

PREMARIN^{MC} – Soulagement des symptômes de la ménopause

OCTOBRE 2011

Marque de commerce : Premarin

Dénomination commune : Estrogènes conjugués biologiques

Fabricant : Pfizer

Forme : Comprimé

Teneurs : 0,3 mg, 0,625 mg et 1,25 mg

Maintien d'une décision antérieure – Avis de refus – Aspects économique et pharmacoéconomique

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Les estrogènes conjugués sont un mélange d'estrogènes qui peuvent être produits de façon chimique ou qui sont dérivés de sources végétales ou animales. Ils sont utilisés notamment en guise d'hormonothérapie de remplacement chez les femmes ménopausées. Les estrogènes conjugués biologiques tels que Premarin^{MC} contiennent des substances bioactives supplémentaires, comme le sulfate de delta 8-9-déhydroestrone. Premarin^{MC} a été retiré des listes en 2009, à la suite d'une demande de hausse de prix par le fabricant, qui a été jugée hors des balises acceptables. D'autres hormones estrogéniques sont actuellement inscrites aux listes, à la section régulière ou encore avec une indication reconnue (timbres transdermiques, gel topique et comprimés vaginaux). Parmi les options de traitement par voie orale, les estrogènes conjugués synthétiques (C.E.S.^{MC}) sont offerts en une seule concentration de 0,625 mg. L'estradiol-17 β (Estrace^{MC}) est, pour sa part, offert en trois teneurs : 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Il s'agit d'une demande de réévaluation provenant du fabricant.

BREF HISTORIQUE

- | | |
|--------------|--|
| Avril 2009 | Hausse de prix demandée par le fabricant jugée largement supérieure aux balises établies dans le cadre de l'exercice d'indexation des prix des médicaments pour l'année 2009 |
| Octobre 2009 | Avis de retrait de Premarin ^{MC} des listes de médicaments – Aspects économique et pharmacoéconomique (retrait en vigueur en mars 2010) |
| Octobre 2010 | Maintien de la décision antérieure – Avis de refus de réinscrire Premarin ^{MC} – Aspects économique et pharmacoéconomique |

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Données probantes sur l'hormonothérapie de remplacement

En octobre 2010, l'efficacité de Premarin^{MC} a été jugée semblable à celle des autres estrogènes oraux pour soulager les symptômes vasomoteurs associés à la ménopause et pour prévenir l'ostéoporose liée à une carence estrogénique. Lors de la révision de la documentation scientifique, aucun essai comparatif mettant en lumière des différences entre les divers estrogènes oraux sur les paramètres cliniques d'efficacité et d'innocuité n'a été retracé. En ce qui a trait à l'administration d'estrogènes par voie transdermique, des données

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).

observationnelles sont disponibles et montrent que le risque thromboembolique est plus faible qu'avec une prise d'estrogènes par voie orale. L'utilisation de la voie transdermique est destinée aux personnes qui ne peuvent pas recevoir d'estrogènes par voie orale en raison d'une intolérance ou d'une condition médicale particulière, car elle est plus coûteuse et ne présente pas d'avantage thérapeutique pouvant justifier ce coût plus élevé.

Dans le cadre de la présente réévaluation, aucune nouvelle donnée scientifique n'est soumise. Un argumentaire éthique est présenté afin de soutenir la demande de réinscription de Premarin^{MC} sur les listes de médicaments.

Données sur l'usage de l'hormonothérapie de remplacement

Le fabricant affirme qu'à la suite du retrait de Premarin^{MC} des listes, les doses moyennes d'hormones utilisées auraient augmenté substantiellement, [REDACTED]. Cette situation serait attribuable à différents éléments, dont la disponibilité réduite de la teneur de 0,5 mg d'Estrace^{MC} qui aurait entraîné un usage accru du comprimé de 1,0 mg et une augmentation relative de l'utilisation des formes transdermiques.

Après vérification et en tenant compte de l'équivalence entre les formulations d'estrogènes par voie orale, les calculs réalisés par le fabricant reposent sur des prémisses qui s'avèrent erronées. En effet, 1 mg d'estradiol-17 β (Estrace^{MC}) correspond à 0,625 mg d'estrogènes conjugués biologiques (Premarin^{MC}), comme mentionné dans la *Capsule CdM* d'octobre 2009. Les calculs réalisés par le fabricant sont basés sur les moyennes de consommation de milligrammes sans que les hormones ne soient différenciées. Cette méthode surévalue la différence entre l'utilisation des teneurs avant et après le retrait de Premarin^{MC}, même si les parts de marché indiquées pour chaque produit sont correctes.

