

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

# Ospémifène (Osphena)

**Indication** : Chez la femme ménopausée dans le traitement de la dyspareunie ou de la sécheresse vaginale modérées à graves, des symptômes de l'atrophie vulvovaginale, une composante du syndrome génito-urinaire de la ménopause.

**Promoteur** : Duchesnay

**Recommandation finale** : Rembourser sous réserve de conditions.

ISSN : 2563-6596

**Avis de non-responsabilité :** L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez un patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage :** À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS.

**L'ACMTS :** L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement :** L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Osphena?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Osphena dans le traitement de la dyspareunie ou de la sécheresse vaginale modérées à graves, des symptômes de l'atrophie vulvovaginale (AVV), une composante du syndrome génito-urinaire de la ménopause, chez la femme ménopausée, sous réserve de certaines conditions.

### Quelles sont les patientes admissibles?

Osphena ne devrait être remboursé que chez les patientes qui présentent les mêmes caractéristiques que celles qui sont admissibles aux produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics dans le traitement de l'AVV postménopausique.

### Quelles sont les conditions de remboursement?

Osphena ne devrait être remboursé que s'il n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres traitements d'estrogène et si son coût ne dépasse pas celui du produit d'estrogénothérapie vaginale le moins cher actuellement remboursé dans le traitement de l'AVV postménopausique.

### Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes de cinq essais cliniques montrent qu'Osphena atténue la dyspareunie (rapports sexuels douloureux) et la sécheresse vaginale, restaure les tissus vaginaux et améliore le pH vaginal davantage que le placebo.
- Osphena offre une option aux patientes qui préfèrent un traitement oral à un traitement vaginal local.
- On ne dispose pas de données probantes selon lesquelles Osphena est plus efficace que les autres traitements remboursés utilisés pour traiter l'AVV postménopausique.
- Osphena coulera aux régimes d'assurance médicaments publics un montant additionnel de 4 294 925 \$ sur trois ans.

## Autres renseignements

### Que sont la dyspareunie et la sécheresse vaginale?

La dyspareunie (rapports sexuels douloureux) et la sécheresse vaginale sont des symptômes de l'AVV, qui désigne l'amincissement de la paroi vaginale en raison d'une diminution d'estrogène après la ménopause. Environ 34 % des personnes ménopausées vivent avec une dyspareunie ou une sécheresse vaginale associées à l'AVV.

### Besoins non comblés en contexte de dyspareunie et de sécheresse vaginale

Les estrogénothérapies vaginales actuellement offertes sont habituellement efficaces pour soulager les symptômes chez la plupart des patientes. Les patientes ayant des problèmes de mobilité pourraient trouver les traitements vaginaux locaux difficiles à utiliser. Certaines patientes pourraient aussi trouver ces traitements très douloureux à l'utilisation.

### Combien coûte Osphena?

Le traitement par Osphena devrait coûter environ 567 \$ par patiente par année.

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'ospémifène chez la femme ménopausée dans le traitement de la dyspareunie ou de la sécheresse vaginale modérées à graves, des symptômes de l'atrophie vulvovaginale (AVV), une composante du syndrome génito-urinaire de la ménopause, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

## Justification

Les données probantes de cinq essais cliniques randomisés (ECR) menés à double insu montrent que le traitement par l'ospémifène procure un bénéfice clinique aux patientes atteintes de dyspareunie ou de sécheresse vaginale modérées ou graves (symptômes de l'AVV) comparativement au placebo. Les études 310, 821 et 231 montrent que, comparativement au placebo, un traitement de 12 semaines par l'ospémifène est associé à des améliorations statistiquement significatives des éléments suivants : la gravité de la dyspareunie, les pourcentages de cellules vaginales superficielles et parabasales, et le pH vaginal. Les études 310 et 231 montrent aussi que l'ospémifène procure des améliorations statistiquement significatives de la gravité de la sécheresse vaginale comparativement au placebo. Les études 718 et 310X fournissent des données probantes sur l'innocuité de l'ospémifène jusqu'à 52 semaines de traitement. La fiabilité de données probantes indirectes provenant de deux méta-analyses en réseau (MR) est incertaine en raison de leur hétérogénéité et de leur manque de précision, entre autres limites. Les MR n'appuient pas de bénéfice clinique additionnel de l'ospémifène comparativement à d'autres traitements visant les symptômes de l'AVV. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS indique que les estrogénothérapies vaginales actuellement offertes sont habituellement efficaces pour soulager les symptômes de la plupart des patientes. Les patientes décrivent aussi des expériences et une tolérabilité variables des différents traitements et, par conséquent, souhaitent avoir des choix thérapeutiques additionnels. L'ospémifène pourrait être une option pour les patientes qui préfèrent les produits oraux aux traitements vaginaux locaux puisque ces derniers peuvent être difficiles à s'administrer, particulièrement pour les patientes ayant des problèmes de mobilité ou une douleur importante.

D'après le prix soumis par le promoteur pour l'ospémifène et les prix courants accessibles au public pour tous les autres coûts des médicaments, l'ospémifène est plus coûteux et moins efficace que les estrogénothérapies locales. En raison d'incertitudes associées aux hypothèses d'efficacité clinique comparative, l'ospémifène ne devrait pas être plus coûteux que l'estrogénothérapie locale la moins coûteuse destinée aux patientes atteintes de dyspareunie ou de sécheresse vaginale modérées ou graves.

**Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification**

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
<b>Amorce du traitement</b>		
1. Le remboursement se fait selon les mêmes modalités que les produits d'estrogénothérapie vaginale actuellement remboursés dans le traitement de l'AVV.	Par souci de cohérence avec les modalités de remboursement des comparateurs des régimes, et pour éliminer toute différence présente. Aucune donnée probante examinée n'appuie de bénéfice clinique de l'ospémifène comparativement aux autres traitements visant les symptômes de l'AVV postménopausique. Au moment de l'examen, les estrogénothérapies vaginales sont les comparateurs pertinents de l'ospémifène.	—
<b>Prescription</b>		
2. L'ospémifène n'est pas utilisé en combinaison avec d'autres produits d'estrogène ou agonistes ou antagonistes des estrogènes (conformément à la monographie).	Aucune donnée probante examinée ne porte sur le traitement combiné à une estrogénothérapie locale ou orale.	—
<b>Prix</b>		
3. Le prix de l'ospémifène est négocié de sorte que le cout du traitement n'excède pas celui de l'estrogénothérapie locale la moins couteuse remboursée par le régime d'assurance médicaments dans le traitement de la dyspareunie ou de la sécheresse vaginale, qui sont des symptômes de l'AVV, une composante du syndrome génito-urinaire de la ménopause.	Aucune donnée probante examinée n'appuie de bénéfice clinique de l'ospémifène comparativement aux autres estrogénothérapies locales offertes utilisées dans le traitement des symptômes de l'AVV, une composante du syndrome génito-urinaire de la ménopause. Il n'y a pas suffisamment de données probantes pour justifier un prix plus élevé pour l'ospémifène que pour l'estrogénothérapie locale la moins chère remboursée dans le traitement de l'AVV.	—

AVV = atrophie vulvovaginale

## Points de discussion

- Certaines patientes qui sont admissibles aux estrogénothérapies vaginales peuvent hésiter à utiliser ces traitements en raison de contreindications visant certaines populations de patientes et de mises en garde importantes fondées sur des données probantes concernant les estrogénothérapies substitutives à action générale. Cependant, l'ospémifène fait l'objet de ses propres mises en garde importantes concernant le cancer de l'endomètre, l'accident vasculaire cérébral (AVC) et la thrombose veineuse

profonde, et de contraindications, notamment la néoplasie à récepteurs d'estrogènes et la thromboembolie artérielle.

- Le clinicien expert indique que les symptômes vasomoteurs sont courants chez les femmes ménopausées, et on s'attend à ce que de nombreuses femmes en ménopause aient besoin d'un traitement à la fois pour les symptômes de l'AVV et vasomoteurs. La monographie de l'ospémifène stipule que ce dernier ne doit pas être utilisé en association avec des estrogènes ni des agonistes ou des antagonistes de récepteurs d'estrogènes. Puisque l'ospémifène peut faire augmenter le risque de symptômes vasomoteurs, ces derniers devraient être traités au moyen de produits sans estrogène et de modifications au mode de vie.

## Contexte

L'ospémifène est approuvé par Santé Canada dans le traitement de la dyspareunie ou de la sécheresse vaginale modérées ou graves, qui sont des symptômes de l'AVV, une composante du syndrome génito-urinaire de la ménopause, chez la femme ménopausée. L'ospémifène est un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes. Il est offert en comprimé à administration orale, et la posologie recommandée dans la monographie est de 60 mg une fois par jour avec de la nourriture.

## Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- une revue systématique qui comprend cinq ECR de phase III menés à double insu et contrôlés par placebo auprès de personnes ménopausées atteintes d'AVV;
- l'examen d'une MR soumise par le promoteur et d'une MR publiée;
- l'examen d'une étude de prolongation sur l'innocuité à long terme (PILT) de phase III menée en mode ouvert auprès de personnes ménopausées sans utérus atteintes d'AVV;
- les observations de patientes recueillies par un groupe de patientes : la Women's Health Coalition of Alberta (WHC);
- un résumé préparé par l'ACMTS des expériences de patientes relativement à la ménopause en ce qui concerne la libido, la sécheresse vaginale, la dyspareunie et les problèmes urinaires qui ont été obtenues à partir du site Web Healthtalk.org, un organisme à but non lucratif du Royaume-Uni;
- les commentaires des régimes d'assurance médicaments publics participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires d'un clinicien spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'AVV postménopausique;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

## Points de vue des parties prenantes

L'information présentée dans cette section résume les commentaires fournis par le groupe de défense des intérêts des patients qui a répondu à la demande de rétroaction de l'ACMTS, et par le clinicien expert consulté aux fins de l'examen.

### Observations de patients

Un groupe de patientes, la WHC, a fourni des commentaires. La WHC défend les intérêts des personnes de tous âges, et fait de la sensibilisation et de l'éducation sur la santé urogynécologique et reproductive. L'organisme remarque le manque de connaissance et de compréhension de la santé urogynécologique, les options thérapeutiques limitées pour traiter les affections périménopausiques et postménopausiques (p. ex., l'AVV postménopausique), et l'iniquité potentielle dans l'accès aux traitements souhaités s'ils ne sont pas remboursés par les régimes d'assurance médicaments publics. La WHC souligne que les répercussions cliniques et psychologiques des affections liées à la ménopause non traitées sont souvent négligées et rejetées. Elle affirme aussi s'attendre à ce qu'une option de traitement adéquate améliore l'état de santé des patientes et sensibilise potentiellement les cliniciens à l'importance du traitement des affections liées à la ménopause.

