

DIVIGEL^{MC} – Symptômes vasomoteurs associés à la ménopause

OCTOBRE 2013

Marque de commerce : Divigel

Dénomination commune : Estradiol-17 β

Fabricant : Ferring

Forme : Gel Topique

Teneur : 0,1 % (0,5 g et 1 g)

Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Divigel^{MC} est un gel topique d'estradiol, formulé à une concentration de 0,1 %, et offert en sachets à dose unique de 0,25 g, 0,5 g et 1 g correspondant à 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg d'estradiol, respectivement. Il est indiqué « pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante qui sont associés à la ménopause ». Un autre gel d'estradiol, Estroge^{MC}, est inscrit sur les listes de médicaments à la section des médicaments d'exception. Sa concentration (0,06 %) ainsi que sa présentation (flacon doseur) diffèrent de celles de Divigel^{MC}. De plus, Estroge^{MC} permet l'administration de doses distinctes d'estradiol (une pression du flacon doseur correspond à 1,25 g de gel qui contient 0,75 mg d'estradiol). Outre ce gel, plusieurs timbres cutanés d'estradiol sont inscrits à la section des médicaments d'exception (Climara^{MC}, Estraderm^{MC}, Estradot^{MC}, Oesclim^{MC} et version générique). 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 Divigel^{MC} sur les listes de médicaments.

BREF HISTORIQUE

Juin 2013 Avis de refus

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Lors de la première évaluation, la valeur thérapeutique de Divigel^{MC} a été reconnue pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante qui sont associés à la ménopause lorsqu'une dose unique quotidienne de 0,5 g ou de 1 g est utilisée. Cela est basé sur les données provenant de l'étude d'Hedrick (2009) qui démontrent que des réductions de la fréquence et de l'intensité des symptômes vasomoteurs sont présentes aux semaines 4 et 12, pour chacune de ces doses, comparativement au placebo. De plus, leur utilisation mène à des concentrations sériques moyennes d'estradiol semblables à celles mesurées avec d'autres formulations d'estrogènes transdermiques inscrites sur les listes de médicaments, selon les renseignements tirés des différentes monographies de produit.

Dans les présents travaux, un argumentaire soumis par le fabricant s'ajoute à l'évaluation de la valeur thérapeutique des doses de 0,5 g et 1 g. De plus, dans l'éventualité d'un refus d'inscription pour la même indication reconnue que les autres formulations d'estrogènes transdermiques, le fabricant demande que ces teneurs soient remboursées [REDACTED]


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'argumentaire est basé principalement sur une comparaison indirecte des résultats d'efficacité de Divigel^{MC} avec ceux d'Estroge^{MC}. Ainsi, les résultats de l'étude d'Hedrick sont comparés à ceux d'une étude de phase III, à répartition aléatoire et à double insu (Archer 2012) comparant l'efficacité de deux doses d'Estroge^{MC} (1,25 g et 2,5 g) à celle d'un placebo. Les résultats indiquent que :

- La réduction de la fréquence quotidienne moyenne des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante obtenue avec la dose de 0,5 g de Divigel^{MC} s'apparente à celle rapportée avec 1,25 g d'Estroge^{MC} (-6,17 contre -5,91 à la semaine 4 et -7,48 contre -7,55 à la semaine 12).
- Les résultats obtenus avec 1 g de Divigel^{MC} se rapprochent de ceux obtenus avec 2,5 g d'Estroge^{MC} (-7,63 contre -6,24 à la semaine 4 et -8,92 contre -8,56 à la semaine 12).
- Les réductions moyennes de l'intensité des symptômes vasomoteurs corroborent les résultats obtenus avec la fréquence pour les mêmes comparaisons de doses.

L'argumentaire positionne les doses de 0,5 g et de 1 g de Divigel^{MC} comme ayant une efficacité semblable aux doses de 1,25 g et de 2,5 g d'Estroge^{MC}, respectivement. Cela diffère de la conclusion antérieure de l'INESSS, basée sur la comparaison des concentrations moyennes sériques qui indiquait plutôt que les doses de 1 g de Divigel^{MC} et de 1,25 g d'Estroge^{MC} sont comparables.

