagifem est un comprimé vaginal d'estrogène à faible dose à administrer deux fois par semaine qui n'a pas été comparé directement à la prastérone dans les essais soumis.	Le CCEM partage l'avis des régimes d'assurance médicaments selon lequel il y a peu de données probantes comparant la prastérone à des comparateurs actifs. Il note que le choix du traitement peut être fondé sur l'acceptabilité du mode d'application, la préférence de la patiente et la présence d'une hésitation quant à l'utilisation d'un produit à base d'estrogène. Cependant, l'information disponible ne permet pas de guider adéquatement le choix de la prastérone par rapport à Vagifem ou à d'autres produits d'estrogène vaginaux.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
<p>Les études sont menées auprès de patientes atteintes d'AVV modérée à grave. On ne sait pas avec certitude si la gravité importe et si elle peut être mesurée.</p>	<p>Le clinicien expert indique que la gravité peut être mesurée au moyen de l'échelle de Likert ou des sous-échelles de l'index de fonction sexuelle féminine FSFI. Dans la pratique clinique, la gravité des symptômes peut être évaluée en déterminant les répercussions des symptômes sur les patientes. Par exemple, les patientes qui présentent une dyspareunie au point d'être incapables d'avoir des rapports sexuels peuvent être considérées comme ayant une dyspareunie modérée à grave.</p> <p>Le CCEM n'a pas d'autres commentaires à ajouter.</p>
<p>Les produits hydratants et lubrifiants doivent demeurer les traitements de première intention, après quoi la prastérone et les produits topiques et les comprimés vaginaux d'estrogène à faible dose peuvent être envisagés. Comme ce médicament n'est pas directement comparé à Vagifem, il n'y a pas de données probantes pour affirmer si l'un est plus efficace que l'autre.</p> <p>La patiente devrait-elle préciser qu'elle préfère un traitement sans estrogène pour recevoir la prastérone? Y a-t-il d'autres facteurs, comme un traitement anticancéreux, qui nécessiteraient de choisir un traitement sans estrogène?</p>	<p>Le clinicien expert affirme que certaines patientes hésitent à essayer les estrogénothérapies en raison de craintes associées au risque accru de cancers, de caillots sanguins et d'AVC. Bien que les patientes soient informées de la faiblesse du risque, elles demeurent hésitantes à essayer ces traitements. La prastérone serait une option thérapeutique utile pour les patientes qui préfèrent ne pas prendre de traitement à base d'estrogène ou qui présentent une contraindication à un tel traitement. Cependant, de telles raisons ne sont pas nécessaires pour prescrire la prastérone, et il est approprié d'envisager ce médicament en traitement de première intention chez les patientes qui demandent des soins médicaux. En général, la préférence de la patiente doit être prise en compte au moment de prescrire un traitement à une personne ménopausée atteinte d'AVV.</p> <p>Le CCEM partage l'avis du clinicien expert.</p>
Prescription	
<p>Si la prastérone est utilisée avec d'autres traitements topiques ou comprimés vaginaux ou avec d'autres hormonothérapies, il est possible que les taux d'androgène et d'estrogène augmentent. Cette augmentation pourrait être exponentielle avec la prise concomitante d'autres traitements.</p>	<p>Le clinicien expert indique que l'utilisation de deux traitements locaux n'est pas recommandée. L'utilisation de la prastérone peut influencer sur les taux d'androgène en circulation; l'augmentation de ces taux ne serait pas d'une ampleur qui soit préoccupante. La prastérone peut être utilisée en association avec un traitement à la testostérone. Dans les lignes directrices cliniques concernant le traitement à la testostérone, on recommande d'évaluer le taux d'androgène tous les six mois. Par conséquent, tout effet additionnel des traitements utilisés en association avec la prastérone serait probablement observé lors de l'évaluation de la patiente.</p> <p>Le CCEM n'a pas d'autres commentaires à ajouter.</p>

AVC = accident vasculaire cérébral; AVV = atrophie vulvovaginale; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS; FSFI = Female Sexual Function Index

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Un total de trois études font l'objet d'un résumé et d'une évaluation critique dans le présent rapport de l'ACMTS : les essais ERC-238, ERC-231 et ERC-230. L'essai ERC-238 est un essai multicentrique de phase III, contrôlé par placebo et mené à double insu comparant l'efficacité d'un traitement quotidien de 12 semaines par un ovule de prastéron intravaginal à 0,5 % (N = 374) à celle d'un ovule intravaginal de placebo (N = 180) pour soulager la douleur lors de rapports sexuels (dyspareunie) chez des personnes ménopausées âgées de 40 à 80 ans dont la dyspareunie est le symptôme de l'AVV le plus inconfortable. L'essai ERC-231 est un essai multicentrique de phase III, contrôlé par placebo et mené à double insu évaluant l'efficacité de la prastéron intravaginale à une dose de 6,5 mg (N = 87) ou de 3,25 mg comparativement à celle du placebo (N = 80) chez des personnes ménopausées dont la dyspareunie modérée à grave est le symptôme de l'AVV le plus inconfortable au début de l'étude. Seul le groupe recevant la prastéron à 0,5 % (6,5 mg) est considéré comme étant pertinent pour le présent examen puisqu'il s'agit de la dose approuvée par Santé Canada. Les résultats du groupe recevant la prastéron présentés pour l'essai ERC-231 sont ceux du groupe recevant la prastéron à 0,5 % seulement. La durée de l'essai est de 12 semaines. L'essai ERC-230 est une étude à groupe unique de phase III menée en mode ouvert (N = 521) évaluant l'innocuité à long terme du traitement quotidien par la prastéron intravaginale (6,5 mg). La durée de l'essai est de 52 semaines.