Afin de fournir de l'information additionnelle sur l'expérience vécue, les valeurs et les préférences des patientes atteintes d'AVV, des sites Web de groupes de patientes ont été consultés pour obtenir des expériences originales de patientes. Healthtalk.org est un organisme sans but lucratif qui a recueilli des centaines d'histoires de patientes atteintes de différentes affections. Les renseignements ont été recueillis, évalués et résumés par l'équipe d'examen de l'ACMTS à partir d'entrevues vidéos menées auprès de 13 Britanniques sur l'AVV qui sont accessibles sur Healthtalk.org. Les patientes interviewées disent souffrir de sécheresse vaginale, d'une baisse de libido contribuant à une diminution de l'activité sexuelle et de problèmes urinaires, parmi les complications courantes liées à l'arrivée de la ménopause. Elles décrivent aussi l'importance des relations sexuelles dans un couple et les complications importantes qui peuvent survenir au fil du temps en raison de la diminution de l'activité sexuelle découlant des symptômes de l'AVV. Durant l'entrevue, une femme a été informée du manque de connaissances sur les effets des hormonothérapies substitutives, et du fait que ces dernières ne préviennent pas nécessairement « l'amincissement de la paroi vaginale ». L'amincissement du tissu vaginal cause un inconfort important à de nombreuses patientes, et entraîne des fissures et des saignements vaginaux. Les patientes parlent aussi de leur baisse d'estrogène, qui affecte le plancher pelvien, la vessie, l'utérus, le vagin et l'intestin, et qui entraîne des problèmes urinaires et intestinaux. Des patientes s'expriment aussi sur leurs problèmes d'incontinence; de nombreuses autres patientes affirment subir des répercussions négatives sur leur qualité de vie.

### Observations de cliniciens

#### Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Les observations suivantes sont fournies par un clinicien expert ayant une expertise dans le diagnostic et la prise en charge de l'AVV chez les personnes ménopausées.

Les personnes atteintes d'AVV présentent habituellement une sécheresse vaginale, un prurit, des brûlures ou de la douleur, et une dyspareunie, et l'objectif du traitement est de soulager ces symptômes. Selon l'expérience du clinicien expert, les traitements actuellement offerts

parviennent à soulager les symptômes de l'AVV dans la majorité des cas. Puisque la plupart des traitements sont administrés par voie intravaginale, le comprimé oral d'ospémifène offre une voie d'administration différente; cependant, certaines patientes préfèrent un traitement local à un traitement à action générale en raison de l'hésitation à utiliser des traitements hormonaux.

Malgré l'utilité des hydratants ou des lubrifiants vaginaux, les femmes atteintes d'AVV obtiendront généralement un soulagement symptomatique plus efficace avec l'estrogénothérapie vaginale. Récemment, des options thérapeutiques additionnelles ont fait leur apparition dans le traitement du syndrome génito-urinaire de la ménopause, comme la prastérone intravaginale et l'ospémifène à administration orale (un modulateur sélectif des récepteurs des estrogènes), ce qui s'éloigne des stratégies de prise en charge classiques à base d'estrogène et qui élargit substantiellement la gamme d'options offertes aux femmes atteintes d'AVV. Les bouffées de chaleur sont le principal effet indésirable de l'ospémifène et pourraient être un obstacle important à son utilisation à grande échelle chez les femmes présentant des symptômes postménopausiques. En tenant compte de cet élément et d'autres facteurs également, le clinicien expert estime qu'il est peu probable que l'ospémifène devienne le traitement de première intention.

La majorité des patientes atteintes du syndrome génito-urinaire de la ménopause tireraient profit d'un agent thérapeutique ayant des propriétés agonistes des récepteurs des estrogènes, comme l'ospémifène. Les patientes ayant le plus besoin d'une intervention sont celles ayant les symptômes les plus graves, et l'ospémifène est une option qui s'ajoute aux estrogénothérapies vaginales classiques. De plus, la voie d'administration orale de l'ospémifène peut être particulièrement adaptée aux femmes qui ne sont pas en mesure de s'administrer un médicament vaginal, par exemple en raison d'une douleur importante ou d'une mobilité limitée.

Les femmes qui ne déclarent pas de symptômes ne recevraient généralement pas de diagnostic d'AVV dans la pratique clinique; les patientes vont généralement se manifester par la description des symptômes cliniques. À l'inverse, les patientes qui consultent pour des problèmes urogynécologiques comme la colpocèle ou l'incontinence urinaire peuvent obtenir un diagnostic d'AVV au moment de l'évaluation en fonction des antécédents et de l'inspection visuelle. Les antécédents cliniques et l'inspection visuelle de la vulve à l'examen physique seraient les méthodes habituelles d'identification des patientes atteintes d'AVV; cependant, avec la montée en popularité de la télémédecine, davantage de diagnostics seront posés en se fondant sur les antécédents cliniques seulement, ce qui peut aussi être considéré comme une approche raisonnable.

Aucun sous-groupe de patientes pour qui le traitement par l'ospémifène serait moins approprié n'a été ciblé, outre les patientes présentant des contre-indications à l'ospémifène.

Dans la pratique clinique, l'amélioration subjective des symptômes déclarée par les patientes est le critère d'évaluation principal utilisé pour déterminer la réponse au traitement. L'amélioration des symptômes est le plus souvent en corrélation avec l'inspection visuelle lors de l'examen, bien que les symptômes subjectifs soient cliniquement plus significatifs que l'apparence. De plus, toute amélioration des symptômes vulvovaginaux serait considérée comme une réponse cliniquement importante selon le clinicien expert, qui mentionne que cette amélioration peut inclure une diminution de la sensation de sécheresse vaginale, des brûlures ou de la douleur vaginales, de la fréquence des infections urinaires, des urgences

urinaires ou des irritations de la vessie, et de la sècheresse et de la douleur durant les rapports sexuels. Aucun examen histologique n'est généralement effectué ni requis.

Il n'y a pas de calendrier strict quant au moment où la réponse au traitement doit être évaluée. Il serait raisonnable d'évaluer la réponse au traitement environ de 3 à 6 mois après l'amorce du traitement, de nouveau après de 6 à 12 mois, puis annuellement par la suite.

