

## FIBRISTAL<sup>MC</sup> – Traitement des symptômes liés aux fibromes utérins

FÉVRIER 2014

**Marque de commerce :** Fibrystal

**Dénomination commune :** Ulipristal (acétate d')

**Fabricant :** Actavis

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 5 mg

### Ajout aux listes de médicaments

---

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ulipristal est un composé stéroïdien d'une nouvelle classe de modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone. Il est indiqué « pour le traitement des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer qui sont admissibles à la chirurgie. La durée du traitement est limitée à trois mois. » Différentes procédures chirurgicales demeurent l'étalon de référence dans le traitement des fibromes utérins très symptomatiques, notamment l'hystérectomie, la myomectomie et l'embolisation de l'artère utérine. Cependant, les analogues de l'hormone folliculostimulante (GnRH) sont actuellement les médicaments les plus prescrits pour la prise en charge des symptômes avant la chirurgie, bien que cette indication ne soit pas approuvée par Santé Canada. Ceux inscrits sur les listes sont les suivants : la busereline (Suprefact<sup>MC</sup>), la goséreline (Zoladex<sup>MC</sup> et Zoladex LA<sup>MC</sup>), le leuprolide (Lupron Depot<sup>MC</sup>), la nafareline (Synarel<sup>MC</sup>) et la triptoréline (Trelstar<sup>MC</sup> et Trelstar LA<sup>MC</sup>). Il s'agit de la première évaluation de Fibrystal<sup>MC</sup> par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Les fibromes utérins sont des tumeurs bénignes, le plus souvent asymptomatiques, dont la prolifération est sensible aux hormones gonadiques. Cependant, certaines femmes présentent des symptômes qui peuvent être très inconfortables. En effet, des saignements excessifs peuvent entraîner de l'anémie, et par ricochet, de la fatigue chronique. De plus, des douleurs, une sensation de pression et l'urgence mictionnelle peuvent résulter de l'augmentation du volume des fibromes et de l'utérus. Selon l'importance de la symptomatologie, il peut s'en suivre une diminution de la qualité de vie et des problèmes de fertilité.

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études PEARL I (Donnez 2012) et PEARL II (Donnez 2012) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'ulipristal.

Il s'agit de deux études de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 13 semaines. Elles visent à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ulipristal, pris à raison d'un comprimé de 5 mg ou de 10 mg par jour, pour le soulagement des symptômes modérés à graves associés à des fibromes utérins avant la chirurgie. Les participantes à ces essais devaient être non ménopausées et avoir des saignements menstruels excessifs liés à des fibromes symptomatiques. Le volume de ceux-ci, de même que celui de l'utérus, devaient

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

correspondre à des exigences préspecifiées. Enfin, les femmes devaient être admissibles à la chirurgie pour leurs fibromes. Au terme des 13 semaines de traitement, elles pouvaient en subir une au jugement du médecin et des visites de suivi étaient prévues aux semaines 26 et 38 pour les autres. La perte de sang a été évaluée à l'aide de l'échelle d'évaluation des saignements *Pictorial Bleeding Assessment Chart* (PBAC) qui varie de 0 (aménorrhée) à plus de 500; un score supérieur à 100 durant la période menstruelle était un critère d'inclusion, ce seuil étant associé à des saignements jugés excessifs. Les différences entre les devis des études PEARL I et PEARL II sont les suivantes :

- Dans l'étude PEARL I comparant l'ulipristal au placebo, les femmes devaient également présenter de l'anémie en lien avec leurs fibromes (hémoglobine inférieure à 10,2 g/dl) et recevoir 80 mg de fer élémentaire par jour.
- Dans l'étude de non-infériorité PEARL II, l'ulipristal a été comparé au leuprolide, administré à la posologie de 3,75 mg par voie intramusculaire tous les mois; une méthode avec double placebo a été utilisée pour maintenir le caractère à double insu de cet essai. Enfin, la prise de fer était laissée à la discrétion du médecin. La marge de non-infériorité au regard du pourcentage de femmes atteignant à la semaine 13 un contrôle des saignements, soit un score à la PBAC inférieur à 75, a été fixée à -20 %.