Les quatre principaux critères d'évaluation des essais ERC-238 et ERC-231 sont le pourcentage de cellules parabasales, le pourcentage de cellules superficielles, le pH vaginal et le score de gravité de la dyspareunie. Les critères d'évaluation secondaires sont la fonction sexuelle (mesurée au moyen de l'index de fonction sexuelle féminine [FSFI]), la sécheresse vaginale, l'irritation ou la démangeaison vaginale, et l'innocuité. Le principal objectif de l'essai ERC-230 est d'évaluer l'innocuité à long terme de la prastéron chez des personnes ménopausées atteintes d'AVV; l'innocuité est évaluée au moyen des EI, d'une mammographie, du test de Papanicolaou (Pap), d'une biopsie de l'endomètre, et d'autres résultats. Les critères d'évaluation secondaires de l'essai ERC-230 sont le pourcentage de cellules parabasales, le pourcentage de cellules superficielles, le pH vaginal, le score de gravité de la dyspareunie, la fonction sexuelle (mesurée au moyen du FSFI), la sécheresse vaginale et l'irritation ou la démangeaison vaginale.

Les caractéristiques de départ sont semblables entre les groupes de la prastéron et du placebo dans les essais ERC-238 et ERC-231, ainsi qu'entre les deux essais. Dans les 3 essais, l'âge médian des participantes varie de 57 à 59 ans et la plupart d'entre elles (> 85 %) sont caucasiennes et non hispaniques (≥ 88 %). Les patientes déclarent des causes naturelles et chirurgicales de leur dernière menstruation, qui est survenue à un âge moyen se situant entre 44 et 50 ans. Une hormonothérapie antérieure est déclarée par environ la moitié des patientes dans tous les essais. Les principales différences entre les essais sont le nombre d'années moyen depuis les dernières menstruations (de 13 à 14 ans pour les patientes des essais ERC-238 et ERC-231, par rapport à environ 8 ans dans l'essai ERC-230) et la proportion de patientes ayant subi une hystérectomie (39 % dans l'essai ERC-238 par rapport à 60 % dans l'essai ERC-231; les patientes de l'essai ERC-230 n'avaient pas subi d'hystérectomie) et une ovariectomie (de 27 % à 30 % dans les essais ERC-238 et ERC-231, par rapport à 5 % dans l'essai ERC-230).

Effficacité

Un résumé des quatre principaux critères d'évaluation des essais ERC-238 et ERC-231 et du critère d'évaluation secondaire de la sécheresse vaginale est présenté ici, ainsi que les résultats correspondant pour l'essai ERC-230. Les analyses de l'efficacité présentées pour les essais ERC-238 et ERC-231 sont effectuées dans la population en intention de traiter; les résultats de l'analyse selon le protocole sont semblables à ces résultats.

Dyspareunie

Dans l'essai ERC-238, la variation moyenne du score de gravité de la dyspareunie entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = -1,42; écart-type [ÉT] = 1,00) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = -1,06; ÉT = 1,02); la différence moyenne entre ces groupes est de -0,35 (ÉT = non déclaré [ND]; P = 0,0002), à l'avantage de la prastérone. Dans l'essai ERC-231, la variation moyenne du score de gravité de la dyspareunie entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = -1,27; ÉT = 0,99) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = -0,87; ÉT = 0,95); la différence moyenne entre ces groupes est de -0,40 (ÉT = ND; P = 0,0132), à l'avantage de la prastérone. Dans l'essai ERC-230, le score moyen de gravité de la dyspareunie est déclaré chez les patientes dont le symptôme le plus incommodant au début de l'étude est une dyspareunie modérée ou grave et qui répondent aux critères de l'AVV pour les cellules superficielles ($\leq 5\%$) et le pH vaginal ($> 5,0$) (n = 183). Ce score est de 2,57 (ÉT = 0,50) au début de l'étude et de 0,87 (ÉT = 0,96) à la semaine 52; la variation moyenne depuis le début de l'étude est de -1,69 (ÉT = 0,97). Le score moyen de gravité de la dyspareunie est aussi déclaré chez les patientes qui ont une dyspareunie modérée ou grave au début de l'étude et qui répondent aux critères de l'AVV pour les cellules superficielles ($\leq 5\%$) et le pH vaginal ($> 5,0$) (n = 240). Ce score est de 2,53 (ÉT = 0,50) au début de l'étude et de 0,85 (ÉT = 0,95) à la semaine 52; la variation moyenne depuis le début de l'étude est de -1,68 (ÉT = 0,95).

Sècheresse vaginale

Les essais ERC-238 et ERC-231 montrent tous deux une amélioration statistiquement significative au score des symptômes de dyspareunie avec la prastérone, et un test statistique pour le score de sécheresse vaginale a été effectué chez les patientes ayant une sécheresse vaginale modérée à grave au début de l'étude. Dans l'essai ERC-238, la variation moyenne du score de gravité de la sécheresse vaginale entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = -1,44; ÉT = 0,93) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = -1,17; ÉT = 0,99); la différence moyenne entre ces groupes est de -0,27 (ÉT = ND; P = 0,004). Dans l'essai ERC-231, la variation moyenne du score de gravité de la sécheresse vaginale entre le début de l'étude et la semaine 12 est semblable entre les groupes de la prastérone (variation moyenne = -1,45; ÉT = 0,95) et du placebo (variation moyenne = -1,02; ÉT = 1,08); la différence moyenne entre ces groupes est de -0,43 (ÉT = ND; P = 0,0128). Dans l'essai ERC-230, le score de gravité de la sécheresse vaginale est aussi déclaré chez les patientes qui ont une sécheresse vaginale modérée ou grave au début de l'étude et qui répondent aux critères de l'AVV pour les cellules superficielles ($\leq 5\%$) et le pH vaginal ($> 5,0$), et dont le symptôme le plus incommodant est la sécheresse vaginale (n = 81). Le score moyen est de 2,19 (ÉT = 0,39) au début de l'étude et de 0,67 (ÉT = 0,81) à la semaine 52; la variation moyenne depuis le début de l'étude est de -1,52 (ÉT = 0,78). Le score moyen de gravité de la sécheresse vaginale chez les patientes qui déclarent une sécheresse vaginale modérée ou grave au début de l'étude (n = 251) est de 2,22 (ÉT = 0,42) au début de l'étude et de 0,59 (ÉT = 0,74) à la semaine 52; la variation moyenne depuis le début de l'étude est de -1,63 (ÉT = 0,79).