Concernant l'arrêt du traitement, la patiente peut choisir de le faire, bien que les symptômes puissent ressurgir après quelque temps. L'évaluation des risques et des bienfaits est subjective puisque, en fin de compte, l'objectif du traitement est d'améliorer la qualité de vie.

L'ospémifène serait probablement prescrit dans un centre de soins ambulatoires externe par un médecin de famille ou un gynécologue, et les patientes s'administreraient le médicament à la maison. Le syndrome génito-urinaire de la ménopause est très courant; par conséquent, la plupart des cliniciens ayant de l'expérience dans le traitement des problèmes de santé féminins seraient aptes à prescrire ce traitement pharmacologique.

### Groupes de cliniciens

Aucun groupe de cliniciens n'a transmis de commentaires dans le cadre de l'examen d'ospémifène.

## Observations des régimes d'assurance médicaments

**Tableau 2 : Réponses aux questions des régimes d'assurance publics**

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Poursuite du traitement ou renouvellement du remboursement</b>	
Dans les études à long terme, comparativement au placebo, il n'y a pas d'EI liés à l'estrogène ou cliniquement importants touchant le tissu mammaire ou de l'endomètre chez les patientes traitées par l'ospémifène pendant 52 semaines; cependant, la monographie indique qu'Osphena est un médicament qui agit comme un estrogène dans la paroi de l'utérus et qu'il pourrait faire augmenter les risques de cancer de l'endomètre. Devrait-on envisager la surveillance de certains paramètres (p. ex., prélèvement de l'endomètre en cas de métrorragie ou de microrragie)?	Le clinicien expert indique qu'un prélèvement de l'endomètre, le plus souvent par biopsie, est généralement requis chez les patientes présentant des saignements postménopausiques, et serait particulièrement important chez les patientes qui prennent des médicaments ayant des effets agonistes sur l'utérus, comme un estrogène, le tamoxifène ou l'ospémifène.  Le CCEM et le clinicien expert estiment qu'une biopsie de l'endomètre serait pratiquée en cas de saignements, mais ne s'attendent pas à ce qu'elle fasse partie intégrante des soins lors de la prescription de ce produit.
<b>Cessation du traitement</b>	
Il faut examiner les critères de cessation du traitement en cas d'AVC thromboembolique ou hémorragique.	Le CCEM a tenu compte de cet enjeu dans ses délibérations, mais est d'avis que la cessation du traitement en raison d'un AVC thromboembolique ou hémorragique serait une décision clinique, ce qui est conforme à la monographie.

Questions de mise en œuvre	Réponse
<b>Prescription du traitement</b>	
<p>A-t-on envisagé l'utilisation concomitante d'autres médicaments dans le traitement des bouffées de chaleur découlant de l'utilisation d'Osphena?</p> <p>Conformément à la monographie, Osphena ne doit pas être utilisé en association avec des estrogènes ni avec des agonistes ou des antagonistes des récepteurs des estrogènes. L'innocuité de l'utilisation concomitante d'Osphena avec ces types de médicaments n'a pas été étudiée.</p>	<p>Les symptômes vasomoteurs sont courants chez les femmes ménopausées, et on s'attend à ce que de nombreuses personnes aient besoin d'un traitement à la fois pour les symptômes vasomoteurs et vulvovaginaux. Puisque l'ospémifène ne doit pas être utilisé avec d'autres estrogènes ni avec des agonistes ou antagonistes des estrogènes, son utilisation est limitée chez les personnes ayant des symptômes vasomoteurs concomitants; l'aggravation des symptômes vasomoteurs découlant de l'utilisation de l'ospémifène complique davantage la situation. L'ospémifène peut être utilisé chez les personnes qui prennent des traitements sans estrogène pour le soulagement des symptômes vasomoteurs, notamment des antidépresseurs, des gabapentinoïdes, de la clonidine et de l'oxybutynine, ou qui suivent des stratégies de modification du mode de vie.</p> <p>Le CCEM n'a pas d'autres commentaires à ajouter.</p>
<b>Généralisabilité</b>	
<p>Le syndrome génito-urinaire de la ménopause décrit divers signes et symptômes ménopausiques associés à des changements physiques de la vulve, du vagin et des voies urinaires inférieures. Il comprend non seulement des symptômes génitaux (sècheresse, brûlures et irritation) et sexuels (absence de lubrification, inconfort ou douleur, et dysfonction), mais aussi des symptômes urinaires (urgence mictionnelle, dysurie et infections urinaires récurrentes). A-t-on envisagé d'utiliser Osphena pour les symptômes non vaginaux puisqu'il s'agit d'un médicament à action générale contrairement aux produits à administration locale comme Vagifem et Premarin?</p>	<p>Le clinicien expert indique que l'ospémifène est utilisé pour traiter les symptômes génito-urinaires de la ménopause comme il est décrit plus haut, et qu'il n'est pas utilisé pour traiter les symptômes généraux de la ménopause, comme les symptômes vasomoteurs. De plus, l'utilisation de l'ospémifène est associée à une augmentation des symptômes vasomoteurs de la ménopause.</p> <p>Le CCEM n'a pas d'autres commentaires à ajouter.</p>
<b>Aspects systémique et économique</b>	
<p>Le promoteur s'attend à ce qu'Osphena déplace principalement la part de marché occupée par Vagifem. Cependant, Vagifem n'est pas remboursé en Colombie-Britannique ni par ACC.</p>	<p>Le CCEM a tenu compte de cet élément dans ses délibérations.</p>
<p>On pourrait prendre en considération le coût du traitement des bouffées de chaleur et des infections urinaires découlant du traitement par Osphena.</p>	<p>Le CCEM a tenu compte de cet élément et reconnaît que le soulagement des bouffées de chaleur ou des infections urinaires pourrait entraîner le changement ou l'arrêt du traitement.</p>
<p>Des prix négociés confidentiels pourraient s'appliquer pour Vagifem, Premarin et Estring.</p> <p>S'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour montrer la supériorité d'Osphena par rapport aux comparateurs, il faudrait envisager une condition relative au prix selon laquelle le coût d'Osphena pour les régimes d'assurance médicaments ne doit pas excéder celui du produit d'estrogène vaginal le moins cher.</p>	<p>Le CCEM a tenu compte de cet élément dans ses délibérations.</p>

