

VIMOVO^{MC} – Arthrose – Polyarthrite rhumatoïde – Spondylarthrite ankylosante

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Vimovo

Dénomination commune : Naproxène/esoméprazole

Fabricant : AZC

Forme : Comprimé à libération contrôlée

Teneurs : 375 mg – 20 mg, 500 mg – 20 mg

Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vimovo^{MC} est une association à dose fixe qui combine un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à libération immédiate, l'esoméprazole, et un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), le naproxène sous forme entérosoluble. Il est indiqué « pour le traitement des signes et des symptômes de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde et de la spondylarthrite ankylosante et pour la diminution du risque d'ulcères gastriques chez les patients à risque de présenter des ulcères gastriques associés aux AINS ». Plusieurs AINS et IPP sont inscrits sur les listes, dont les deux composants de Vimovo^{MC}. Il s'agit de la première évaluation de ce produit par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique du naproxène et de l'esoméprazole a été reconnue. Dans le cadre des présents travaux, parmi les publications analysées, les études de Goldstein (2010) et de Hochberg (2011) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de l'association.

Prévention de l'ulcère gastrique

L'étude de Golstein est composée de deux essais au devis identique, à répartition aléatoire, à double insu. L'objectif principal est de comparer, sur une période de six mois, l'incidence cumulative d'ulcères gastriques chez 861 sujets qui reçoivent Vimovo^{MC} 500 mg - 20 mg deux fois par jour ou le naproxène 500 mg deux fois par jour. Ces sujets, âgés en moyenne de 60 ans, ont une gastroscopie normale et ne sont pas porteurs d'*Helicobacter pylori*. Seulement 6 % à 11 % ont un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal. La majorité des sujets sont atteints d'arthrose. La présence d'un ulcère gastrique, caractérisé par une profondeur de 3 mm ou plus, est confirmée par endoscopie. Environ 20 % des sujets consomment une faible dose d'acide acétylsalicylique (≤ 325 mg). Les principaux résultats sont les suivants :

- la proportion d'ulcère gastrique pour le premier essai est de 4,1 % dans le groupe recevant Vimovo^{MC}, tandis qu'elle est de 23,1 % dans le groupe recevant le naproxène ($p < 0,001$);
- la proportion d'ulcère gastrique pour le second essai est de 7,1 % dans le groupe recevant Vimovo^{MC}, tandis qu'elle est de 24,3 % dans le groupe recevant le naproxène ($p < 0,001$);
- les abandons causés par les effets indésirables touchant les voies gastro-intestinales supérieures sont moindres dans le groupe recevant Vimovo^{MC} comparativement au groupe recevant le naproxène.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

Le devis méthodologique de cette étude est jugé adéquat. Cependant, certaines limites sont identifiées, ce qui exige une certaine prudence dans l'interprétation des résultats. Le pourcentage d'abandons est relativement élevé, avec 24 % et 28 % pour les première et seconde études, respectivement. L'incidence des complications d'ulcères, tels les saignements et les perforations gastro-intestinales, n'est pas documentée pour Vimovo^{MC}. Néanmoins, cette étude démontre comme attendu que Vimovo^{MC} est plus efficace que le naproxène seul pour prévenir le développement des ulcères gastriques.

Traitement de l'arthrose du genou

L'étude de Hochberg est composée de deux essais au devis identique, à répartition aléatoire, à double insu, de non-infériorité. Le but de l'étude est de comparer l'efficacité de Vimovo^{MC} 500 mg - 20 mg deux fois par jour à celle du célécoxib 200 mg une fois par jour, ainsi qu'à celle du placebo. Cette étude d'une durée de 12 semaines comprend 1 234 sujets souffrant d'arthrose du genou. La douleur et la mobilité sont évaluées à l'aide de l'échelle *Western Ontario and McMaster Arthritis Index* (WOMAC). La qualité de vie des sujets est évaluée à l'aide du questionnaire *Patient Global Assessment* (PGA). Les résultats démontrent que Vimovo est non inférieur au célécoxib pour les trois paramètres principaux évalués.