Maturité des cellules vaginales

La maturité des cellules vaginales est évaluée au moyen de la variation depuis le début de l'étude des pourcentages de cellules parabasales et superficielles. Dans l'essai ERC-238, la variation moyenne du pourcentage de cellules parabasales entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = -41,51 % ; ÉT = 36,26 %) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = -11,98 % ; ÉT = 29,58 %) ; la différence moyenne entre ces groupes est de -29,53 % (ÉT = ND; P < 0,001), à l'avantage de la prastérone. Dans l'essai ERC-231, la variation moyenne du pourcentage de cellules parabasales entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = -47,40 % ; ÉT = 42,50 %) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = -1,62 % ; ÉT = 28,22 %) ; la différence moyenne entre ces groupes est de -45,77 % (ÉT = ND; P < 0,0001), à l'avantage de la prastérone. Dans l'essai ERC-230, la variation moyenne entre le début de l'étude et la semaine 52 du pourcentage de cellules parabasales pour toutes les patientes traitées par la prastérone est de -42,67 % (ÉT = 39,23 %). La variation moyenne du pourcentage de cellules parabasales est aussi analysée chez un groupe de 292 patientes qui présentent une dyspareunie, une sécheresse vaginale ou une irritation ou une démangeaison vaginale comme symptôme le plus incommode. La variation moyenne du pourcentage de cellules parabasales entre le début de l'étude et la semaine 52 pour toutes les patientes traitées par la prastérone dans ce groupe est de -49,14 % (ÉT = 37,91 %).

Dans l'essai ERC-238, la variation moyenne du pourcentage de cellules superficielles entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = 10,20 % ; ÉT = 10,35 %) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = 1,75 % ; ÉT = 3,33 %) ; la différence moyenne entre ces groupes est de 8,46 % (ÉT = ND; P < 0,001), à l'avantage de la prastérone. Dans l'essai ERC-231, la variation moyenne du pourcentage de cellules superficielles entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = 5,62 % ; ÉT = 5,49 %) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = 0,91 % ; ÉT = 2,69 %) ; la différence moyenne entre ces groupes est de 4,71 % (ÉT = ND; P < 0,0001), à l'avantage de la prastérone. Dans l'essai ERC-230, la variation moyenne du pourcentage de cellules superficielles entre le début de l'étude et la semaine 52 pour toutes les patientes traitées par la prastérone est de 7,41 % (ÉT = 8,06 %). La variation moyenne du pourcentage de cellules superficielles est aussi analysée dans un groupe de 292 patientes qui présentent une dyspareunie, une sécheresse vaginale ou une irritation ou une démangeaison vaginale comme symptôme le plus incommode. La variation moyenne du pourcentage de cellules superficielles depuis le début de l'étude pour toutes les patientes traitées par la prastérone dans ce groupe est de 7,85 % (ÉT = 7,15 %).

pH vaginal

Dans l'essai ERC-238, la variation moyenne du pH vaginal entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = -0,94 ; ÉT = 0,94) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = -0,27 ; ÉT = 0,74) ; la différence moyenne entre ces groupes est de -0,67 (ÉT = ND; P < 0,0001), à l'avantage de la prastérone. Dans l'essai ERC-231, la variation moyenne du pH vaginal entre le début de l'étude et la semaine 12 est plus grande dans le groupe de la prastérone (variation moyenne = -1,04 ; ÉT = 1,00) que dans le groupe du placebo (variation moyenne = -0,21 ; ÉT = 0,69) ; la différence moyenne entre ces groupes est de -0,83 (ÉT = ND; P < 0,0001), à l'avantage de la prastérone. Dans l'essai ERC-230, la variation moyenne du pH vaginal entre le début de l'étude et la semaine 52 pour toutes les patientes traitées par la prastérone est de -1,14 (ÉT = 0,96). La variation moyenne du pH vaginal est aussi analysée dans un groupe de 293 patientes qui

présentent une dyspareunie, une sècheresse vaginale ou une irritation ou une démangeaison vaginale comme symptôme le plus inconfortable. La variation moyenne du pH vaginal entre le début de l'étude et la semaine 52 pour toutes les patientes traitées par la prastérone dans ce sous-groupe est de -1,27 (ÉT = 0,90).

Innocuité

Évènements indésirables

La proportion de patientes présentant au moins un EI dans l'ERC-238 est semblable dans les deux groupes de traitement : 179 patientes (47,9 %) dans le groupe de la prastérone et 77 patientes (42,8 %) dans le groupe du placebo. Dans l'essai ERC-231, on observe une proportion plus élevée de patientes présentant au moins un EI dans le groupe de la prastérone que dans le groupe du placebo : 46 patientes (52,9 %) dans le groupe de la prastérone et 35 patientes (43,8 %) dans le groupe du placebo. Une proportion plus importante d'EI est déclarée dans l'essai ERC-230, soit 418 patientes (80,2 %). Les EI les plus couramment déclarés dans l'ensemble des essais sont l'écoulement au site d'application (ERC-238 : 6,1 % dans le groupe de la prastérone contre 5,6 % dans le groupe du placebo; ERC-231 : 5,7 % contre 6,3 %, respectivement; ERC-230 : 14,0 % dans le groupe de la prastérone) et les infections urinaires (4,5 % dans le groupe de la prastérone contre 2,8 % dans le groupe du placebo; ERC-231 : 5,7 % contre 5,0 %, respectivement; ERC-230 : 10,2 % dans le groupe de la prastérone).

Évènements indésirables graves

Les EI graves (EIG) sont rares dans tous les essais. Dans l'essai ERC-238, 6 patientes (1,6 %) du groupe de la prastérone présentent un EIG comparativement à aucune patiente du groupe du placebo. Dans l'essai ERC-231, 1 patiente (1,1 %) du groupe de la prastérone présente un EIG comparativement à aucune patiente du groupe du placebo. Dans l'essai ERC-230, des EIG sont survenus chez 18 patientes (3,5 %).