ACC = Anciens Combattants Canada; AVC = accident vasculaire cérébral; CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; EI = événement indésirable

## Données probantes cliniques

### Études pivots et études de protocole acceptable

#### Description des études

La revue systématique comprend un total de cinq ECR de phase III, menés à double insu et contrôlés par placebo qui évaluent l'ospémifène à 60 mg : les études 310 (N = 544, excluant le groupe de traitement recevant 30 mg d'ospémifène), 821 (N = 919), 231 (N = 631), 718 (N = 426) et 310X (N = 118, qui proviennent de l'étude 310). Les études 310, 821 et 231 visent à évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ospémifène à 60 mg pendant 12 semaines, l'étude 718 vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité à long terme de l'ospémifène à 60 mg pendant 52 semaines, et l'étude 310X est une étude de PILT de l'étude 310 qui n'évalue que les résultats associés à l'innocuité. Les essais ont été menés entre 2006 et 2009 (études 310, 821 et 718), sauf l'étude 231, qui a été menée entre 2016 et 2017. Principalement, les patientes de ces études proviennent des États-Unis; elles ne comprennent aucune patiente du Canada. Toutes les études admettent des personnes ménopausées âgées de 40 à 80 ans ayant au maximum 5 % de cellules superficielles à l'indice de maturation du frottis vaginal, et un pH vaginal de plus de 5,0. De plus, les études 310, 821 et 231 incluent des patientes ayant déclaré au moins un symptôme modéré ou grave de l'AVV qui est considéré comme étant le plus incommode. Les études 310, 821, 231 et 718 incluent les critères d'évaluation principaux suivants évalués à la semaine 12 : les pourcentages de cellules vaginales superficielles et parabasales sur un frottis vaginal et le pH vaginal. Les études 310, 821 et 231 incluent aussi la gravité du symptôme le plus incommode (SPI) de l'AVV dans leurs critères d'évaluation principaux. Les critères d'évaluation secondaires évalués dans les études de 12 semaines sont les symptômes urinaires au moyen du formulaire court sur la détresse urinaire (UDI-6) et la fonction sexuelle (seulement dans les études 821 et 231) au moyen de l'indice de fonction sexuelle féminine (FSFI). La qualité de vie liée à la santé, les résultats liés à la santé mentale, la densité minérale osseuse et l'observance thérapeutique sont des résultats d'intérêt pour cet examen, mais n'ont pas été évalués dans les études incluses. La majorité des patientes des études 310, 821, 231 et 718 sont âgées d'au moins 55 ans et sont caucasiennes. La proportion de patientes ayant une expérience de l'hormonothérapie varie grandement entre les études (de 3 % à 61 % des patientes). Des 544 patientes de l'étude 310, 222 (41 %) déclarent que la sécheresse vaginale est leur SPI, alors qu'il s'agit de la douleur vaginale lors de rapports sexuels (dyspareunie) pour 242 patientes (44 %). Dans l'étude 821, 314 patientes (34 %) déclarent que la sécheresse vaginale est leur SPI et 605 patientes (66 %) déclarent qu'il s'agit de la dyspareunie. Dans l'étude 231, la sécheresse vaginale devait être le SPI des patientes; l'étude 718, quant à elle, n'évalue pas le SPI au départ. Les caractéristiques de départ de l'étude 310X sont limitées aux renseignements démographiques.

#### Efficacité

L'efficacité de l'ospémifène est évaluée dans quatre des cinq études incluses (toutes sauf l'étude 310X). Un résumé des principaux résultats en matière d'efficacité est présenté ci-dessous.

La variation de la gravité des symptômes de l'AVV après 12 semaines de traitement est mesurée au moyen du questionnaire sur l'AVV et évaluée dans les études 310, 821 et 231 à titre de critère d'évaluation principal. Le questionnaire sur l'AVV est une évaluation par la patiente de la gravité des symptômes de l'AVV. On demande aux patientes d'indiquer la gravité de l'épisode le plus grave au moyen d'une échelle de 4 points, dans laquelle absent,

léger, modéré ou grave correspondent respectivement aux scores 0, 1, 2 ou 3. Aucune différence minimale importante (DMI) officielle n'a été relevée dans la documentation publiée; cependant, le clinicien expert indique que toute réduction de la gravité des symptômes est considérée comme cliniquement importante puisqu'il s'agit de l'un des principaux objectifs du traitement. Chacune de ces études évalue la variation de la sécheresse vaginale chez les patientes qui indiquent qu'il s'agit de leur SPI de l'AVV. Dans l'étude 310, la variation moyenne de la gravité de la sécheresse vaginale à la semaine 12 est respectivement de  $-1,26$  (écart-type [ÉT] = 1,03) et de  $-0,84$  (ÉT = 1,00) pour les groupes recevant l'ospémifène et le placebo, ce qui indique que les patientes recevant l'ospémifène ont déclaré une plus grande réduction de la gravité des symptômes que celles recevant le placebo ( $P = 0,021$ ).