Bioéquivalence de Vimovo^{MC} 375 mg - 20 mg

La biodisponibilité de Vimovo^{MC} est évaluée chez des sujets sains et les résultats montrent, selon les standards de Santé Canada, que le comprimé de Vimovo^{MC} 375 mg - 20 mg est bioéquivalent aux comprimés de naproxène 375 mg (Naprosyn^{MC}) et d'esoméprazole 20 mg (Nexium^{MC}) pris en concomitance.

Aucunes données cliniques ne viennent appuyer l'hypothèse que Vimovo^{MC} améliorerait l'observance au traitement combiné d'un AINS et d'un IPP chez les personnes à risque.

En conclusion, la valeur thérapeutique du naproxène et de l'esoméprazole a été reconnue par le passé. L'ensemble des données de la présente évaluation montre que Vimovo^{MC} est plus efficace pour prévenir l'ulcère gastrique que le naproxène utilisé seul et est non inférieur au célécoxib pour traiter l'arthrose du genou. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de Vimovo^{MC}. Cependant aucunes données cliniques n'attestent que Vimovo^{MC} permet de réduire les complications liées à l'ulcère, telles que les saignements et les perforations, ni ne permet d'améliorer l'observance à l'IPP lorsque pris en association à dose fixe avec l'AINS.

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

Le coût mensuel du traitement avec Vimovo^{MC}, à raison d'une prise biquotidienne, s'élève à 71 \$ pour chacune des deux teneurs. Ce coût est supérieur à celui de la combinaison des versions génériques de naproxène et d'esoméprazole, peu importe la teneur de naproxène retenue (variant de 63 \$ à 67 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une étude coût-utilité non publiée. Les ratios différentiels comparant Vimovo^{MC} et différentes associations AINS – IPP ainsi que le célécoxib seul y sont évalués chez les sujets à risque modéré de complications gastro-intestinales ou à risque intermédiaire de complications cardiovasculaires. Cette analyse est

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

réalisée chez des cohortes de personnes âgées de 50 ans et de 65 ans, stratifiées selon le risque gastro-intestinal et cardiovasculaire. Elle :

- [REDACTED];
- porte sur un horizon temporel de quatre ans;
- intègre les données d'innocuité qui proviennent des études de Latimer (2009) et de Trelle (2011). L'efficacité analgésique [REDACTED];
- inclut les valeurs d'utilité qui proviennent également de l'étude de Latimer;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts directs tels ceux de l'acquisition des traitements et de la prise en charge des effets indésirables gastro-intestinaux et cardiovasculaires. La perspective sociétale dans laquelle sont retenus les coûts associés à la perte de productivité encourue en présence d'une manifestation gastro-intestinale est également présentée;
- se conclut par des ratios coût-utilité différentiels [REDACTED] pour Vimovo^{MC} lorsque comparé au célécoxib et aux différentes combinaisons AINS-IPP, peu importe le sous-groupe considéré.

L'INESSS est d'avis qu'aucunes données probantes ne permettent d'accorder un avantage à Vimovo^{MC} pour l'observance à l'agent gastroprotecteur. Ainsi, les risques de complications gastro-intestinales et cardiovasculaires sont jugés équivalents à ceux associés à l'IPP et à l'AINS pris séparément. De plus, puisque les deux composantes de Vimovo^{MC} sont inscrites aux listes en versions génériques, ces dernières sont retenues pour la comparaison du coût de traitement. Ainsi, sur la base d'une efficacité et d'une innocuité similaires, l'analyse de minimisation des coûts démontre que le coût de traitement avec Vimovo^{MC} est supérieur; ce dernier ne satisfait donc pas 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)

Outre les considérations et éléments d'information présentés précédemment, aucun autre point particulier ne caractérise ce dossier.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS recommande de ne pas inscrire Vimovo^{MC} sur les listes de médicaments, puisqu'il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Goldstein JL, Hochberg MC, Fort JG, et coll.** Clinical trial: the incidence of NSAID-associated endoscopic ulcers in patients treated with PN 400 (naproxen plus esomeprazole magnesium) vs. enteric-coated naproxen alone. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(3):401-13.
- **Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, et coll.** Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis : two randomized trials. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(6):1243-53.

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).

- **Latimer N, Lord J, Grant RL, et coll.** Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *BMJ* 2009; 339:b2538.
- **Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et coll.** Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011; 342:c7086.

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

Veuillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont 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).