Abandons en raison d'évènements indésirables

Peu de patientes abandonnent le traitement en raison d'un EI dans l'ensemble des essais, et la déclaration des EI est généralement semblable pour tous les groupes de traitement. Dans l'essai ERC-238, 5 patientes (1,3 %) du groupe de la prastérone contre 5 patientes (2,8 %) du groupe du placebo abandonnent le traitement en raison d'un EI. Dans l'essai ERC-231, ce sont 2 patientes (2,3 %) du groupe de la prastérone contre 1 patiente (1,3 %) du groupe du placebo. Dans l'essai ERC-230, 31 patientes (6,0 %) abandonnent le traitement en raison d'un EI.

Mortalité

Aucun décès ne survient dans les essais cliniques examinés.

Effets néfastes notables

Les effets néfastes notables relevés dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS sont l'hémorragie vaginale, la dysplasie de l'endomètre, la dysplasie cervicale et une masse dans le sein. Peu de patientes présentent des effets néfastes notables déclarés comme étant des EI dans les essais ERC-238, ERC-231 et ERC-230, et il y a peu ou pas de différence dans la déclaration des effets néfastes notables entre les groupes de traitement. Une hémorragie vaginale est déclarée chez 1,1 % des patientes dans les groupes de la prastérone et du placebo de l'essai ERC-238; chez aucune patiente et 2,5 % des patientes des groupes de la prastérone et du placebo de l'essai ERC-231; et chez 2,5 % des patientes de l'essai ERC-230. Une dysplasie cervicale est déclarée chez 1,9 % des patientes du groupe de la prastérone

comparativement à aucune patiente du groupe du placebo dans l'essai ERC-238; chez 3,4 % des patientes du groupe de la prastérone comparativement à 2,5 % des patientes du groupe du placebo dans l'essai ERC-231; et chez 3,8 % des patientes de l'essai ERC-230. Une masse au sein est déclarée chez 0,3 % des patientes du groupe de la prastérone comparativement à aucune patiente du groupe du placebo dans l'essai ERC-238; chez 0,4 % des patientes de l'essai ERC-230; et chez aucune patiente de l'essai ERC-231.

L'essai ERC-230 fait également état de données sur l'innocuité en lien avec les seins, l'endomètre et le col de l'utérus. L'innocuité liée à l'endomètre est aussi rapportée dans l'essai ERC-231. Un examen mammaire est effectué à la visite de sélection et à la semaine 52 et une mammographie est pratiquée avant le jour 1 et à la semaine 52. Un total de 451 patientes (98 %) subissent une mammographie; 455 patientes (99 %) obtiennent un résultat normal ou sans anomalie considérable à l'examen mammaire ou à la mammographie. Une pathologie mammaire d'importance est observée chez deux participantes, soit une hyperplasie canalaire atypique et un carcinome infiltrant. Un statut indéterminé est rapporté chez deux patientes : une patiente a refusé le suivi, et les résultats de l'autre sont consignés comme étant probablement bénins. Les résultats des 15 patientes restantes sont consignés comme étant bénins. En général, des résultats normaux aux examens mammaires sont observés chez les patientes ayant reçu un traitement au long cours par la prastérone, et l'administration prolongée de la prastérone dans l'essai ERC-230 n'est pas associée à la dysplasie cervicale. Un test Pap est effectué chez les patientes ayant reçu la prastérone pendant au moins 26 semaines. Un test Pap est effectué chez 430 des 432 patientes ayant reçu la prastérone pendant 52 semaines (90 %). Un total de 13 patientes obtiennent des résultats de cellules squameuses atypiques d'importance incertaine, de lésion intraépithéliale squameuse de faible malignité ou de lésion intraépithéliale squameuse de haute malignité. De ces 13 patientes, 7 obtiennent un résultat négatif au test de dépistage du virus du papillome humain ou à la colposcopie. Dans l'essai ERC-231, environ 40 % des patientes n'ont pas subi d'hystérectomie et ont subi une biopsie de l'endomètre à la visite de sélection (de 25 à 31 patientes par groupe de traitement). Presque toutes les patientes qui n'ont pas subi d'hystérectomie (99 %), soit 28 patientes dans le groupe de la prastérone et 27 patientes dans le groupe du placebo, subissent une biopsie de l'endomètre à la semaine 12; 5 patientes du groupe de la prastérone et 2 du groupe du placebo n'ont pas suffisamment de tissu pour la biopsie au moment du prélèvement. À la semaine 12, l'endomètre de toutes les patientes évaluables est atrophié, et le promoteur ne déclare aucun résultat d'importance clinique. Dans l'essai ERC-230, une biopsie de l'endomètre est effectuée chez toutes les patientes ayant reçu la prastérone pendant au moins trois mois. Chez les patientes dont la biopsie de l'endomètre est non évaluable ou qui refusent de subir la biopsie à la fin du traitement, une échographie transvaginale est pratiquée (43 patientes). Au total, 457 patientes (94 %) subissent une biopsie à la fin de la période de l'étude de 52 semaines. Une atrophie de l'endomètre est observée chez la plupart d'entre elles (91 %). Chez les 43 patientes qui subissent une échographie transvaginale, l'épaisseur moyenne de l'endomètre est de 2,2 mm (ÉT = 1,4). Il n'y a pas de résultat histologique important sur le plan clinique dans l'essai ERC-230 quant à l'utilisation à long terme de la prastérone.

Comparaisons indirectes

Description des études

Dans sa recherche de la littérature, l'ACMTS a trouvé une méta-analyse en réseau (MR) de Li et ses collègues dans laquelle de nombreuses MR sont menées pour comparer de manière indirecte le traitement par la prastérone à d'autres traitements de l'AVV chez les patientes

en ménopause. En tout, 29 essais comprenant un total de 8 311 patientes sont inclus dans la comparaison de traitements indirecte par Li et ses collègues; ces essais évaluent les traitements suivants : le traitement au laser, l'estrogène vaginal, l'ospémifène, la DHEA vaginale (c.-à-d. la prastérone) et l'hydratation ou la lubrification.

