

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen de la demande d'avis

Acétate d'ulipristal (Fibrystal)

(Allergan)

Indication :

- Le traitement des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui est admissible à une intervention chirurgicale.
- Le traitement intermittent des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer.

La durée de chaque cure de traitement est de trois (3) mois.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	1.0
Date de publication :	Décembre 2017
Longueur du rapport :	9 pages

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 du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, 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.

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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

Médicament	Acétate d'ulipristal (Fibristal)
Indication	<p>FIBRISTAL® (acétate d'ulipristal) est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le traitement des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui est admissible à une intervention chirurgicale. • Le traitement intermittent des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. <p>La durée de chaque cure de traitement est de trois (3) mois.</p>
Questions de la demande d'avis	<ol style="list-style-type: none"> 1. La recommandation du CCEM à propos de l'acétate d'ulipristal (Fibristal) devrait-elle être mise à jour pour tenir compte de la nouvelle population dont il est question dans l'indication révisée (c.-à-d., traitement intermittent des signes et des symptômes modérés à graves des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer)? 2. La recommandation du CCEM à propos de l'acétate d'ulipristal (Fibristal) devrait-elle être mise à jour pour tenir compte du schéma posologique révisé (c.-à-d., la durée de chaque cure de traitement est de trois mois)?
Fabricant	Allergan

Sommaire

Introduction

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) ont demandé l'avis de l'ACMTS au sujet de la recommandation formulée en 2013 par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) à propos de l'acétate d'ulipristal (Fibristal) dans le traitement des fibromes utérins. En novembre 2013, le CCEM a recommandé d'inscrire l'acétate d'ulipristal (Fibristal) sur la liste des médicaments assurés dans le traitement des signes et des symptômes modérés ou graves des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui sont admissibles à une intervention chirurgicale, sous réserve des conditions que voici¹ :

- La durée du traitement par l'acétate d'ulipristal ne devrait pas dépasser trois mois.
- La patiente est traitée par un obstétricien/gynécologue.
- Le coût de l'acétate d'ulipristal pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût du comparateur choisi par le fabricant, soit l'acétate de leuprolide.

Depuis lors, l'indication et le régime thérapeutique de l'acétate d'ulipristal ont été modifiés. Le médicament n'est plus réservé exclusivement aux femmes admissibles à une intervention chirurgicale et il peut être utilisé dans le traitement intermittent à raison de cures de trois mois; son usage n'est plus restreint à une cure de trois mois.

Indication originale	<p>Fibrystal (acétate d'ulipristal) est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> Le traitement des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui est admissible à une intervention chirurgicale. <p>La durée du traitement est limitée à trois (3) mois.</p>
Indication modifiée	<p>FIBRISTAL® (acétate d'ulipristal) est indiqué dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> Le traitement des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer qui est admissible à une intervention chirurgicale. Le traitement intermittent des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer. <p>La durée de chaque cure de traitement est de trois (3) mois.</p>

Les régimes publics d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont demandé l'avis du CCEM à propos des aspects que voici :

1. La recommandation du CCEM à propos de l'acétate d'ulipristal (Fibrystal) devrait-elle être mise à jour pour tenir compte de la nouvelle population dont il est question dans l'indication révisée (c.-à-d., traitement intermittent des signes et des symptômes modérés à graves des fibromes utérins chez la femme adulte en âge de procréer)?
2. La recommandation du CCEM à propos de l'acétate d'ulipristal (Fibrystal) devrait-elle être mise à jour pour tenir compte du schéma posologique révisé (c.-à-d., la durée de chaque cure de traitement est de trois mois)?

Résultats et interprétation

Études retenues

L'étude PEARL IV est un essai clinique comparatif randomisé mené auprès de femmes présentant des fibromes utérins. Les participantes sont réparties de manière aléatoire dans les groupes de quatre cures de traitement par l'acétate d'ulipristal à la dose de 5 mg une fois par jour et de quatre cures de traitement par l'acétate d'ulipristal à la dose de 10 mg une fois par jour. Chaque cure dure trois mois, est suivie d'une période sans traitement, puis la cure suivante commence au début de la deuxième menstruation après la fin de la cure précédente. Les participantes sont des Européennes en préménopause porteuses de fibromes utérins dont la taille moyenne va de 3 à 12 cm de diamètre au diagnostic par échographie, présentant un saignement menstruel excessif (score à l'échelle d'évaluation de la perte de sang menstruel [PBAC pour pictorial blood-loss assessment chart] supérieur à 100), mais pas de troubles comorbides importants, d'antécédents de traitement hormonal ni d'interventions radiologiques ou chirurgicales récentes. L'étude fait état des résultats par statistique descriptive à l'aide de proportions pour ce qui est des variables nominales et de moyennes pour ce qui est des variables continues. Les auteurs effectuent des analyses statistiques comparatives avec le groupe témoin du médicament à la dose de 10 mg. Toutefois, ce groupe ne peut être considéré comme un comparateur approprié, car une telle comparaison n'offre pas d'information sur l'efficacité de la dose de 5 mg, dose autorisée, par rapport à l'absence de traitement, au placebo ou à un traitement de référence. Nous ne présentons ici que les résultats ayant trait au groupe ayant reçu le médicament à la dose de 5 mg.