Toutes les patientes de l'étude 231 déclarent une sécheresse vaginale modérée ou grave comme SPI de l'AVV au départ. La variation moyenne de la gravité du symptôme entre le début de l'étude et la semaine 12 est de  $-1,29$  (ÉT = 1,01) pour l'ospémifène et de  $-0,91$  (ÉT = 0,96) pour le placebo ( $P < 0,0001$ ). Dans l'étude 821, la variation de la sécheresse vaginale depuis le début de l'étude est évaluée dans le sous-groupe de sécheresse (patientes indiquant que la sécheresse vaginale est leur SPI de l'AVV au départ). Contrairement aux résultats des études 310 et 231, l'étude 821 ne montre pas de différence statistiquement significative dans la réduction de la gravité de la sécheresse vaginale comparativement au placebo d'après une différence moyenne de  $-1,3$  (ÉT = 1,08) pour l'ospémifène et de  $-1,1$  (ÉT = 1,02) pour le placebo ( $P = 0,080$ ) à la semaine 12. Comme l'ospémifène n'a pas procuré d'amélioration en se fondant sur la sécheresse vaginale à titre de SPI de l'AVV, son efficacité n'a pas pu être confirmée dans le sous-groupe de sécheresse.

Les patientes pour qui la dyspareunie est le SPI de l'AVV étaient aussi admises aux études 310 et 821. Dans l'étude 310, elles représentent 142 des 544 patientes (26 %) de l'ensemble de la population en intention de traiter (ITT). Cette population a permis d'effectuer l'analyse de la variation entre le début de l'étude et la semaine 12 de la gravité de la dyspareunie à titre de SPI de l'AVV, qui fait partie du critère d'évaluation principal. Dans l'étude 310, la variation moyenne de la gravité de la dyspareunie entre le début de l'étude et la semaine 12 est de  $-1,2$  (ÉT = 1,3) dans le groupe recevant l'ospémifène et de  $-0,9$  (ÉT = 1,1) dans le groupe recevant le placebo, ce qui correspond à une réduction plus importante de la gravité avec l'ospémifène qu'avec le placebo ( $P = 0,023$ ). Dans l'étude 821, les principaux critères d'évaluation dans le sous-groupe de dyspareunie sont analysés séparément de ceux du sous-groupe de sécheresse. Dans l'étude 821, la variation moyenne de la gravité de la dyspareunie à partir du début de l'étude est de  $-1,5$  (ÉT = 1,08) dans le groupe de l'ospémifène et de  $-1,2$  (ÉT = 1,12) dans le groupe du placebo. Par conséquent, on observe une réduction plus importante de la gravité de la dyspareunie avec l'ospémifène qu'avec le placebo ( $P = 0,0001$ ).

Les mesures cytologiques incluent les pourcentages de cellules parabasales et superficielles provenant d'un frottis vaginal. La variation des pourcentages de cellules parabasales et superficielles entre le début de l'étude et la semaine 12 est un critère d'évaluation principal dans les études 310, 821, 231 et 718. Ces résultats donnent une évaluation objective des signes de l'AVV et sont considérés comme des normes dans les essais cliniques; cependant, le clinicien expert indique qu'ils ne sont pas particulièrement pertinents pour les cliniciens puisqu'ils sont rarement évalués dans la pratique clinique. Une réduction du pourcentage de cellules parabasales et une augmentation du pourcentage de cellules superficielles correspondent à une amélioration de l'AVV. Les études 310, 821 (sous-groupes de sécheresse et de dyspareunie), 231 et 718 montrent une réduction du pourcentage de cellules

parabasales et une augmentation du pourcentage de cellules superficielles à l'avantage de l'ospémifène comparativement au placebo. Ces résultats ne sont pas couramment utilisés dans la pratique clinique; par conséquent, le clinicien expert n'est pas en mesure de quantifier une amélioration d'importance clinique pour ces résultats. De plus, aucune DMI officielle n'a été repérée dans la documentation publiée.

La variation des pourcentages de cellules parabasales et superficielles entre le début de l'étude et la semaine 12 va comme suit :

- Dans l'étude 310, la variation moyenne du pourcentage de cellules parabasales est respectivement de -30,1 % (ÉT = 37,93 %) et de 3,98 % (ÉT = 35,21 %) dans les groupes de l'ospémifène et du placebo, à l'avantage de l'ospémifène ( $P < 0,001$ ). La variation moyenne du pourcentage de cellules superficielles est respectivement de 10,8 % (ÉT = 15,66 %) et de 2,18 % (ÉT = 8,39 %), à l'avantage de l'ospémifène ( $P < 0,001$ ).
- Dans l'étude 231, la variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du pourcentage de cellules parabasales est respectivement de -23,7 % (erreur type [ET] = 1,4 %) et de -1,9 % (ET = 1,4 %) dans les groupes de l'ospémifène et du placebo, à l'avantage de l'ospémifène (différence entre les groupes de traitement = -21,8 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de -25,7 % à -18,0 %;  $P < 0,0001$ ). La variation de la moyenne des MC du pourcentage de cellules superficielles est respectivement de 7,8 % (ET = 0,7) et de 0,6 % (ET = 0,7 %) dans les groupes de l'ospémifène et du placebo, à l'avantage de l'ospémifène (différence entre les groupes de traitement = 7,2 %; IC à 95 % de 5,2 % à 9,1 %;  $P < 0,0001$ ).
- Dans le sous-groupe de sècheresse de l'étude 821, la variation de la moyenne des MC du pourcentage de cellules parabasales est de -31,7 % (ET = 2,11 %) pour l'ospémifène et de -3,9 % (ET = 2,18 %) pour le placebo (différence entre les groupes de traitement = -27,8 %; IC à 95 % de -33,75 % à -21,90 %;  $P < 0,0001$ ). La variation du pourcentage de cellules superficielles est déclarée sous forme de médiane (fourchette) puisque les hypothèses de l'analyse de covariance ne se sont pas concrétisées. La variation médiane à la semaine 12 est de 7,0 % (fourchette = -4 % à 65 %) pour l'ospémifène et de 0,0 % (fourchette = -11 % à 57 %) pour le placebo, à l'avantage de l'ospémifène ( $P < 0,0001$ ).
- Dans le sous-groupe de dyspareunie de l'étude 821, la variation de la moyenne des MC du pourcentage de cellules parabasales est de -40,3 % (ET = 1,56 %) pour l'ospémifène et de -0,4 % (ET = 1,57 %) pour le placebo (différence entre les groupes de traitement = -39,9 %; IC à 95 % de -44,15 % à -35,63 %;  $P < 0,0001$ ). La variation du pourcentage de cellules superficielles est déclarée sous forme de médiane (fourchette) puisque les hypothèses de l'analyse de covariance ne se sont pas concrétisées. La variation médiane à la semaine 12 est de 7,0 % (fourchette = -6 % à 79 %) pour l'ospémifène et de 0,0 % (fourchette = -5 % à 85 %) pour le placebo, à l'avantage de l'ospémifène ( $P < 0,0001$ ).
- Une méthode non paramétrique pour l'analyse a été utilisée dans l'étude 718 puisque les hypothèses de l'analyse de covariance ne se sont pas concrétisées. La variation médiane du pourcentage de cellules parabasales est de -40 % (IC sans distribution à 95 % de -55,0 % à -30,0 %) pour l'ospémifène et de 0 % (IC sans distribution à 95 % de 0,0 % à 10,0 %) pour le placebo, à l'avantage de l'ospémifène ( $P < 0,0001$ ). La variation médiane du pourcentage de cellules superficielles est de 5 % (IC à 95 % de 5,0 % à 7,0 %) pour l'ospémifène et de 0 % (IC à 95 % de 0,0 à 0,0) pour le placebo, à l'avantage de l'ospémifène ( $P < 0,0001$ ).