Par ailleurs, plusieurs constats que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) fait de l'usage de l'hormonothérapie de remplacement sont différents de ceux du fabricant. Une analyse rétrospective, réalisée par l'INESSS à partir des banques de données administratives de la RAMQ, a permis d'identifier les hormones de remplacement prescrites à la suite de l'annonce du retrait de Premarin^{MC} des listes de médicaments. L'analyse regroupe les femmes qui recevaient de façon chronique Premarin^{MC} en comprimés et pour lesquelles une ordonnance était valide au 1^{er} février 2010, date annoncée de l'application du retrait. Parmi les 35 968 utilisatrices chroniques de Premarin^{MC} identifiées à cette date, 26 684 (74 %) ont reçu au moins une ordonnance d'un autre estrogène par voie orale au cours des six mois suivants. Ces transferts des trois teneurs de Premarin^{MC} vers une teneur d'un autre produit ont été catégorisés selon que la dose devenait moindre, semblable ou supérieure. Parmi les femmes ayant été transférées vers un autre traitement hormonal oral :

- 86,8 % (23 166 femmes) ont continué à recevoir une teneur équivalente;
- 7,6 % (2 026 femmes) ont été transférées vers une teneur plus élevée que celle qu'elles recevaient auparavant;
- 5,6 % (1 492 femmes) ont été transférées vers une teneur plus faible que celle qu'elles recevaient avant.

Afin de s'assurer que ces conclusions se vérifient dans le temps, le même type d'analyse a été réalisé chez les femmes utilisatrices chroniques de Premarin^{MC} au 1^{er} octobre 2009, date de l'annonce du retrait futur de Premarin^{MC}. Il s'avère que les résultats de transfert obtenus sont similaires lorsqu'on considère les dix mois suivants.

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).

Par ailleurs, il est éronné de prétendre que le recours aux timbres transdermiques a été plus important. Parmi les 35 968 utilisatrices chroniques de Premarin^{MC} identifiées précédemment, seulement 73 (0,2 %) ont reçu au moins une ordonnance d'estrogènes transdermiques alors qu'elles n'en recevaient pas avant le 1^e février 2010. De plus, une autre analyse, réalisée avec les données de facturation à la RAMQ pour l'ensemble des utilisatrices de timbres transdermiques d'estrogènes avec ou sans progestatif, montre qu'en mai 2011, 92 femmes de plus en ont reçu comparativement à octobre 2009, soit une augmentation de moins de 3 %. Toutefois, les données ne permettent pas d'attribuer cette augmentation au retrait de Premarin^{MC}.

En conclusion, les données recueillies ne corroborent pas l'information alléguée par le fabricant, à savoir la présence d'un nombre important de femmes pour lesquelles la dose d'estrogènes aurait augmenté lors d'un transfert d'hormonothérapie en raison du retrait de Premarin^{MC} des listes ainsi que l'augmentation des formes transdermiques. En effet, une proportion plus importante de femmes a été transférée vers des doses d'estrogènes par voie orale équivalentes à celles qu'elles recevaient précédemment alors que près du quart a expérimenté un arrêt de la thérapie hormonale par voie orale. L'INESSS rappelle que, selon les recommandations actuelles de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (2009), les cliniciens doivent passer périodiquement en revue les risques et avantages de la prescription d'une hormonothérapie de remplacement chez la femme ménopausée et la plus petite dose efficace possible doit être utilisée pour la durée la plus courte.

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

Le prix d'un comprimé de Premarin^{MC} est de 0,28 \$ pour chaque teneur. Ainsi, le coût d'un traitement de quatre semaines s'élève à 7,84 \$. Ce coût est supérieur à celui des autres estrogènes oraux inscrits sur les listes de médicaments sauf pour celui de la teneur de 1,25 mg de Premarin^{MC}, qui s'avère inférieur à celui d'Estrace^{MC} 2 mg.

Par ailleurs, le fabricant émet l'argument qu'avec des augmentations de prix à la hauteur de l'indice des prix à la consommation canadien, le prix de Premarin^{MC} aurait pu être de ■■■ en 2011. La conclusion de l'INESSS est toutefois différente. Il importe de tenir compte de la période de gel des prix au Québec de 1994 à 2007 appliqué à l'ensemble des médicaments inscrits aux listes durant cette période, suivie de l'application de la Politique du médicament concernant l'indexation des prix. Ainsi, avec l'application des augmentations de prix maximales permises annuellement, le prix unitaire de Premarin^{MC} aurait été de 0,11 \$ en 2011.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est évaluée. Les coûts de traitement des différentes thérapies hormonales de remplacement de forme orale et transdermique sont calculés à l'aide d'une pondération basée sur les données d'utilisation au cours de l'année 2010, et ce, à partir du mois d'avril. Les résultats sont que le coût total pour un traitement d'une durée de six mois avec Premarin^{MC} est ■■■■.