La MR comprend des essais cliniques randomisés menés en insu et en mode ouvert publiés entre 1992 et 2020. Toutes les patientes participant aux essais étaient âgées de 50 à 62 ans. Tous les essais, à l'exception de quatre d'entre eux, excluent les patientes atteintes d'un cancer gynécologique ou du sein. La durée du traitement est hétérogène; dans la plupart des essais, le traitement est évalué sur 12 semaines. Les résultats évalués sont notamment de nature urinaire et sexuelle (c.-à-d. sécheresse, démangeaison, dyspareunie, infection urinaire), les EI et la qualité de vie liée à la santé évaluée au moyen de divers outils. Différentes doses de traitements sont également utilisées dans les 29 essais; pour la DHEA, les études évaluant des doses de 0,5 % (6,5 mg) et de 0,25 % (2,25 mg) sont incluses. Les auteurs n'indiquent pas le nombre d'études incluses dans les MR pour les critères d'évaluation examinés (sécheresse vaginale, brûlure et démangeaison vaginales, dyspareunie, fonction sexuelle, pH vaginal, proportion de cellules parabasales et EI) ni le risque de biais. On ne sait pas exactement comment les nœuds ont été créés, bien qu'il semble que les traitements semblables aient été regroupés sans égard à la dose ni à la durée. L'outil utilisé pour mesurer les critères d'évaluation entre les essais inclus n'est pas précisé. La structure du réseau n'est pas décrite. Les auteurs indiquent que le modèle converge « adéquatement », mais aucune donnée pertinente n'est fournie pour appuyer cette affirmation.

Effacité

Sécheresse vaginale

Aucune différence n'est observée entre la DHEA et l'estrogénothérapie vaginale pour ce qui est de la sécheresse vaginale (différence moyenne = 0,32; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de -8,54 à 8,77). La valeur de I^2 pour l'hétérogénéité est de 0 %, mais les analyses fréquentistes de comparaison par paires montrent une hétérogénéité élevée. Les analyses par sous-groupes ne semblent pas expliquer l'hétérogénéité pour les comparaisons d'intérêt (DHEA par rapport aux autres traitements). Aucune analyse de sensibilité ne semble avoir été effectuée pour cette comparaison. Aucun biais de publication n'a été relevé.

Dyspareunie

Une différence minimale ou nulle est observée entre la DHEA et l'estrogénothérapie vaginale pour ce qui est de la dyspareunie (différence moyenne = -4; ICr à 95 % de -14 à 4). La valeur de I^2 pour l'hétérogénéité est de 11 %.

Fonction sexuelle

Aucune différence n'est observée entre la DHEA et l'estrogénothérapie vaginale pour ce qui est de la fonction sexuelle mesurée par le FSFI (différence moyenne = 1,04; ICr à 95 % de -1,99 à 3,93). La valeur de I^2 pour l'hétérogénéité est de 0 %.

pH vaginal

La valeur de I^2 pour l'hétérogénéité pour ce qui est du pH vaginal est de 4 %. L'estrogénothérapie vaginale (différence moyenne = 0,4; ICr à 95 % de 0,1 à 0,7) est supérieure à la DHEA.

Proportion de cellules parabasales

Aucune différence n'est observée entre la DHEA et l'estrogénothérapie vaginale pour ce qui est de la proportion de cellules parabasales (différence moyenne = 1,6 % ; ICr à 95 % de -12,5 % à 13,8 %). La valeur de I^2 pour l'hétérogénéité est de 9 %.

Innocuité

Aucune différence n'est observée entre la DHEA et l'estrogénothérapie vaginale pour ce qui est du risque d'EI (rapport de cotes = 1,54; ICr à 95 % de 0,91 à 2,62). La valeur de I^2 pour l'hétérogénéité est de moins de 25 % parmi les traitements.

Évaluation critique

Bien que des recherches aient été effectuées dans de nombreuses bases de données pour la revue systématique, les auteurs n'ont pas consulté d'autres sources (p. ex, des registres d'essais cliniques), et il est donc possible que certaines études pertinentes soient omises. Les méthodes d'extraction des données ne sont pas décrites, donc des erreurs dans les résultats sont possibles. Le risque de biais est évalué dans les études, mais on ne sait pas avec certitude comment cette évaluation a été effectuée, donc il est difficile d'en déterminer la validité. Les différences entre les essais et entre les caractéristiques de départ des patientes sont susceptibles d'influer sur les comparaisons indirectes, bien que l'effet exact de ces différences ne soit pas manifeste. Aucune évaluation des similitudes entre les essais de chaque MR n'a été effectuée; par conséquent, on ne sait pas avec certitude si les hypothèses sous-jacentes des MR (c.-à-d. homogénéité et transitivité) sont confirmées. Il n'y a pas de description claire concernant la construction des nœuds dans les MR. Cependant, selon les renseignements consignés, on suppose que les doses et les durées des traitements, et les mesures des résultats pour chaque traitement sont combinées dans des nœuds uniques. La combinaison de différentes doses, durées et mesures des résultats pour les traitements risque d'avoir introduit un biais puisque l'efficacité et l'innocuité de traitements qui n'ont peut-être pas été administrés ou mesurés de la même façon sont incertaines. Les intervalles de crédibilité sont également larges, ce qui indique un potentiel d'incertitude importante entre les comparaisons de traitements, y compris les comparaisons entre la DHEA et les estrogénothérapies vaginales. Les analyses par sous-groupes et les analyses de sensibilité révèlent des sources de variation pour chaque critère d'évaluation. Il est probable que l'hétérogénéité entre les essais affecte la robustesse des résultats de la MR.

Autres données probantes pertinentes

Les études suivantes fournissent des données probantes additionnelles : l'essai ERC-210, l'étude Estip-Es et une étude de Barton et ses collègues. L'essai ERC-210 est un essai multicentrique de phase III contrôlé par placebo, randomisé et mené à double insu visant à déterminer la relation dose-effet de la prasténone sur les symptômes et les paramètres de la muqueuse vaginale chez les personnes ménopausées atteintes d'AVV. L'étude Estip-Es est une étude observationnelle menée en Espagne qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la prasténone dans un contexte clinique réel. L'étude par Barton et ses collègues examine l'utilisation de la prasténone dans le traitement des symptômes de l'AVV postménopausique chez des personnes ayant des antécédents de cancer du sein ou gynécologique.