Les conclusions de la comparaison indirecte ne sont pas retenues par l'INESSS, car elles sont associées à plusieurs incertitudes, compte tenu des différences notables quant aux devis et aux caractéristiques de base des populations des études utilisées. En effet, les participantes de l'étude d'Hedrick sont plus âgées, en moyenne, que celles de l'étude d'Archer (54,6 ans contre 51 ans). Les proportions des types de ménopause (naturelle et chirurgicale) varient aussi d'une population à l'autre (69 % et 31 %, respectivement pour l'étude d'Hedrick (2010) et 77 % et 23 %, respectivement pour l'étude d'Archer). En outre, des incertitudes existent quant à la comparabilité du nombre d'années depuis les dernières menstruations en raison de l'absence de ces informations dans la publication d'Hedrick. Finalement, la méthode de calcul utilisée pour obtenir les données d'intensité des symptômes vasomoteurs est différente d'un essai à l'autre. De fait, l'étude d'Hedrick n'attribue aucun point aux symptômes de faible intensité alors que celle d'Archer en attribue un. Ainsi, l'appréciation de l'efficacité relative des deux gels d'estradiol s'avère hasardeuse.



En conclusion, l'opinion de l'INESSS à l'égard de la valeur thérapeutique des doses de 0,5 g et de 1 g de Divigel^{MC} est toujours favorable. Toutefois, aucune étude ne compare, avec une méthodologie adéquate, l'efficacité de Divigel^{MC} à des comparateurs actifs utilisés par voie transdermique inscrits sur les listes de médicaments. Étant donné les limites associées à la comparaison indirecte des résultats des études d'Archer et d'Hedrick, l'approche comparant les concentrations sériques moyennes obtenues à l'état d'équilibre des différents produits et teneurs est privilégiée dans ce cas. Il en découle que les constats émis lors de la dernière évaluation demeurent.

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).

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

Le coût de traitement mensuel avec Divigel^{MC}, à une dose quotidienne de 0,5 g, est [REDACTÉ] de [REDACTÉ] et celui associé à 1 g de Divigel^{MC} est de [REDACTÉ], lorsque le coût des services professionnels du pharmacien est considéré. Le coût de traitement avec Estroge^{MC} varie, selon la dose quotidienne, de 14 \$ (1,25 g) à 29 \$ (2,5 g). Enfin, celui des timbres cutanés de 25 mcg/24 h, 37,5 mcg/24 h et 50 mcg/24 h est évalué à 30 \$, 31 \$ et 24 \$, respectivement.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts comparant 0,5 g de Divigel^{MC} à 1,25 g d'Estroge^{MC} et 1 g de Divigel^{MC} à 2,5 g d'Estroge^{MC} a été effectuée par le fabricant. Elle repose sur l'hypothèse que l'efficacité et l'innocuité d'une dose unique quotidienne de 0,5 g de Divigel^{MC} et de 1,25 g d'Estroge^{MC} ainsi qu'une dose unique quotidienne de 1 g de Divigel^{MC} et de 2,5 g d'Estroge^{MC} sont similaires. Étant donné que l'INESSS ne retient pas les conclusions de la comparaison indirecte supportant cette hypothèse, il en va de même pour les constats découlant de l'analyse de minimisation des coûts.

Dans ce cas, l'INESSS privilégie les concentrations sériques moyennes d'estradiol, obtenues à l'état d'équilibre, pour émettre des hypothèses sur la comparabilité des différents produits et dosages. Les équivalences retenues lors de la première évaluation et l'analyse de minimisation des coûts préconisée par l'INESSS figurent dans le tableau ci-dessous.