Une limite importante de l'essai clinique PEARL IV, qui peut altérer la validité interne des résultats, tient au taux d'attrition élevé. Plus de 20 % des patientes abandonnent le traitement, la plupart à leur demande. Les autres abandons ont divers motifs, dont

l'absence d'efficacité, une grossesse et des évènements indésirables. Toutefois, plusieurs analyses de sensibilité examinent l'effet des données manquantes sur le principal résultat d'intérêt. D'autres aspects limitent la portée de l'étude, notamment l'absence d'un groupe témoin pour le groupe de l'acétate d'ulipristal à la dose de 5 mg et l'absence de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme du médicament au-delà de quatre cures de traitement.

Efficacité

Au terme des quatre cures de traitement, 48,7 % des patientes (95 sur 195) du groupe de l'acétate d'ulipristal à la dose de 5 mg sont en aménorrhée. Des analyses de sensibilité portant sur ce groupe indiquent que lorsque les données manquantes sont assimilées à des échecs à l'imputation, la proportion des patientes en aménorrhée est de 41,7 % (95 sur 228) et que lorsque les données manquantes sont assimilées à des réussites à l'imputation, la proportion de patientes en aménorrhée est de 49,1 % (112 sur 228). L'évaluation de la perte de sang menstruel révèle une diminution de score qui va d'une moyenne initiale de 300,2 à 139,7 après la quatrième cure de traitement; 76,6 % des patientes (121 sur 158) voient la taille des fibromes diminuer de 25 % ou plus au terme du suivi et l'on note une amélioration du score UFS-QoL (Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life) de gravité des symptômes durant le traitement.

L'absence de groupe comparateur approprié rend impossible l'induction statistique à la population en général. En l'absence de données probantes directes, le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte fondée

[REDACTED]

Effets néfastes

La plupart des évènements indésirables apparus au traitement sont rapportés durant la première cure de traitement : 102 patientes sur 230 (44,3 %) faisant état d'un incident indésirable à tout le moins dans le groupe du médicament à la dose de 5 mg. Par la suite, la proportion de patientes rapportant un incident indésirable aux 2^e, 3^e et 4^e cures est respectivement de 27,4 %, de 16,6 % et de 23,9 %. Les évènements indésirables les plus fréquents sont la céphalée, puis les bouffées vasomotrices, et leur incidence diminue au fil des cures de traitement. Dans l'ensemble, 16 patientes (7 %) du groupe du médicament à la dose de 5 mg cessent le traitement pour cause d'effets indésirables. Les évènements indésirables graves sont cinq cas de ménorragie, un cas de trouble bipolaire, un cas d'expulsion spontanée d'un myome, un cas de douleur abdominale et un cas de dorsalgie.

Aucun décès attribuable au médicament n'est rapporté dans l'étude. Trois patientes du groupe du médicament à la dose de 5 mg présentent une hyperplasie endométriale. L'on mentionne un cas de tumeur endométriale maligne dans ce groupe. Le diagnostic se précise ensuite, il s'agit d'un adénocarcinome de l'endomètre, vraisemblablement préexistant.

Autres considérations

Il ressort des observations des groupes de défense des intérêts des patientes que des femmes ne sont pas admissibles à une intervention chirurgicale, notamment pour cause d'anémie, d'obésité ou de problèmes de saignement. Ces patientes ont vu leurs symptômes s'atténuer pour la peine grâce au traitement intermittent à long terme par l'acétate d'ulipristal. En outre, tel qu'il est souligné à la rubrique de la place du médicament dans le traitement, il y a un besoin thérapeutique à combler pour les patientes qui souhaitent conserver leur fertilité, qui sont inadmissibles à une intervention chirurgicale ou qui désirent l'éviter ou qui souhaitent réduire les symptômes jusqu'à la ménopause. Il n'y a pas d'autre traitement médical à long terme qui, selon des données probantes, réduit la taille des fibromes.