Description des études

L'essai ERC-210, qui s'est tenu de juin 2007 à octobre 2008, est un essai prospectif multicentrique (États-Unis et Canada) de phase III, contrôlé par placebo, randomisé, à

attribution parallèle et mené à double insu visant à déterminer la relation dose-effet de la prastéron sur les symptômes et les paramètres de la muqueuse vaginale chez des personnes ménopausées atteintes d'AVV. Il a permis de déterminer la dose de prastéron à utiliser pour les études de phase III subséquentes. Après la répartition aléatoire, les patientes reçoivent la prastéron à 3,25 mg (n = 53), à 6,5 mg (n = 56) ou à 13,0 mg (n = 54), ou le placebo (n = 53). Seule la dose de 6,5 mg de prastéron est pertinente pour cet examen.

L'étude Estip-Es est une étude observationnelle multicentrique prospective non comparative menée auprès de 184 adultes ménopausées faisant l'objet d'un suivi régulier dans des centres médicaux de l'Espagne pour le SGUM. Les patientes utilisaient un hydratant ou un lubrifiant vaginal ou une hormonothérapie vaginale et sont passées à la prastéron intravaginale sans parenthèse thérapeutique.

L'étude par Barton et ses collègues est un essai clinique randomisé multicentrique (États-Unis et Canada), mené à double insu et comprenant trois groupes parallèles dans lequel 443 patientes ont reçu soit 3,25 mg (n = 147) ou 6,5 mg de prastéron (n = 149) dans un hydratant bioadhésif simple ou un hydratant bioadhésif simple seul (n = 147). Seule la dose de 6,5 mg de prastéron est pertinente pour cet examen.

Efficacité

Étude ERC-210

Le pourcentage de cellules superficielles est de 0,62 % (ÉT = 1,02 %) au départ et de 0,54 % (ÉT = 0,95 %) à la semaine 12 dans le groupe du placebo. Dans le groupe de la prastéron, on parle plutôt de 0,40 % (ÉT = 0,62 %) au départ et de 5,20 % (ÉT = 6,54 %) à la semaine 12. La différence moyenne de la variation dans le pourcentage de cellules superficielles entre le groupe de la prastéron et le groupe du placebo à la semaine 12 est de 4,88 % (P = 0,0111).

Le pourcentage de cellules parabasales est de 46,73 % (ÉT = 44,05 %) au départ et de 47,81 % (ÉT = 38,36 %) à la semaine 12 dans le groupe du placebo. Dans le groupe de la prastéron, ce pourcentage est de 53,40 % (ÉT = 41,01 %) au départ et de 11,00 % (ÉT = 18,77 %) à la semaine 12. La différence moyenne de la variation dans le pourcentage de cellules parabasales entre le groupe de la prastéron et le groupe du placebo à la semaine 12 est de 43,48 % (P < 0,0001).

Dans le groupe du placebo, le pH vaginal moyen est de 6,49 (ÉT = 0,69) au départ et de 6,01 (ÉT = 1,12) à la semaine 12. Dans le groupe de la prastéron, le pH vaginal moyen est de 6,64 (ÉT = 0,51) au départ et de 5,17 (ÉT = 0,91) à la semaine 12. À la semaine 12, la différence moyenne de la variation du pH vaginal est de -0,99 (P = 0,0001) entre les groupes de la prastéron et du placebo.

Le score moyen de gravité de la dyspareunie est de 2,77 (ÉT = 0,43) au début de l'étude et de 2,35 (ÉT = 0,94) à la semaine 12 (P = 0,0132) dans le groupe du placebo. Dans le groupe de la prastéron, il est de 2,73 (ÉT = 0,45) au départ et de 1,10 (ÉT = 1,18) à la semaine 12. La différence moyenne de la variation du score de gravité de la dyspareunie est de -1,21 (P < 0,0001) entre le groupe de la prastéron et le groupe du placebo à la semaine 12.

Étude Estip-Es

Dans la population globale de l'étude, le score total au FSFI passe de 15,7 (ÉT = 6,3) à 19,9 (ÉT = 5,38), et la variation moyenne est de 4,2 sur une période de 30 jours. Les scores augmentent entre le début de l'étude et la fin du traitement par la prastéron dans tous

les domaines du FSFI, mais à divers degrés. L'échelle visuelle analogique pour évaluer l'effet autodéclaré sur le SGUM parmi 19 éléments englobe des symptômes comme la sécheresse, la dyspareunie, les saignements, les sensations de brûlure, les démangeaisons, les problèmes et les infections urinaires, et les douleurs abdominales. Les scores de l'échelle visuelle analogique diminuent (montrant une amélioration) pour tous les symptômes sauf l'écoulement vaginal; cependant, l'écoulement au site d'application est un EI attendu associé à l'usage de la prastérone.

Étude de Barton et ses collègues

Le critère d'évaluation principal de l'étude de Barton et ses collègues est la gravité autodéclarée du symptôme le plus inconfortable pour les patientes, que ce soit la sécheresse ou la dyspareunie, au moyen d'une échelle ordinale comportant les choix suivants : absent, léger, modéré, grave ou très grave. Il n'y a pas de différence entre le groupe recevant 6,5 mg de prastérone (moyenne = -1,8; IC à 95 % de -1,97 à -1,54) et le groupe recevant l'hydratant simple (moyenne = -1,5; IC à 95 % de -1,74 à -1,27; P = 0,08) dans la variation de la gravité du symptôme le plus inconfortable (sécheresse ou dyspareunie) à la semaine 12.

