

## DEPO-PROVERA<sup>MC</sup>

### *Prévention de la grossesse et traitement de l'endométriose*

#### Avis transmis au ministre en mai 2022

**Marque de commerce :** Depo-Provera

**Dénomination commune :** Médroxyprogestérone (acétate de)

**Fabricant :** Pfizer

**Forme :** Suspension injectable intramusculaire

**Teneur :** 150 mg/ml (1 ml)

#### Inscription

---

##### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour la prévention de la grossesse et le traitement de l'endométriose.

## Évaluation

##### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Depo-Provera<sup>MC</sup> contient une suspension de médroxyprogestérone pour injection intramusculaire. La médroxyprogestérone est un progestatif à longue durée d'action. Depo-Provera<sup>MC</sup> ne contient pas d'œstrogènes. Il est indiqué pour « le contrôle des naissances (prévention de la grossesse) » et « le traitement de l'endométriose ». Il agit en inhibant la sécrétion de la gonadotrophine et subséquentement la maturation folliculaire de l'ovulation, ainsi qu'en baissant le taux d'œstrogènes circulants, et en causant l'atrophie de l'endomètre et des implants endométriosiques.

##### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

La fiole de Depo-Provera<sup>MC</sup> contenant 1 ml de médroxyprogestérone en suspension à la teneur de 150 mg/ml est inscrite dans la section régulière des listes des médicaments depuis au moins 1996. L'usine qui fabrique la fiole de Depo-Provera<sup>MC</sup> a dû en cesser la production au moins jusqu'en juin 2023. Santé Canada a autorisé, depuis le 31 mars 2021, la distribution de la seringue préremplie destinée au marché américain afin de limiter les interruptions d'approvisionnement de ce progestatif au Canada (Santé Canada 2021). Cette seringue préremplie est remboursée dans le cadre du régime général depuis le 8 juillet 2021 (RAMQ 2021). La seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> homologuée au Canada est manufacturée de la même façon que celle qui est distribuée aux États-Unis et en Europe depuis

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquentement, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

plusieurs décennies et, donc, de celle qui a été utilisée au Québec depuis le début de la pénurie de la fiole. Il s'agit de la première évaluation de la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> par l'INESSS.

#### **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

Les données retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de la suspension de médroxyprogestérone pour injection en seringue préremplie proviennent des rapports non publiés des réviseurs de Santé Canada. Ceux-ci documentent les aspects importants soulevés lors de l'évaluation réglementaire ayant conduit à l'homologation de la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> et qui incluent notamment l'évaluation des processus de production, des caractéristiques de l'ingrédient pharmaceutique actif et de la composition de la formulation.

Les données soumises par le fabricant ont été obtenues à partir d'études *in vitro* servant à appuyer la demande d'évaluation de la dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique par Santé Canada (2020). Ces données montrent que les suspensions injectables de la fiole et de la seringue préremplie sont similaires sur le plan de la qualité et qu'elles devraient être comparables aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité lorsqu'utilisées selon les directives émises dans la monographie de produit. Seules des différences de concentration d'excipients d'au plus 1,2 % ont été observées entre les produits. Celles-ci sont considérées comme minimales et n'affectant ni l'efficacité, ni l'innocuité de la seringue préremplie. La valeur thérapeutique de la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> est donc reconnue.

#### **Pertinence**

Pour la prévention de la grossesse, la dose indiquée est de 150 mg; la seringue préremplie de 1 ml à la teneur de 150 mg/ml répond donc au besoin pour cet usage. Cependant, pour le traitement de l'endométriose, les doses recommandées sont de 50 et 100 mg. Puisque la seringue préremplie n'est pas graduée, elle ne permet pas l'administration d'une dose précise pour cet usage. Cela amène une complexité pour le professionnel de la santé dans la préparation et l'administration du médicament pour cette indication. Il aurait été souhaitable que la seringue soit graduée afin de faciliter son utilisation et de réduire les incertitudes et les erreurs lors de la préparation et l'administration de la dose.

#### **Besoin de santé**

L'inscription sur les listes de la seringue de Depo-Provera<sup>MC</sup> permettrait de pallier l'interruption d'approvisionnement de la fiole de Depo-Provera<sup>MC</sup>.

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

## JUSTESSE DU PRIX

Toutes les formulations injectables de médroxyprogestérone 150 mg ont le même prix d'acquisition. Les détails se trouvent dans le tableau suivant.

### Prix d'acquisition des formulations injectables de médroxyprogestérone

Médicament	Prix unitaire <sup>a</sup>
Seringue préremplie de médroxyprogestérone 150 mg/ml (1 ml), Susp. Inj. I.M. Depo-Provera <sup>MC</sup>	■ \$
<b>COMPARATEUR</b>	
Fiole de médroxyprogestérone 150 mg/ml (1 ml), Susp. Inj. I.M. Depo-Provera <sup>MC</sup>	■ \$
<b>À TITRE INFORMATIF</b>	
Seringue préremplie de médroxyprogestérone 150 mg/ml (1 ml), Susp. Inj. I.M. Formulation américaine, remboursée pendant la rupture de stock de la fiole de Depo-Provera <sup>MC,b</sup>	■ \$

Susp. Inj. I.M. : Suspension pour injection intramusculaire; RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec.

a Prix selon la *Liste des médicaments* de la RAMQ (avril 2022), selon la soumission du fabricant ou selon les statistiques de facturation de la RAMQ (code 99113891).

b Depuis le 8 juillet 2021, la RAMQ autorise le remboursement de toute autre formulation de médroxyprogestérone 150 mg/ml (RAMQ 2021).

## RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Du point de vue pharmacoéconomique, aucune analyse n'a été fournie par le fabricant. L'INESSS adhère à l'argument selon lequel une simple comparaison des prix est suffisante étant donné qu'il s'agit d'un nouveau conditionnement d'un produit déjà inscrit sur les listes. Le prix d'acquisition étant exactement le même, la seringue préremplie est jugée efficiente. D'ailleurs, des économies marginales pourraient être dégagées, car la fourniture d'une seringue avec aiguille ne sera dorénavant plus nécessaire avec ce nouveau conditionnement.

## CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Qu'elle soit contenue dans une fiole ou dans une seringue préremplie, la suspension de médroxyprogestérone est administrée de la même façon, soit par une injection intramusculaire donnée par un professionnel de la santé. Les personnes pouvant bénéficier de ce médicament et les indications d'utilisation demeurent les mêmes. Cependant, il est possible que moins d'erreurs soient faites lors de l'injection de l'entièreté de la seringue préremplie comparativement à la fiole, puisque pour cette dernière, le volume exact pourrait ne pas être aspiré dans la seringue utilisée pour l'injection. Par contre, puisque la seringue préremplie n'est pas graduée, la dose administrée pour le traitement de l'endométriose pourrait être imprécise. Par ailleurs, le conditionnement en seringue préremplie élimine le besoin de distribuer le matériel additionnel nécessaire à l'injection du contenu de la fiole.

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

## Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant. Les principales hypothèses sont les suivantes :

- La seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> prendrait 100 % du marché en raison de la rupture de stock de la fiole de Depo-Provera<sup>MC</sup> et le remboursement temporaire de la formulation américaine de la seringue préremplie ne serait plus nécessaire.
- La tendance du marché des injectables de médroxyprogestérone ne serait pas altérée par l'inscription de la seringue préremplie. Ce marché est d'ailleurs en légère diminution depuis les 3 dernières années.

Selon le fabricant, l'inscription de la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> se ferait à coût nul pour le budget de la RAMQ. L'INESSS adhère aux hypothèses et conclusions de cette analyse.

## CONCLUSION SUR L'ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

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

- L'avis de conformité émis par Santé Canada confirme que la suspension injectable de médroxyprogestérone contenue dans la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> est similaire à celle contenue dans la fiole sur le plan de la qualité. Lorsqu'utilisés selon les directrices émises dans la monographie de produit, aucune différence cliniquement significative n'est attendue entre ces 2 conditionnements aux chapitres de l'efficacité et de l'innocuité.
- L'inscription sur les listes de la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> permettrait de pallier l'interruption d'approvisionnement de la fiole de Depo-Provera<sup>MC</sup>.
- Le prix d'acquisition de la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup> est le même que celui de la fiole. Ce nouveau conditionnement est donc estimé être efficient et avoir un impact nul ou négligeable sur le budget de la RAMQ et des établissements de santé.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Pfizer Canada SRI**. Monographie de produit : Depo-Provera<sup>MC</sup>. Kirkland; décembre 2021.
- **Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ)**. Infolettre RAMQ 9 juillet 2021. [En ligne. Page consultée le 21 avril 2022]. Disponible à : <https://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/professionnels/infolettres/2021/info113-21.pdf>
- **Santé Canada**. Liste des drogues destinées aux importations et aux ventes exceptionnelles. 11 avril 2022. [En ligne. Page consultée le 21 avril 2022]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/penuries-medicaments/liste.html>
- **Santé Canada**. Évaluation de la dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutiques. 18 septembre 2020. [En ligne. Page consultée le 21 avril 2022]. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/demandes-presentations/modeles/bioequivalence-fondee-system-classification-produit-biopharmaceutiques.html>

*Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.*

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

**ANNEXE**

**Tableau récapitulatif des caractéristiques de la fiole et de la seringue préremplie de Depo-Provera<sup>MC</sup>**

Conditionnement	Fiole <sup>a</sup>	Seringue préremplie
<b>Formats disponibles</b>		
<b>Présentation</b>	Susp. Inj. I.M.	
150 mg/ml (1 ml)	✓	
<b>Conservation, stabilité et mise au rebut</b>	« Protéger contre le gel. Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30°C. Agiter vigoureusement avant l'utilisation. Tenir hors de la portée des enfants. Conserver les fioles en position verticale. » <sup>b</sup>	
<b>Indications de Santé Canada évaluées par l'INESSS</b>		
	Contrôle des naissances (prévention de la grossesse); traitement de l'endométriose	
<b>Présence de latex ou d'un dérivé du latex<sup>c</sup></b>		
	non <sup>d</sup>	
<b>Excipients<sup>b,e</sup></b>		
Acétate de médroxyprogestérone	150	150
Polyéthylène glycol 3350	28,9	28,5
Polysorbate 80	2,41	2,37
Chlorure de sodium	8,68	8,56
Parahydroxybenzoate de méthyle	1,37	1,35
Parahydroxybenzoate de propyle	0,150	0,147
Eau pour injection, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique	quantité suffisante	
<b>Prix unitaire<sup>f</sup></b>		
150 mg/ml (1 ml)		█ \$

a La production de la fiole de Depo-Provera<sup>MC</sup> est cessée au moins jusqu'en juin 2023.

b Tiré de la monographie de produit Depo-Provera<sup>MC</sup>, Pfizer Canada SRI, Kirkland, décembre 2021.

c Information présentée en raison de la prévalence de personnes allergiques ou sensibilisées au latex dans la population.

d Information provenant de communications directes avec Pfizer Canada SRI.

e Quantités présentées en mg/ml de suspension.

f Prix soumis par le fabricant.

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