

DECAPEPTYL^{MC} – Procréation assistée

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Decapeptyl

Dénomination commune : Triptoréline (acétate de)

Fabricant : Ferring

Forme : Solution injectable sous-cutanée (seringue)

Teneur : 0,1 mg/ml (1 ml)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La triptoréline est un agoniste synthétique de la gonadoréline (GnRH). Elle inhibe la sécrétion de l'hormone lutéinisante (LH) et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH) par l'hypophyse. Elle est indiquée « pour la régulation négative et la prévention des élévations prématurées des taux d'hormone lutéinisante (LH) chez les femmes qui se soumettent à une hyperstimulation ovarienne contrôlée par technologies de reproduction assistée (TRA) ». D'autres agonistes de la GnRH sont inscrits à la section régulière des listes de médicaments et sont déjà utilisés pour cette indication. Cependant, cet usage n'est pas approuvé par Santé Canada. Il s'agit de la buséréline (Suprefact^{MC}), du leuprolide (Lupron^{MC}) et de la nafaréline (Synarel^{MC}). Les antagonistes de la GnRH, tels le cétrorélix (Cetrotide^{MC}) et le ganirélix (Orgalutran^{MC}), inscrits à la section des médicaments d'exception, peuvent également être utilisés chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée. La présente évaluation découle de l'opportunité que l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a offerte au fabricant de soumettre une demande de révision à la suite du refus d'inscrire Decapeptyl^{MC} sur les listes de médicaments. Le fabricant demande que la triptoréline soit inscrite chez les femmes [REDACTED] et qui se soumettent à une activité de procréation assistée.

BREF HISTORIQUE

Février 2013 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

La valeur thérapeutique de la triptoréline a été reconnue pour un usage chez la femme dans le cadre d'une activité de procréation assistée. En effet, l'administration de la triptoréline lors d'un protocole de stimulation ovarienne permet l'obtention de grossesses à la suite d'une fécondation *in vitro*, de façon semblable aux autres agonistes de la GnRH (Wong 2001). La triptoréline a également une efficacité semblable à celle des antagonistes de la GnRH pour la stimulation ovarienne. Elle mène à des grossesses et des naissances, mais nécessite une durée d'administration plus longue, ce qui entraîne une augmentation de la dose totale de FSH requise. De plus, elle est associée à un risque plus élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne (European and Middle East Orgalutran Study Group 2001, Kolibianakis 2006).

Dans les présents travaux, un argumentaire basé sur deux revues de littérature non publiées s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique. L'argumentaire a pour premier objectif de démontrer que les doses de FSH requises lors des protocoles de stimulation ovarienne utilisant les agonistes de la GnRH, dont la triptoréline, sont semblables ou supérieures d'au plus 250 UI

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).

à celles employées avec les antagonistes. L'INESSS a reconnu que la durée d'administration des agonistes est plus longue que celle des antagonistes. En effet, au Québec, l'administration des agonistes de la GnRH s'effectue plus fréquemment lors de protocoles longs de 28 jours, tandis que les antagonistes s'administrent lors de protocoles courts, d'une durée moyenne de 6 jours. Par ailleurs, la durée de la stimulation à l'aide de la FSH lors de ces protocoles est généralement plus longue avec les agonistes qu'avec les antagonistes (différence de un à deux jours). Sur la base des études d'Al-Inany (2002) et de l'European and Middle East Orgalutran Study Group (2001) ainsi que de l'avis d'experts, l'INESSS retient que 300 UI de FSH supplémentaires sont requises avec les agonistes comparativement aux antagonistes lors d'une stimulation ovarienne.

Le second objectif de l'argumentaire est de démontrer que le risque de syndrome d'hyperstimulation ovarienne avec les agonistes de la GnRH est semblable à celui observé avec les antagonistes lorsque les femmes atteintes de polykystose ovarienne sont exclues de la comparaison. Les résultats de l'étude d'Al-Inany (2011), montrent que :

- Les antagonistes de la GnRH réduisent l'incidence du syndrome d'hyperstimulation ovarienne de 57 % comparativement aux agonistes (rapport de cotes (RC) de 0,43, IC95 % : 0,33 à 0,57).
- Chez l'ensemble des femmes, une réduction du risque absolu (RRA) de 4 % est observée en faveur des antagonistes ($p < 0,00001$, *number needed to harm* (NNH) = 25).