Information économique

À la demande de l'ACMTS, le fabricant a présenté une analyse cout/utilité reposant sur un modèle Markov de passage d'un état de santé à un autre, qui compare dans un horizon temporel de 20 mois quatre cures de traitement par l'acétate d'ulipristal (quatre cures de trois mois de traitement et de deux mois sans traitement) à une cure de traitement par l'acétate d'ulipristal (trois mois de traitement suivis de deux mois sans traitement) suivie d'un traitement par l'acétate de leuprolide (Lupron). Dans l'analyse de référence du fabricant, le régime de quatre cures d'acétate d'ulipristal est l'option dominante par rapport à une seule cure d'acétate d'ulipristal suivie d'injections mensuelles d'acétate de leuprolide : quatre cures coutent moins cher (4 606 \$ contre 7 486 \$) et sont plus efficaces (1,113 années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] contre 1,109 AVAQ).

L'ACMTS a relevé des aspects de l'évaluation économique qui en limitent la portée. Il s'agit notamment du choix de l'horizon temporel de 20 mois, lequel recouvre les quatre cures de traitement par l'acétate d'ulipristal, mais ne couvre pas la prise en charge après cette période, notamment la possibilité de l'hystérectomie abdominale. L'analyse de référence n'inclut pas cette possibilité durant l'horizon de 20 mois pour ni l'un ni l'autre des groupes. En outre, l'analyse de référence du fabricant est axée exclusivement sur un groupe de femmes souhaitant conserver leur utérus (désireuses de reporter l'hystérectomie). Cela ne correspond pas forcément à toute la population de patientes dont il est question dans l'indication. Pour tenir compte de toute cette population, il aurait fallu comparer quatre cures d'acétate d'ulipristal à une plus grande gamme d'options, dont l'hystérectomie abdominale et l'embolisation.

L'ACMTS a pu pallier certaines de ces limites de l'évaluation économique du fabricant, mais la rigidité du modèle présenté, l'absence de données comparatives et de données à long terme sur la nécessité de l'hystérectomie font que l'analyse de l'ACMTS demeure hypothétique. Selon sa propre analyse, l'ACMTS est d'avis que le traitement intermittent par l'acétate d'ulipristal (quatre cures) est à la fois moins efficace et moins coûteux que six mois de traitement par l'acétate de leuprolide suivis d'une hystérectomie abdominale. Le cout différentiel par AVAQ gagnée du traitement de six mois par l'acétate de leuprolide suivi d'une hystérectomie abdominale, par comparaison avec le traitement intermittent par l'acétate d'ulipristal (quatre cures), est de 25 158 \$. Donc, si le décideur est disposé à payer 25 158 \$ l'AVAQ gagnée, le traitement par l'acétate de leuprolide avant l'hystérectomie est préférable au traitement intermittent par l'acétate d'ulipristal.

L'analyse de l'ACMTS dont il est question ci-dessus n'incorpore pas d'utilité liée à l'évitement de l'hystérectomie pour les femmes souhaitant conserver leur utérus. Toutefois,

le fabricant n'a offert aucune donnée à ce sujet. De même, le plan du modèle économique du fabricant ne permet pas une analyse comparant quatre cures de traitement par l'acétate d'ulipristal suivies d'une hystérectomie (si jugée nécessaire) pour une proportion de femmes à une cure d'acétate d'ulipristal suivie d'une hystérectomie (si jugée nécessaire) pour une proportion de femmes

Conclusion

En novembre 2013, le CCEM a recommandé d'inscrire l'acétate d'ulipristal (Fibristal) sur la liste des médicaments assurés dans le traitement des signes et des symptômes modérés ou graves des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui sont admissibles à une intervention chirurgicale, sous réserve des conditions que voici¹ :

- La durée du traitement par l'acétate d'ulipristal ne devrait pas dépasser trois mois.
- La patiente est traitée par un obstétricien/gynécologue.
- Le coût de l'acétate d'ulipristal pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût du comparateur choisi par le fabricant, soit l'acétate de leuprolide.

Depuis lors, l'indication et le régime thérapeutique (nombre de cures de traitement) de l'acétate d'ulipristal ont été modifiés. Le médicament n'est plus réservé exclusivement aux femmes admissibles à une intervention chirurgicale et il peut être utilisé dans le traitement intermittent à raison de cures de trois mois; son usage n'est plus restreint à une cure de trois mois. Les régimes publics d'assurance médicaments adhérant au PCEM ont demandé l'avis du CCEM quant à savoir s'il y avait lieu de modifier la recommandation formulée en 2013 pour tenir compte de l'indication et du régime thérapeutique révisés.