Innocuité

Étude ERC-210

Parmi les patientes qui reçoivent la prastérone dans l'étude ERC-210, 47 (84 %) présentent au moins un EI comparativement à 35 (65 %) dans le groupe du placebo. Les EI les plus courants (≥ 5 %) déclarés dans le groupe de la prastérone sont la toux (11 %), les céphalées (9 %) et l'écoulement vaginal (9 %). Le pourcentage de patientes qui abandonnent le traitement en raison d'un EI est de 4 % à la fois dans les groupes du placebo et de la prastérone. Dans le groupe de la prastérone, 1 patiente (2 %) présente une dysplasie cervicale et aucune ne présente d'hémorragie vaginale.

Étude Estip-Es

Dans la population globale de l'étude Estip-Es, 6,5 % des patientes déclarent des EI (p. ex., ampoules sur le visage, perte de cheveux, constipation, leucorrhée et étourdissements) à la visite de suivi de 30 jours \pm 7 jours. Aucune autre information concernant ces EI n'est fournie dans l'article publié.

Étude de Barton et ses collègues

Les EI notés par les cliniciens les plus courants (rapportés chez > 5 % des patientes de l'un des groupes de traitement) sont les céphalées et les douleurs aux seins, et leur incidence est la même dans les groupes de traitement.

Évaluation critique

Étude ERC-210

Le plan de l'analyse primaire de l'étude ERC-210 a été modifié après l'obtention de rétroaction de la FDA demandant de restreindre l'étude au sous-groupe de patientes qui identifient la dyspareunie comme étant le symptôme le plus inconfortable au départ. Cette révision est effectuée à posteriori et dans un sous-groupe de patientes, ce qui annule donc la randomisation. On ne connaît pas avec certitude la direction et l'ampleur de l'éventuel biais de sélection associé aux déséquilibres dans les caractéristiques puisque les caractéristiques de départ mises à jour pour le sous-groupe ne sont pas déclarées. Cependant, l'ajustement de Bonferroni pour les analyses coprimaires est une approche prudente pour aider à limiter le risque de biais introduit par l'analyse révisée. Les différences entre les groupes de la

prastérolone à 0,5 % et du placebo sont statistiquement significatives à la suite de l'ajustement de Bonferroni. La taille des groupes de patientes recevant la prastérolone et le placebo est de 56 et 54 patientes, respectivement. La modification de l'analyse à un sous-groupe de ces patientes signifie que la taille est réduite à respectivement 30 patientes et 26 patientes. Aucune information concernant les caractéristiques de départ de ce sous-groupe n'est fournie. Puisque l'hydratant (placebo) peut avoir un certain effet sur les symptômes et les paramètres vaginaux, l'effet de l'ovule de prastérolone pourrait être moins important comparativement à l'ovule de placebo que ce qu'il aurait été comparativement à un vrai placebo. Le suivi relativement court et le petit nombre de patientes dans l'étude ERC-210 ne permettent pas de confirmer les avantages à long terme de la prastérolone au-delà de 12 semaines ni d'évaluer les effets néfastes rares à long terme.

Étude Estip-Es

L'étude Estip-Es est une étude observationnelle dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité de la prastérolone dans le traitement des personnes ménopausées atteintes du SGUM dans la pratique clinique. Puisqu'il n'y a pas de groupe de comparaison, on ne sait pas exactement quelle est l'efficacité de la prastérolone comparativement aux autres traitements d'après les données de cette étude. De plus, la nature de cette méthodologie pourrait introduire un biais en raison des caractéristiques des patientes portant à confusion dont on n'a pas pu être tenir compte. L'absence d'insu relativement à l'attribution du traitement et la nature subjective de tous les critères d'évaluation pourraient faire en sorte que les patientes déclarent de plus grandes améliorations avec un passage à la prastérolone qu'elles ne l'auraient fait dans un essai clinique randomisé à double insu. Les patientes admises à l'étude Estip-Es n'effectuent pas de parenthèse thérapeutique; par conséquent, il est possible que des effets résiduels de traitements antérieurs se fassent toujours sentir et influent sur l'évolution de l'état de santé des patientes pendant le traitement par la prastérolone. L'étude utilise une « version courte validée à 7 éléments » pour le FSFI; cependant, aucune référence n'est fournie concernant la validité et la fiabilité de cette version. En raison de l'absence d'information détaillée sur les caractéristiques de départ des patientes, il est difficile de déterminer dans quelle mesure la population de l'étude reflète la population canadienne admissible au traitement par la prastérolone. La petite taille de l'échantillon limite aussi la généralisabilité de cette étude à la population canadienne. L'étude Estip-Es admet des personnes ayant un SGUM fréquentant des centres médicaux de partout en Espagne; par conséquent, ces personnes souhaitent recevoir des soins médicaux pour des symptômes liés à l'AVV. Pour cette raison, il y a un risque de biais de sélection puisque les patientes qui ne sont pas satisfaites de leur traitement antérieur sont susceptibles de participer à l'essai Estip-Es et peuvent percevoir le traitement par la prastérolone de manière plus positive. Les visites de suivi des patientes sont effectuées environ un mois après l'admission à l'étude Estip-Es. Ce suivi à court terme ne représente peut-être pas un intervalle de temps optimal pour refléter les avantages et les effets néfastes du traitement par la prastérolone.

Étude de Barton et ses collègues

L'étude de Barton et ses collègues est d'une durée de 12 semaines, ce qui n'est peut-être pas une durée idéale pour refléter l'efficacité et l'innocuité du traitement par la prastérolone chez des personnes ménopausées ayant des antécédents de cancers du sein et gynécologique. Le traitement par la prastérolone peut être suivi longtemps, et des données à plus long terme seraient nécessaires pour comprendre son effet à long terme chez cette population de patientes ayant des antécédents de cancers à récepteurs hormonaux. Pour le critère d'évaluation principal, environ 20 % des patientes du groupe de l'hydratant simple et 25 % de celles du groupe de la prastérolone à 6,5 mg arrêtent le traitement avant la fin de l'étude.