La présence d'ovaires polykystiques est connue comme étant un des facteurs de risque du syndrome d'hyperstimulation ovarienne lors des activités de procréation assistée. Les femmes jeunes, avec un faible indice de masse corporelle, qui présentent des antécédents de syndrome d'hyperstimulation ovarienne ou qui ont une réserve ovarienne importante sont également à risque de cette complication. De l'avis des experts consultés par l'INESSS, la supériorité des antagonistes à limiter les risques de cette complication est bien démontrée dans la documentation scientifique et résumée, entres autres, dans de récentes lignes directrices canadiennes de traitement (CFAS 2013). Ces dernières recommandent l'usage des antagonistes de la GnRH chez les femmes normo-ovulatoires et chez celles atteintes de polykystose ovarienne qui se soumettent à une activité de procréation assistée. Puisque la triptoréline est associée à un risque semblable à celui des autres agonistes de la GnRH quant à cette complication, [REDACTED] n'est pas une option retenue. En effet, les autres facteurs de risque cités précédemment devraient également être considérés avant d'utiliser la triptoréline.

En conclusion, l'INESSS demeure d'avis que l'usage des agonistes de la GnRH, dont la triptoréline, lors des protocoles de stimulation ovarienne, entraîne l'administration d'une dose totale de FSH plus importante et qu'il est associé à un risque plus élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne comparativement aux antagonistes.

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

Le prix d'une seringue préremplie de triptoréline, dosée à 0,1 mg/ml, est de 12 \$. Le coût du traitement avec ce produit est de 120 \$ par cycle pour un protocole court (10 jours) et de 336 \$ pour un protocole long (28 jours). Pour un protocole long, son coût est inférieur à celui d'un traitement avec le leuprolide (568 \$) ou la nafaréline (567 \$), mais supérieur à celui d'un

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).

traitement avec la buséreléline, quelle que soit la forme utilisée, soit 104 \$ (injectable) et 139 \$ (vaporisateur nasal). Le coût de traitement avec la triptoréline est également moins élevé que le coût des traitements utilisant les antagonistes de la GnRH inscrits aux listes.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant présente une mise à jour de l'analyse de minimisation des coûts non publiée évaluée lors des travaux précédents. Selon une perspective du régime public d'assurance médicaments et un horizon temporel d'un cycle, cette analyse compare le coût d'usage de la triptoréline à celui des agonistes et des antagonistes de la GnRH administrés chez la femme lors d'une activité de procréation assistée. De plus, une comparaison avec le coût moyen pondéré de l'ensemble des analogues de la GnRH est effectuée. Le fabricant apporte deux modifications à son analyse :

- [REDACTED]
- Une utilisation additionnelle de FSH de 250 UI par cycle est considérée chez les femmes recevant des agonistes de la GnRH comparativement à celles employant des antagonistes.

Analyse de minimisation des coûts comparant la triptoréline aux agonistes et aux antagonistes de la GnRH

Médicament comparativement à la triptoréline	Fabricant		INESSS	
	Coût par cycle ^a	Différentiel de coût ^b par cycle	Coût par cycle ^c	Différentiel de coût ^b par cycle
AGONISTES DE LA GNRH				
Triptoréline injectable	[REDACTED] \$	--	325 \$	--
Buséreléline injectable	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	110 \$	s.o.
Buséreléline vaporisateur nasal	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	135 \$	
Leuprolide injectable	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	549 \$	
Nafaréline vaporisateur nasal	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	553 \$	
Coût moyen pondéré de tous les agonistes	s.o.	s.o.	125 \$ ^d	200 \$
ANTAGONISTES DE LA GNRH				
Cérorélix injectable	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	s.o.	s.o.
Ganirelix injectable	[REDACTED] \$	[REDACTED] \$	s.o.	s.o.
COÛT MOYEN PONDÉRÉ DE TOUS LES ANALOGUES	[REDACTED] \$ ^d	[REDACTED] \$	s.o.	s.o.

a Pour les agonistes de la GnRH, une durée de traitement de 28 jours (protocoles longs) est retenue dans 95 % des cas et de 10 jours (protocoles courts) dans 5 % des cas. Pour les antagonistes de la GnRH, une durée de 5 jours est retenue. Le coût des seringues est ajouté à celui de la buséreléline injectable. Une dose additionnelle de FSH de 250 UI par cycle est considérée dans le coût des agonistes.

b Différentiel comparativement au coût de la triptoréline

c Pour les agonistes de la GnRH, les durées de traitement sont les mêmes que celles retenues par le fabricant. Les calculs sont différents pour le coût des seringues de la buséreléline injectable et pour la durée des protocoles avec les antagonistes (6 jours). Les coûts tiennent compte de la perte de médicament lorsque les formats ne sont pas complètement utilisés. Une dose additionnelle de FSH de 300 UI par cycle est considérée dans le coût des agonistes.

d Coût moyen obtenu selon une pondération basée sur les proportions de parts de marché des ordonnances de chaque produit du groupe comparateur

s.o. Sans objet

Le fabricant conclut que la triptoréline présente un coût de traitement par cycle [REDACTED] de [REDACTED] \$ comparativement au coût moyen pondéré de l'ensemble des analogues de la GnRH.

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).