Un essai clinique à double insu, multicentrique, à répartition aléatoire, de comparaison de doses (PEARL IV, N = 451) mené auprès de femmes non ménopausées porteuses de fibromes utérins dont le diamètre va de 3 à 12 cm et affligées d'un saignement menstruel excessif (score à l'échelle d'évaluation de la perte de sang menstruel supérieur à 100) et dont la taille de l'utérus est < 16 semaines de gestation correspond aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de la revue systématique. Les participantes sont réparties de manière aléatoire dans les groupes de quatre cures de traitement par l'acétate d'ulipristal à la dose de 5 mg une fois par jour et de quatre cures de traitement par l'acétate d'ulipristal à la dose de 10 mg une fois par jour. Chaque cure dure trois mois et est suivie d'une période sans traitement^{2,3}. La revue systématique du PCEM est axée exclusivement sur le groupe de traitement par le médicament à la dose de 5 mg, dose dont il est question dans l'indication autorisée par Santé Canada. Les résultats font voir que 48,7 % des patientes (95 sur 195) sont en aménorrhée au terme de quatre cures de traitement, que le score moyen à l'évaluation de la perte de sang menstruel est ramené de 300,2 qu'il est au début de l'étude à 139,7 et que la réduction de la taille médiane des fibromes dans la période de l'étude est de 67 %^{2,3}. L'étude PEARL IV ne soulève pas de préoccupations importantes au sujet de l'innocuité, profil d'innocuité qui est d'ailleurs semblable à celui décrit dans les essais cliniques PEARL I et PEARL II, et de l'avis du clinicien expert consulté dans le cadre de la revue systématique, semblable à celui observé en pratique clinique. La portée des résultats de l'essai clinique PEARL IV est limitée par l'absence de groupe témoin et de données sur l'innocuité et l'efficacité à long terme du médicament au-delà de quatre cures de traitement.

En l'absence de données probantes directes, le fabricant a présenté une comparaison de traitements indirecte fondée [REDACTED]

[REDACTED]

Selon l'analyse du modèle économique du fabricant effectuée par l'ACMTS, le traitement intermittent par l'acétate d'ulipristal (quatre cures) est à la fois moins efficace et moins coûteux que six mois de traitement par l'acétate de leuprolide suivis d'une hystérectomie abdominale. Le cout différentiel par AVAQ gagnée du traitement de six mois par l'acétate de leuprolide suivi d'une hystérectomie abdominale, par comparaison avec le traitement intermittent par l'acétate d'ulipristal (quatre cures), est de 25 158 \$. La rigidité du modèle présenté, l'absence de données comparatives et de données à long terme sur la nécessité de l'hystérectomie font que l'analyse de l'ACMTS demeure hypothétique.

Tableau 1 : Résumé des résultats

	Acétate d'ulipristal à 5 mg (EAI 1 à moins d'indication contraire, N = 228)
Proportion de patientes en aménorrhée	
Aménorrhée au terme de quatre cures de traitement, n/N (%)	95/195 (48,7 %)
Aménorrhée au terme de quatre cures de traitement, n/N (%) (EAI 4)	94/150 (62,7 %)
Score PBAC (évaluation de la perte de sang menstruel)	
Première menstruation après la sélection, moyen (médián)	300,2 (224,0)
Première menstruation après quatre cures de traitement, moyen (médián)	139,7 (77,5)
Réduction de la taille des fibromes \geq 25 %	
Après la première menstruation suivant quatre cures de traitement, n/N (%)	125/160 (78,1 %)
Variation du score UFS-QoL par rapport à sa valeur initiale	
Début de la première cure de traitement (valeur initiale), médián (ÉI)	50,0 (37,5 à 62,5)
Fin de la quatrième cure de traitement, variation médiane (ÉI)	-31,3 (-46,9 à -12,5)
Après quatre cures de traitement, variation médiane (ÉI)	-21,9 (-40,6 à -9,4)
Suivi, variation médiane (ÉI)	-28,1 (-40,6 à -9,4)
Évaluation de la douleur selon une échelle visuelle analogique	
Début de la première cure de traitement (valeur initiale), score médián (ÉI)	39,0 (15,6 à 62,0)
Fin de la quatrième cure de traitement, variation médiane (ÉI)	-20,0 (-46,1 à -0,5)
Après quatre cures de traitement, variation médiane (ÉI)	-16,0 (-38,0 à 1,0)
Suivi, variation médiane (ÉI)	-16,0 (-44,0 à 4,0)

EAI = ensemble d'analyse intégral; ÉI = écart interquartile; N = nombre total dans l'effectif à l'étude; n = nombre dans le sous-groupe à l'étude; PBAC = pictorial blood-loss assessment chart; UFS-QoL = Uterine Fibroid Symptom and Health-Related Quality of Life.