Analyse de minimisation des coûts comparant Divigel^{MC} aux différentes thérapies transdermiques d'estradiol utilisées pour le traitement des symptômes vasomoteurs d'intensité modérée à importante associés à la ménopause (INESSS)

Produit	Coût mensuel ^a
DOSAGE APPROXIMATIVEMENT ÉQUIVALENT (SELON LA CONCENTRATION SÉRIQUE MOYENNE)	
Divigel ^{MC} 0,5 g une fois par jour	[REDACTÉ]
Timbres cutanés 25 mcg/24 h	30 \$
DOSAGE APPROXIMATIVEMENT ÉQUIVALENT (SELON LA CONCENTRATION SÉRIQUE MOYENNE)	
Divigel ^{MC} 1 g une fois par jour	[REDACTÉ]
Estroge ^{MC} 1,25 g une fois par jour	14 \$
Timbres cutanés 37,5 mcg/24 h	31 \$
Timbres cutanés 50 mcg/24 h (version générique)	24 \$
Coût pondéré des trois produits précédents^b	20 \$

a Estimation qui inclut un coût moyen des services professionnels du pharmacien de 8,35 \$

b Les parts de marché sont estimées à partir des statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1^{er} décembre 2011 et le 30 novembre 2012.

Selon les statistiques de facturation de la RAMQ entre le 1^{er} décembre 2011 et le 30 novembre 2012, le coût moyen pondéré des trois options jugées semblables à 1 g de Divigel^{MC} est de [REDACTÉ] mensuellement. Il s'avère donc inférieur au coût de traitement avec Divigel^{MC}, qui est maintenant de [REDACTÉ]. De plus, son coût correspond à plus du double de celui d'Estroge^{MC}. Selon l'INESSS, ce traitement constitue le principal comparateur de Divigel^{MC}, puisque ces deux produits sont de même forme pharmaceutique et qu'ils s'administrent une fois par jour. Ainsi, Divigel^{MC} en sachet de 1 g ne constitue pas une option efficiente.

La concentration sérique moyenne d'estradiol résultant de l'application de 0,5 g de Divigel^{MC} est du même ordre de grandeur que celle des timbres de 25 mcg/24 h pour un coût de traitement moins élevé. Par contre, dans le cas où le soulagement des symptômes nécessiterait l'usage

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).

de plus d'un sachet de 0,5 g de Divigel^{MC}, le coût de traitement augmenterait à un niveau jugé trop élevé.

En définitive, l'INESSS estime que l'usage de Divigel^{MC}, dans son ensemble, 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)

Outre les considérations et les éléments d'information déjà présentés, aucun autre point n'a été retenu.

RECOMMANDATION

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

- La valeur thérapeutique des doses de 0,5 g et de 1 g est reconnue.
- Étant donné les limites associées à la comparaison indirecte des études d'Archer et d'Hedrick, l'approche comparant les concentrations sériques moyennes obtenues à l'état d'équilibre des différents produits et teneurs est privilégiée dans ce cas.
- Divigel^{MC} à la dose de 1 g se compare à la posologie de 1,25 g par jour d'Estroge^{MC} ainsi qu'aux timbres cutanés d'estradiol de 50 mcg/24 h et de 37,5 mcg/24 h. Le coût de traitement avec 1 g de Divigel^{MC} est plus élevé que le coût moyen pondéré de ces options et correspond à plus du double de celui d'Estroge^{MC}, son principal comparateur.
- La concentration sérique moyenne de 0,5 g de Divigel^{MC} est semblable à celle des timbres de 25 mcg/24 h, pour un coût de traitement moins élevé. Toutefois, dans le cas où le soulagement des symptômes nécessiterait l'usage de plus d'un sachet de 0,5 g de Divigel^{MC}, le coût de traitement augmenterait à un niveau jugé trop élevé.

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

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Archer DF, Pickar JH, MacAllister DC, et coll.** Transdermal estradiol gel for the treatment of symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2012;19(6):622-9.
- **Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, et coll.** Transdermal estradiol gel 0.1% for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(1):132-40.
- **Hedrick RE, Ackerman RT, Koltun WD, et coll.** Estradiol gel 0.1% relieves vasomotor symptoms independent of age, ovarian status, or uterine status. *Menopause* 2010;17(6):1167-73.

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).