Les résultats de l'analyse de minimisation des coûts portant sur la comparaison avec l'ensemble des analogues de la GnRH ne sont toujours pas retenus, car les antagonistes sont utilisés différemment et présentent un profil d'innocuité favorable. Pour les raisons mentionnées à la section sur la valeur thérapeutique, restreindre l'usage de la triptoréline aux femmes qui ne sont pas atteintes de polykystose ovarienne n'est pas une option retenue.

Les conclusions, émises lors de l'évaluation antérieure, de l'analyse de minimisation des coûts comparant la triptoréline aux agonistes demeurent valables. Ainsi, selon les données de facturation de la RAMQ du 1^{er} août 2011 au 31 juillet 2012, la triptoréline présente un coût par cycle supérieur de 200 \$ par rapport au coût moyen pondéré des autres agonistes de la GnRH utilisés chez la femme lors d'une activité de procréation assistée.

Compte tenu que le profil d'effets indésirables des agonistes de la GnRH, dont la triptoréline, est moins favorable que celui des antagonistes, une analyse coût-conséquences entre la triptoréline et les antagonistes demeure pertinente et a été réalisée par l'INESSS. La revue des coûts et des conséquences permet de faire les constats suivants pour la comparaison de la triptoréline avec les antagonistes de la GnRH :

- L'équivalence d'efficacité en ce qui a trait au pourcentage de grossesses et de naissances entre la triptoréline et les antagonistes de la GnRH est reconnue (European and Middle East Orgalutran Study Group, Kolibianakis).
- Le coût de la triptoréline pour un cycle de traitement (325 \$) est inférieur au coût moyen pondéré des antagonistes administrés pendant 6 jours (555 \$), estimé à l'aide des statistiques de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} août 2011 au 31 juillet 2012.
- Un usage additionnel de FSH de 300 UI par cycle (coût moyen pondéré = 236 \$) a été considéré par l'INESSS dans le coût de traitement avec des agonistes de la GnRH. Ainsi, le coût d'un cycle est plus élevé avec le protocole utilisant la triptoréline (6 \$) qu'avec le protocole utilisant le cétrorélix ou le ganirélix.
- Le profil d'effets indésirables est en faveur des antagonistes de la GnRH au regard du risque de développer un syndrome d'hyperstimulation ovarienne, ce qui permet d'éviter les coûts d'hospitalisation liés à cette condition.

En somme, le coût d'un traitement avec la triptoréline est plus élevé que celui estimé avec les agonistes de la GnRH pour une efficacité semblable en ce qui a trait aux grossesses. Comparativement aux antagonistes de la GnRH, la triptoréline a un coût de traitement par cycle légèrement plus élevé pour une efficacité semblable, combiné à un profil d'effets indésirables moins favorable. En conséquence, l'INESSS est d'avis que Decapeptyl^{MC} ne satisfait 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)

La triptoréline, offerte en seringue préremplie, offre certains avantages, dont une facilité d'usage, une réduction du risque d'erreurs comparativement à d'autres analogues de la GnRH ainsi qu'une réduction du temps de counseling dans les cliniques d'infertilité. Toutefois, l'INESSS juge que ces éléments ont un poids insuffisant pour justifier le coût plus élevé du traitement avec la triptoréline comparativement aux autres options disponibles.

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).

RECOMMANDATION

La recommandation de l'INESSS tient compte principalement des éléments suivants :

- L'usage de la triptoréline lors d'un protocole de stimulation ovarienne permet l'obtention de grossesses à la suite d'une fécondation *in vitro*, de façon semblable aux autres agonistes de la GnRH. Cependant, son coût de traitement est plus élevé.
- La triptoréline a une efficacité semblable à celles des antagonistes de la GnRH pour la stimulation ovarienne. Elle mène à des grossesses et des naissances, mais nécessite une durée plus longue d'administration et est associée à un risque plus élevé de syndrome d'hyperstimulation ovarienne. L'usage additionnel de FSH entraîne un coût de traitement par cycle avec la triptoréline plus élevé que celui des antagonistes.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire Decapeptyl^{MC} sur les listes de médicaments.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Al-Inany H, Aboulghar M.** GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2002;17(4):874-85.
- **Al-Inany HG, Youssef MA, Aboulghar M, et coll.** Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (5):CD001750. doi: 10.1002/14651858.CD001750.pub3. Review.
- **Canadian Fertility & Andrology Society.** Ovarian hyperstimulation syndrome: diagnosis, prevention and manager. 2013 [En ligne. Page consultée le 25 avril 2013]: http://www.cfas.ca/index.php?option=com_content&view=article&id=684&Itemid=524
- **European and Middle East Orgalutran Study Group.** Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16(4):644-51.
- **Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis BC, et coll.** Among patients treated for IVF with gonadotrophins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):651-71.
- **Wong JM, Forrest KA, Snabes MC, et coll.** Efficacy of nafarelin in assisted reproductive technologies: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2001;7(1):92-101.

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).