### **Efficacité comparativement au placebo et au leuprolide**

Les principaux résultats d'efficacité de ces deux études sont présentés dans le tableau suivant. Toutefois, seuls ceux relatifs à la dose quotidienne de 5 mg sont retenus, car c'est celle qui est recommandée dans la monographie du produit.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>
---

Principaux résultats d'efficacité de l'ulipristal comparés à ceux d'un placebo ou du leuprolide des études PEARL I (**Donnez 2012**) et PEARL II (**Donnez 2012**)

Paramètres d'évaluation	PEARL I			PEARL II		
	Placebo n = 48	Ulipristal 5 mg n = 95	Différence (IC95 %) <sup>a</sup>	Ulipristal 5 mg (n = 93)	Leuprolide 3,75 mg (n = 93)	Différence (IC95 %) <sup>a</sup> ou valeur p
RÉSULTATS À LA SEMAINE 13 <sup>b</sup> (PAR RAPPORT AUX VALEURS INITIALES LE CAS ÉCHÉANT)						
Proportion de femmes ayant un score à la PBAC <sup>c</sup> < 75 <sup>d, e</sup>	19 %	92 %	73 % (55 à 83)	90,3 %	89,1 %	1,2 % (-9,3 à 11,8)
Variation <sup>f</sup> du volume des fibromes <sup>d, g</sup>	3 %	-21 %	-23 % (-36 à -8)	-35,5 %	-53,4 %	1,23 <sup>h</sup> (0,99 à 1,52)
Variation <sup>f</sup> du volume utérin	6 %	-12 %	29 % (11 à 40)	-20,4 %	-47,1 %	1,48 <sup>h</sup> (1,25 à 1,74)
Proportion de femmes en aménorrhée	6 %	73 %	67 % (50 à 77)	75,3 %	80,4 %	-5,2 % (-18,7 à 8,6)
RÉSULTATS OBTENUS À LA FIN DE LA PÉRIODE DE SUIVI (SEMAINE 38) CHEZ LES FEMMES N'AYANT PAS SUBI DE CHIRURGIE DURANT CETTE PÉRIODE						
Nombre de femmes n'ayant pas subi de chirurgie	26 (54 %)	50 (53 %)	s.o.	43 (46 %)	43 (46 %)	s.o.
Réduction <sup>f</sup> du score à la PBAC <sup>c</sup> (semaine 38)	-113	-81	n.d.	-73	-115	n.d.
Variation <sup>f</sup> du volume des fibromes <sup>h</sup> (semaine 38)	9,7 %	6,6 %	n.d.	-44,8 %	-16,5 %	n.d.

a Intervalle de confiance à 95 %

b Analyse en intention de traiter pour PEARL I et per protocole pour PEARL II

c La *Pictorial Bleeding Assessment Chart* est une échelle d'évaluation des saignements menstruels qui varie de 0 (aménorrhée) à plus de 500.

d Paramètres d'évaluation principaux de l'étude PEARL I

e Paramètre d'évaluation principal de l'étude PEARL II

f Valeur médiane

g La variation concerne le volume total de l'ensemble des fibromes dans l'étude PEARL I et le volume total des trois plus gros fibromes dans l'étude PEARL II

h La valeur résulte de la différence entre les deux groupes de la variation du volume exprimée sous la forme d'un ratio calculé à partir du volume final sur le volume initial (moyenne géométrique)

n.d. Non disponible

s.o. Sans objet

### Innocuité comparativement au placebo et au leuprolide

L'étude PEARL II comportait deux paramètres principaux d'évaluation de l'innocuité visant à démontrer la supériorité de l'ulipristal par rapport au leuprolide, eu égard à la concentration sérique d'estradiol à la semaine 13 et à la proportion de femmes ayant éprouvé des bouffées de chaleur d'intensité modérée à grave au même moment. En ce qui concerne l'étude PEARL I, ces éléments ont aussi été évalués, mais à titre de paramètres secondaires. Enfin, ces deux essais ont vérifié, par biopsie, les changements histologiques non physiologiques de l'endomètre jusqu'à la fin de la période de suivi (semaine 38). Les principaux résultats en lien avec l'innocuité sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'innocuité de l'ulipristal comparés à ceux d'un placebo ou du leuprolide des études PEARL I (**Donnez 2012**) et PEARL II (**Donnez 2012**)