Par ailleurs, le recours à une analyse de minimisation des coûts est privilégié selon l'hypothèse d'efficacité équivalente entre les hormones substitutives pour l'hormonothérapie par voie orale uniquement. De nouveaux calculs sont réalisés avec les données plus récentes. Selon les

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).

statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} avril 2010 au 30 mars 2011, le coût de traitement moyen pondéré quotidien avec les estrogènes oraux est de 0,17 \$. Ainsi, à 0,28 \$, le coût quotidien des comprimés de Premarin^{MC}, quelle que soit la teneur, est 65 % plus élevé que le coût pondéré. Ainsi, Premarin^{MC} ne satisfait toujours 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)

Le fabricant soumet divers éléments afin de justifier l'impératif éthique que constitue la réinscription de Premarin^{MC}. L'argumentaire éthique n'intègre pas tous les éléments du processus d'évaluation publiés dans le document *Le choix des médicaments assurés au Québec : une démarche responsable et transparente* (Conseil du médicament 2007).

Dans le document spécifique à la réinscription de Premarin^{MC}, certains faits sont allégués mais ne reflèteraient pas la situation réelle. Ces faits, qui concernent le portrait de l'hormonothérapie, ont été vérifiés et sont décrits dans la section sur *l'usage de l'hormonothérapie de remplacement* du présent avis. En outre, le fabricant prétend que des ruptures de stock concernant la faible dose d'Estrace^{MC} ont entraîné un accès limité à l'hormonothérapie par voie orale. Or, il n'y a eu aucun avis de rupture d'inventaire déclarée par la RAMQ.

En outre, l'INESSS doit s'assurer, comme le prévoit la Loi, que l'inscription d'un médicament constitue un accès équitable et raisonnable à la lumière de l'objet du régime général qui vise à offrir une couverture de base aux citoyens. L'article 2 de la Loi sur l'assurance médicaments du Québec se lit ainsi :

« Le régime général a pour objet d'assurer à l'ensemble de la population du Québec un accès raisonnable et équitable aux médicaments requis par l'état de santé des personnes. »

L'objet du régime est de donner « un accès raisonnable et équitable » aux médicaments requis par l'état de santé des personnes. Le cadre législatif privilégie les médicaments ayant démontré leur efficacité et leur efficacité en fonction des autres options thérapeutiques inscrites aux listes. L'entrave à la volonté d'une personne est donc d'un autre ordre que celui le privant de l'accès à toute solution thérapeutique liée à sa condition. Or, ce n'est pas le cas de l'hormonothérapie de remplacement.

Par ailleurs, le fabricant allègue que les conséquences de ne pas rembourser Premarin^{MC} peuvent être considérées comme discriminatoires à l'égard des femmes. Cela repose sur le postulat que Premarin^{MC} constitue un avantage par rapport aux autres formes d'hormonothérapie de remplacement. Or, aucun essai comparatif ne met en lumière des différences entre les estrogènes oraux sur les paramètres cliniques d'efficacité et d'innocuité. Ainsi, Premarin^{MC} est toujours considéré comme une hormonothérapie de remplacement semblable aux autres hormones administrées par voie orale.

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).

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la Loi, l'INESSS maintient toujours sa décision de ne pas réinscrire Premarin^{MC} sur les listes de médicaments, car il ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et coll.** Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008; 336(7655):1227-31.
- **Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et coll.** Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD004143.
- **Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et coll.** European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19(4):399-428.
- **Loi sur l'assurance médicaments** L.R.Q., chapitre A-29.01
- **MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et coll.** Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Systc Rev* 2004; (4):CD002978.
- **North American Menopause Society (NAMS).** Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17(1):25-54.
- **Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S.** Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5):979-86.
- **Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et coll.** Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-33.
- **Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC).** Mise à jour sur la ménopause et l'ostéoporose 2009. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;S34-41.
- **Conseil du médicament.** Le choix des médicaments assurés au Québec : une démarche responsable et transparente. Information sur la démarche d'évaluation scientifique des médicaments. 2007. [En ligne. Page consultée le 13 juin 2011].
- **Conseil du médicament.** Capsule CdM Prémarin et Premplus. Octobre 2009. [En ligne. Page consultée le 13 juin 2011].

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

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).