L'étude 718 évalue aussi les pourcentages de cellules parabasales et superficielles aux semaines 26 et 52 à titre de critères d'évaluation secondaires. Les résultats des deux évaluations sont semblables aux résultats de la semaine 12; cependant, l'étude

ne détient pas la puissance nécessaire pour déceler une différence dans les critères d'évaluation secondaires, et les résultats ne sont pas ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples.

La variation du pH vaginal entre le début de l'étude et la semaine 12 est évaluée dans les études 310, 821, 231 et 718. Il s'agit d'un critère d'évaluation principal dans ces quatre études. Un peu comme pour les évaluations cytologiques, le pH vaginal est souvent mesuré dans les essais cliniques, mais il n'est pas particulièrement pertinent pour les cliniciens puisqu'il est rarement évalué dans la pratique clinique. Le clinicien expert n'est pas en mesure de quantifier une amélioration cliniquement importante du pH vaginal, et aucune DMI officielle n'a été repérée dans la documentation publiée. Cependant, un pH vaginal supérieur à 5,0 est un indicateur d'une atrophie vaginale; par conséquent, une réduction du pH est un signe d'amélioration de l'AVV.

- Dans l'étude 310, la variation moyenne du pH vaginal entre le début de l'étude et la semaine 12 est de  $-1,0$  (ÉT = 1,1) pour l'ospémifène et de  $-0,1$  (ÉT = 0,8) pour le placebo, à l'avantage de l'ospémifène ( $P < 0,001$ ).
- Dans l'étude 231, la variation de la moyenne des MC entre le début de l'étude et la semaine 12 est de  $-1,01$  (ET = 0,04) pour l'ospémifène et de  $-0,29$  (ET = 0,04) pour le placebo, ce qui correspond à une différence entre les groupes de traitement de  $-0,72$  (IC à 95 % de  $-0,84$  à  $-0,59$ ;  $P < 0,0001$ ), à l'avantage de l'ospémifène.
- Dans l'étude 821, la variation de la moyenne des MC du pH vaginal entre le début de l'étude et la semaine 12 est respectivement de  $-0,95$  (ET = 0,07) et de  $-0,94$  (ET = 0,05) pour l'ospémifène dans les sous-groupes de sécheresse et de dyspareunie. Pour le placebo, la variation de la moyenne des MC est respectivement de  $-0,25$  (ET = 0,07) et de  $-0,07$  (ET = 0,05) dans les sous-groupes de sécheresse et de dyspareunie. La différence dans la variation du pH vaginal est à l'avantage de l'ospémifène pour les deux sous-groupes ( $P < 0,0001$ ).
- Dans l'étude 718, la variation moyenne du pH vaginal entre le début de l'étude et la semaine 12 est de  $-1,21$  (ÉT = 0,912) pour l'ospémifène et de  $-0,16$  (ÉT = 0,945) pour le placebo, ce qui correspond à une différence entre les groupes de traitement de  $-0,97$  (IC à 95 % de  $-1,17$  à  $-0,77$ ;  $P < 0,0001$ ), à l'avantage de l'ospémifène. Les analyses effectuées aux semaines 26 et 52 sont fondées sur des cas observés et ont donné des résultats semblables à ceux de la semaine 12.
- Les symptômes urinaires sont évalués à titre de critère d'évaluation secondaire au moyen de l'UDI-6 dans les études 310 et 821 selon le score par domaine et le score total, et selon le score total dans l'étude 231. Aucune variation des symptômes urinaires, qui sont mesurés par l'UDI-6, n'a été observée dans les analyses. La fonction sexuelle est évaluée à titre de critère d'évaluation secondaire dans les études 821 et 231 au moyen du FSFI. Le FSFI est couramment utilisé dans les essais cliniques et est un outil validé pour mesurer la fonction sexuelle globale des femmes. Le clinicien expert indique que les domaines que le FSFI évalue sont cliniquement pertinents, mais que la fonction sexuelle est habituellement évaluée de manière informelle dans la pratique clinique. Dans l'ensemble, les résultats du FSFI ne sont pas uniformes entre les études ou ne montrent pas d'amélioration de la fonction sexuelle comparativement au placebo, à l'exception du domaine de la douleur. La différence entre les groupes de traitement dans la variation du score entre le début de l'étude et la semaine 12 pour le domaine de la douleur est de  $0,58$  (IC à 95 % de  $0,327$  à  $0,838$ ) dans l'étude 821 (toutes les patientes) et de  $0,45$  (IC à 95 % de  $0,11$  à  $0,80$ ) dans

l'étude 231, ce qui suppose une amélioration à l'avantage de l'ospémifène. Ce résultat va de pair avec une réduction de la gravité de la dyspareunie observée dans les essais.