Paramètres d'évaluation	PEARL I		PEARL II		Valeur p
	Placebo (n = 48)	Ulipristal 5 mg (n = 95)	Ulipristal 5 mg (n = 97)	Leuprolide 3,75 mg (n = 101)	
Concentration sérique d'estradiol (pg/ml) (semaine 13) <sup>a</sup>	n.d.	60 à 150	64 <sup>b</sup>	25 <sup>a</sup>	p < 0,001
Bouffées de chaleur d'intensité modérée à grave (semaine 13) <sup>a, c</sup>	< 3 %	< 3 %	11 %	40 %	p < 0,001
Changements non physiologiques <sup>c, d</sup> de l'endomètre (semaine 13)	6 %	62 %	58 %	12 %	n.d.
Changements non physiologiques <sup>c, d</sup> de l'endomètre (semaine 38)	0	0	≈ 6 %	≈ 6 %	n.d.

a Paramètres d'évaluation d'innocuité principaux de l'étude de PEARL II

b Valeur médiane

c Proportion de femmes

d Changements non physiologiques : modifications de l'épithélium ou formation importante de kystes des glandes endométriales ou formations vasculaires inhabituelles

n.d. Non disponible

### Analyse des résultats sur l'efficacité et l'innocuité

Ces essais sont jugés de bonne qualité méthodologique. Les paramètres d'efficacité sont en lien avec les principaux objectifs poursuivis par les cliniciens pour le traitement des fibromes en attente d'une chirurgie : la réduction des saignements, la réduction du volume des fibromes. Par ailleurs, les choix du comparateur actif, soit le plus souvent prescrit pour l'indication étudiée, de l'échelle pour l'évaluation des saignements et de la marge de non-infériorité relative à ce paramètre sont considérés comme adéquats.

Les résultats d'efficacité démontrent que l'ulipristal est plus efficace que le placebo notamment en ce qui concerne les objectifs thérapeutiques précités. Un pourcentage beaucoup plus élevé de femmes ont atteint un état d'aménorrhée avec l'ulipristal. Par ailleurs, les résultats de l'étude PEARL II confirment que l'ulipristal est non inférieur au leuprolide au regard de la proportion de femmes ayant un score à la PBAC inférieur à 75. En outre, la proportion de femmes ayant de l'aménorrhée à la semaine 13 est semblable pour ces deux médicaments; on remarque aussi que les résultats obtenus dans les deux études avec l'ulipristal sont constants à cet égard. Enfin, les femmes deviennent aménorrhéiques plus rapidement avec l'ulipristal qu'avec le leuprolide, soit dans un délai médian de 7 jours au lieu de 21 (p < 0,001). De l'avis d'experts, cette différence a une importance clinique. Enfin, il n'y a pas de différence entre les deux médicaments sur la réduction du volume des fibromes, alors que l'effet du leuprolide a été supérieur sur celle du volume utérin.

En ce qui concerne le suivi au-delà des 13 semaines de traitement des participantes aux deux études qui n'ont pas subi de chirurgie, les bénéfices observés à la semaine 13 sur les saignements ne se sont pas maintenus jusqu'à la semaine 38. Toutefois, ceux en lien avec la réduction du volume des fibromes sont supérieurs numériquement dans le groupe prenant l'ulipristal par rapport au groupe prenant le leuprolide, laissant supposer la persistance de cet effet avec l'ulipristal jusqu'à 24 semaines après sa cessation.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