L'analyse primaire est fondée sur un ensemble d'analyse complet (données du « critère d'évaluation principal ») et n'a pas été menée avec une méthode en intention de traiter. Par conséquent, le taux élevé d'abandons de l'étude (données manquantes de $\geq 20\%$ dans chaque groupe) introduit une incertitude dans les résultats, et on ne sait pas comment la méthode d'imputation des données manquantes de dernière valeur reportée peut avoir faussé les résultats. Également, on ne sait pas avec certitude si cette méthode d'imputation des données est utilisée pour toutes les autres analyses en plus de celles des critères d'évaluation principaux (c.-à-d. le FSFI et la qualité de vie). Après toutes les patientes perdues de vue durant le suivi, l'ensemble de données sur les critères d'évaluation principaux ne respecte pas la taille de l'échantillon prévue (c.-à-d. 145 patientes dans chaque groupe), donc il y a un risque que l'étude n'ait pas la puissance nécessaire. Cette étude précise que les patientes s'administrent la prastérone intravaginale dans une préparation en gel au moyen d'une seringue (sans aiguille), alors que la monographie approuvée par Santé Canada précise que la prastérone se présente sous forme d'ovule inséré au moyen d'un applicateur. Par conséquent, la comparabilité avec d'autres études qui évaluent la prastérone sous forme d'ovule par rapport au gel est limitée.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 3 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Patientes ménopausées atteintes d'AVV dont le symptôme le plus inconfortant est une dyspareunie modérée ou grave
Traitement	Prastérone
Prix indiqué	6,5 mg, 1,46 \$ l'ovule (40,78 \$ la boîte de 28 ovules)
Cout du traitement	532 \$ par patiente par année
Comparateurs	<ul style="list-style-type: none"> Comprimé vaginal d'estradiol (10 µg) et aucun traitement dans le scénario de référence Crème d'EC, crème à base d'estrone, et anneau d'estradiol inclus dans l'analyse de cas
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critères d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	30 ans
Principales sources de données	Les essais cliniques ERC-231 et ERC-238 pour la prastérone et l'absence de traitement, des études issues de la littérature fournissent des données clés pour la crème d'EC, la crème à base d'estrone et l'anneau d'estradiol.

Aspect	Description
Résultats présentés	<ul style="list-style-type: none"> • Scénario de référence : RCED = 9 861 \$ l'AVAQ (coûts différentiels de 378 \$, gain de 0,04 AVAQ) comparativement à l'absence de traitement. La prastérone domine les comprimés vaginaux d'estradiol. • L'analyse de cas avec des hormonothérapies locales additionnelles (crème et anneau) : la crème d'EC domine tous les comparateurs (c.-à-d. qu'elle est associée à des coûts moindres et à un gain d'AVAQ supérieur).
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Les hormonothérapies locales utilisées dans la pratique clinique pour traiter la dyspareunie sont exclues du scénario de référence du promoteur. Or, ces dernières sont considérées comme des comparateurs pertinents pour déterminer la rentabilité de la prastérone. • Aucune donnée comparative entre la prastérone et des comparateurs actifs n'est disponible, ce qui rend l'efficacité et l'innocuité comparatives de la prastérone par rapport à des comparateurs pertinents (autres que l'absence de traitement) hautement incertaines. Le promoteur a incorporé des effets du traitement dans le modèle par l'intermédiaire d'une comparaison naïve. Par conséquent, les prédictions du modèle concernant la réponse au traitement et l'arrêt du traitement sont hautement incertaines. • Le traitement de l'AVV doit souvent être répété, et les patientes peuvent arrêter et reprendre le même produit ou passer à un autre produit au fil du temps. Le modèle soumis ne permet pas de traitements subséquents et ne tient pas compte de la nature itérative du traitement de l'AVV. • Les taux d'abandon sont hautement incertains et pourraient être surestimés puisqu'on se fie aux taux d'abandon des essais pour estimer les taux d'abandon du traitement à long terme. Les taux des essais utilisés dans le modèle pourraient surestimer la probabilité de l'abandon à long terme. • La posologie des comprimés vaginaux d'estradiol et de la crème d'EC est surestimée; par conséquent, les coûts des médicaments associés à ces traitements sont également surestimés.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS ne peut dériver de scénario de référence en raison de l'ampleur de l'incertitude des données cliniques utilisées dans le modèle. • Dans une réanalyse exploratoire, l'ACMTS inclut tous les comparateurs pertinents, suppose que les taux de réponse et d'abandon sont égaux pour tous les comparateurs actifs, et ajuste la posologie des comprimés d'estradiol et de la crème d'EC pour refléter leur utilisation dans la pratique clinique. • D'après les réanalyses de l'ACMTS, la prastérone est dominée par la crème d'EC étant donné que la prastérone est plus dispendieuse tout en étant également efficace. Une réduction de prix de 89 % serait nécessaire pour que la prastérone soit considérée comme rentable. • Une incertitude persiste en raison de l'absence de données comparatives sur l'innocuité et l'efficacité clinique.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; AVV = atrophie vulvovaginale; EC = estrogènes conjugués; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

Impact budgétaire

L'ACMTS relève plusieurs limites importantes dans l'analyse du promoteur, notamment l'hypothèse selon laquelle la prastérone ne déplacerait que les comprimés vaginaux d'estradiol, la disponibilité de la prastérone qui ferait augmenter le nombre total de demandes de remboursement pour les traitements de l'AVV au-delà de celles des comparateurs actuels estimées par le promoteur, l'incertitude quant à la pénétration du marché de la prastérone, et la surestimation des frais d'exécution d'ordonnance des comparateurs.

Dans ses réanalyses, l'ACMTS suppose que tous les comparateurs disponibles utilisés pour traiter l'AVV au Canada seront déplacés et que la disponibilité des options thérapeutiques sans estrogène fera augmenter la taille du marché des traitements de l'AVV disponibles, et réduit le nombre de frais d'exécution d'ordonnance appliqués aux comparateurs disponibles.

D'après la réanalyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire du remboursement de la prastérone chez les personnes atteintes d'AVV postménopausique devrait être de 2 272 680 \$ la première année, de 4 641 494 \$ la deuxième année et de 7 105 812 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire total sur trois ans de 14 019 986 \$. Cette estimation est très différente de celle du promoteur (total sur trois ans : économies de 453 447 \$).

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

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 février 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.