L'évaluation de l'innocuité des traitements indique que la concentration sérique d'estradiol se maintient à des niveaux jugés normaux pour des femmes en préménopause, alors qu'elle a diminué avec le leuprolide pour atteindre une valeur compatible avec un état ménopausique provoqué par son mécanisme d'action sur les gonades. Cet effet a eu des répercussions sur la fréquence des bouffées de chaleur d'intensité modérée à grave. De fait, une plus forte proportion de femmes en ont éprouvées avec le leuprolide (40 %) qu'avec l'ulipristal (11 %). Cependant, de l'avis de cliniciens, une thérapie d'appoint hormonale à faibles doses d'estradiol-17 $\beta$  et de médroxyprogestérone est fréquemment donnée avec le leuprolide pour contrer ces inconvénients, sans pour autant influencer la croissance des fibromes. Puisque les modulateurs sélectifs des récepteurs de la progestérone sont réputés pour entraîner des modifications non physiologiques à l'endomètre, cet aspect a été examiné. Effectivement, de tels changements ont été observés à la semaine 13 plus souvent avec l'ulipristal qu'avec le placebo et le leuprolide. Toutefois, les résultats recueillis à la semaine 38 révèlent que ces effets ont été réversibles après l'arrêt du traitement.

Il est à noter qu'aucune donnée portant sur l'efficacité et l'innocuité d'un traitement à long terme ou de cycles répétés de trois mois de traitement avec l'ulipristal n'est publiée. En conséquence, les résultats obtenus durant les études de 13 semaines PEARL I et PEARL II ne peuvent être extrapolés à de tels usages.

**En conclusion**, l'ulipristal est, à court terme, plus efficace qu'un placebo et aussi efficace que le leuprolide pour réduire les saignements excessifs associés à des fibromes, pour en réduire le volume ainsi que celui de l'utérus, et ce, en vue d'une chirurgie. De plus, les bénéfices sur la réduction du volume utérin semblent persister jusqu'à six mois après l'arrêt du traitement. Enfin, contrairement au leuprolide, l'ulipristal n'a pas d'influence néfaste sur la concentration sérique d'estradiol, ce qui contribue à une meilleure tolérabilité de l'ulipristal par rapport au leuprolide non associé à une thérapie hormonale d'appoint. Pour l'ensemble de ces raisons, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de l'ulipristal pour le traitement à court terme (trois mois) des signes et des symptômes modérés à graves des fibromes utérins chez les femmes en âge de procréer et qui sont admissibles à la chirurgie.

#### **JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ**

Le coût d'un traitement de 90 jours avec l'ulipristal est de 1 057 \$. Il est légèrement supérieur à celui de la formulation de leuprolide donnée à raison de 3,75 mg une fois par mois et à celui de la formulation administrée à raison de 11,25 mg à tous les trois mois, qui sont respectivement de 1 034 \$ et de 1 017 \$ pour la même durée de traitement. Ces coûts incluent les frais en services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée compare l'ulipristal au leuprolide (11,25 mg tous les trois mois) pour le traitement des signes et des symptômes modérés à graves associés aux fibromes utérins chez les femmes admissibles à la chirurgie. Dans un autre scénario, une comparaison avec le leuprolide à la dose mensuelle de 3,75 mg est réalisée. Les caractéristiques de cette analyse sont les suivantes :

- un arbre de décision simulant l'évolution de l'état des patientes selon qu'elles aient des saignements contrôlés ou non contrôlés, avec ou sans bouffées de chaleur;
- un horizon temporel de trois mois;
- des données d'efficacité provenant de l'étude PEARL II;
- des données d'utilité tirées d'une étude non publiée;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).
--

- une perspective sociétale, dans laquelle sont retenus les coûts médicaux directs tels que ceux associés aux médicaments, à l'administration intramusculaire du leuprolide et aux visites chez le médecin. De plus, les coûts indirects liés à l'absentéisme de court terme des patientes sont ajoutés.

**Ratios coût-utilité différentiels de l'ulipristal par rapport au leuprolide pour le traitement des signes et des symptômes modérés à graves de fibromes utérins chez les femmes admissibles à la chirurgie**

	Fabricant	INESSS
<b>COMPARATIVEMENT AU LEUPROLIDE À LA POSOLOGIE DE 11,25 MG TOUS LES TROIS MOIS</b>		
Coût différentiel total moyen (par patient)	■ \$	-35 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	■	0,007
Ratio coût-utilité différentiel <sup>a</sup>	■	Efficacité semblable et moins coûteux
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ à ■ \$/QALY gagné	De dominant <sup>b</sup> à 1 750 \$/QALY gagné
probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné.	n.d.
<b>COMPARATIVEMENT AU LEUPROLIDE À LA POSOLOGIE DE 3,75 MG UNE FOIS PAR MOIS</b>		
Coût différentiel total moyen (par patient)	■ \$	-178,27 \$
QALY différentiel moyen gagné (par patient)	■	0,007
Ratio coût-utilité différentiel <sup>a</sup>	■	Efficacité semblable et moins coûteux

a Coût par QALY gagné

b Plus efficace et moins coûteux

n.d. Résultat non disponible

Selon l'INESSS, l'étude pharmacoéconomique est de bonne qualité et intègre bien les résultats de l'étude clinique PEARL II. De plus, plusieurs analyses de sensibilité sont effectuées dont l'une inclut une thérapie hormonale d'appoint chez les utilisatrices de leuprolide. Étant donné que l'ulipristal est non inférieur au leuprolide au regard de la proportion de femmes ayant des saignements contrôlés à trois mois, le gain en qualité de vie attribué à l'ulipristal provient du fait qu'il contrôle plus rapidement les saignements que le leuprolide et qu'il cause des bouffées de chaleur chez une moins grande proportion de femmes.

L'INESSS reconnaît effectivement que l'ulipristal contrôle plus rapidement les saignements que son comparateur sur la base des données cliniques examinées. Toutefois, il privilégie le scénario du fabricant qui associe une thérapie hormonale d'appoint au leuprolide dans le but de contrer les symptômes de ménopause qu'il occasionne. Cette thérapie est composée de comprimés à faibles doses d'estradiol-17 $\beta$  et de médroxyprogestérone. Ainsi, le gain en qualité de vie associé à une diminution des bouffées de chaleur n'est plus considéré et les coûts d'usage du leuprolide sont augmentés par l'ajout de ceux associés à la thérapie hormonale d'appoint. L'INESSS a également modifié la valeur de quelques paramètres dans le modèle, en l'occurrence :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- il est supposé que les injections intramusculaires de leuprolide sont administrées par des infirmières seulement, plutôt que par des médecins ou des infirmières;
- des frais de déplacement sont ajoutés lors des visites requises pour l'injection;
- la dose quotidienne d'estradiol-17 $\beta$  a été fixée à 0,5 mg afin de refléter les nouvelles pratiques cliniques.

À la suite de ces changements, l'ulipristal est toujours une option moins coûteuse et le gain en années de vie pondérées par la qualité (QALY) observé devient alors négligeable.

Étant donné la faible différence de coût de traitement entre l'ulipristal et le leuprolide en association avec la thérapie hormonale d'appoint et les gains faibles en QALY générés par le modèle économique, une analyse coûts-conséquences aurait constitué un devis adéquat pour évaluer l'efficacité de ce nouveau produit. En effet, pour des bénéfices cliniques légèrement améliorés par rapport au leuprolide quant à la rapidité à contrôler les saignements, l'INESSS est d'avis que l'ulipristal permet de sauver des coûts de l'ordre de 249 \$ comparativement au leuprolide 3,75 mg et de 94 \$ par rapport au leuprolide 11,25 mg. Le recours à la thérapie hormonale d'appoint, les visites pour l'administration du leuprolide et l'absentéisme en découlant qui y sont associés expliquent ces économies. Pour l'ensemble de ces considérations, l'ulipristal satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

#### CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

##### Analyse d'impact budgétaire

Dans l'analyse d'impact budgétaire du fabricant, il est supposé que l'ulipristal irait chercher des parts de marché aux agonistes de la GnRH, et ce, [REDACTED]. Les parts de marché estimées pour l'ulipristal seraient de [REDACTED] %, de [REDACTED] % et de [REDACTED] % au cours des trois prochaines années. Une croissance annuelle du marché de [REDACTED] % est stipulée. Il est avancé que le leuprolide et l'ulipristal seraient employés pendant trois mois.

##### Impact budgétaire net de l'inscription de Fibrystal<sup>MC</sup> sur la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a</sup>	RAMQ	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			[REDACTED] \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			[REDACTED] \$
INESSS <sup>a</sup>	RAMQ	-1 927 \$	-9 639 \$	-17 350 \$	-28 916 \$

a Estimation qui inclut la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

Selon l'INESSS, l'ulipristal s'approprierait uniquement des parts de marché au leuprolide, qui est l'option de traitement la plus utilisée pour un diagnostic de fibrome selon les données de facturation de la RAMQ du 1<sup>er</sup> août 2012 au 31 juillet 2013. De plus, compte tenu des tendances de 2007 à 2012 sur l'usage du leuprolide pour cette indication, l'INESSS ne s'attend pas à une augmentation du recours aux thérapies préopératoires. Les parts de marché proposées par le fabricant seraient réalistes.

La durée d'usage du leuprolide chez des personnes ayant eu une chirurgie et chez celles qui n'en ont pas eu a été estimée en se fondant sur des statistiques longitudinales d'utilisation du leuprolide pour des personnes assurées qui ont commencé leur consommation entre le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

1<sup>er</sup> octobre 2011 et le 30 septembre 2012 et qui ont eu un diagnostic de fibrome. Les principales hypothèses sont les suivantes :

- Parmi les femmes qui ont été opérées, 31 % ont pris le leuprolide plus de 3 mois, pour une durée moyenne de 5,3 mois. Il a toutefois été supposé que les femmes qui prendraient l'ulipristal en consommeraient pendant 3 mois au lieu de 5,3 mois en raison d'un effet possible sur le volume des fibromes au-delà de 3 mois. Cela entraînerait des économies.
- Parmi celles qui n'ont pas eu de chirurgie, 61 % ont pris du leuprolide pendant plus de 3 mois, pour une durée moyenne de 8,7 mois. D'après un expert consulté, il est prévisible, en pratique clinique, que des femmes prendraient l'ulipristal pendant plus de trois mois de façon cyclique, c'est-à-dire avec un repos thérapeutique entre les traitements. Cette possibilité a donc été considérée. Ainsi, la durée d'usage totale de l'ulipristal chez cette sous-population pourrait être en moyenne de 2 cycles de 3 mois au lieu de 8,7 mois.

Notons cependant que certains renseignements en provenance de cette banque de données comportent des limites. Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, l'ajout de l'ulipristal sur les listes pourrait engendrer des économies au budget de la RAMQ d'environ 29 000 \$ au cours des trois prochaines années.

## RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- L'efficacité de l'ulipristal s'est avérée supérieure à celle d'un placebo et non inférieure à celle du leuprolide pour le traitement à court terme (trois mois) des signes et des symptômes modérés à graves des fibromes utérins chez les femmes en âge de procréer et qui sont admissibles à la chirurgie.
- La tolérabilité de l'ulipristal relativement à la fréquence des bouffées de chaleur est meilleure que celle du leuprolide utilisé sans thérapie hormonale d'appoint.
- Le coût d'un traitement de 90 jours avec l'ulipristal est légèrement supérieur à celui des deux formulations de leuprolide.
- L'ulipristal est jugé une option efficace, car il permet de contrôler plus rapidement les saignements, d'éviter le recours à des thérapies hormonales d'appoint, des visites pour l'administration des injections intramusculaires et de l'absentéisme de court terme par rapport à son comparateur. Cela en fait une option moins coûteuse avec une efficacité semblable par rapport au leuprolide.
- De faibles économies sur le budget de la RAMQ pourraient être observées à la suite de l'inscription de l'ulipristal.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Fibrystal<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et coll.; PEARL I Study Group.** Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-20.
- **Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F et coll.; PEARL II Study Group** Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med.* 2012;366(5):421-32.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).