### Innocuité

Dans toutes les études incluses, aucun décès n'est déclaré et peu d'événements indésirables graves (EIG) particuliers sont rapportés. Aucun EIG n'est déclaré par les patientes recevant l'ospémifène dans l'étude 310; 1,5 % des patientes recevant le placebo signalent au moins un EIG. La proportion de patientes présentant au moins un EIG dans les études 821 et 231 est semblable entre les groupes de traitement (1,3 % par rapport à 1,5 % dans l'étude 821 et 1,6 % par rapport à 1,0 % dans l'étude 231 pour l'ospémifène par rapport au placebo). Dans l'étude 718, 4,9 % des patientes recevant l'ospémifène et 6,5 % des patientes recevant le placebo déclarent au moins un EIG. Durant la période de traitement de 12 semaines, les patientes recevant l'ospémifène présentent des événements indésirables à une fréquence semblable ou légèrement plus élevée que celles recevant le placebo dans l'étude 310 (60 % par rapport à 52 %), l'étude 821 (63 % par rapport à 51 %) et l'étude 231 (35 % par rapport à 33 %). Des résultats semblables sont observés durant la période de traitement de 52 semaines de l'étude 718, bien que la fréquence des EI soit globalement plus élevée que dans les études de 12 semaines. Des EI sont déclarés plus fréquemment par celles qui reçoivent l'ospémifène que par celles qui reçoivent le placebo (64 % par rapport à 45 %) durant la période de traitement de 52 semaines de l'étude 310X (qui comprend les 12 semaines de l'étude 310); toutefois, ces résultats soient probablement biaisés à l'avantage du placebo en raison du taux élevé d'abandon de l'étude dans ce groupe. Des EI particuliers ne sont pas déclarés chez plus de 9 % des patientes dans les études de 12 semaines ou de 13 % des patientes de l'étude 718, mais les bouffées de chaleur sont l'EI le plus souvent déclaré dans chacune des quatre études. Les bouffées de chaleur sont constamment déclarées plus fréquemment par les patientes qui reçoivent l'ospémifène (de 6 % à 8 % des patientes qui reçoivent l'ospémifène et 3 % des patientes qui reçoivent le placebo). Les infections vaginales, l'écoulement vaginal et les spasmes musculaires sont aussi des EI couramment déclarés qui sont plus fréquents avec l'ospémifène qu'avec le placebo. Dans l'ensemble, le pourcentage de patientes ayant arrêté le traitement en raison d'un EI est semblable entre les groupes de traitement dans les essais de 12 semaines (de 2 % à 5 % pour l'ospémifène et de 3 % à 5 % pour le placebo). Dans les études 718 et 310X, l'arrêt du traitement en raison d'un EI est plus fréquent dans les groupes recevant l'ospémifène (respectivement 14 % et 6 %) que dans ceux recevant le placebo (respectivement 10 % et 2 %). Les taux d'EI particuliers menant à l'arrêt du traitement sont faibles; cependant, dans chaque étude, les bouffées de chaleur sont le seul EI ayant mené à l'arrêt du traitement chez au moins une patiente recevant l'ospémifène.

Les effets néfastes notables suivants sont inclus dans le protocole de la revue systématique de l'ACMTS : hémorragie vaginale, saignements génitaux anormaux, dysplasie cervicale, masse mammaire, hyperplasie de l'endomètre, polypes utérins, troubles cardiovasculaires (p. ex., AVC thromboembolique et hémorragique, coronaropathie), cancer du sein, cancer de l'utérus, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire. Dans les études 310, 821, 231 et 718, un total de ■■■ dans les groupes recevant l'ospémifène et ■■■ dans les groupes recevant le placebo ont déclaré une hémorragie vaginale. Six patientes recevant l'ospémifène et 1 patiente recevant le placebo ont présenté des polypes utérins. Une dysplasie cervicale est déclarée par ■■■ pour l'ospémifène et ■■■ pour le placebo, et une masse mammaire est déclarée par 7 patientes, à la fois dans les groupes de l'ospémifène et du placebo. Une patiente recevant l'ospémifène présente une hyperplasie de l'endomètre et une patiente recevant le placebo présente un cancer du sein. Au total, deux patientes déclarent une thrombose veineuse profonde, toutes deux recevant l'ospémifène. Aucune patiente

ne présente de saignement génital anormal, de cancer de l'utérus, d'embolie pulmonaire ni d'autres troubles cardiovasculaires (p. ex., AVC thromboembolique et hémorragique, coronaropathie). Dans l'étude 310X, on observe des cas d'hémorragie vaginale (n = 1), de dysplasie cervicale (n = 1) et de masse mammaire (n = 1) dans le groupe recevant l'ospémifène. Aucun autre effet néfaste notable n'est déclaré.

### Évaluation critique

Chacune des études utilise un mélange de résultats cliniques objectifs et de résultats subjectifs rapportés par les patientes. Les résultats objectifs sont les évaluations cytologiques (pourcentage de cellules parabasales et superficielles) et le pH vaginal, lesquels sont fondés sur des résultats cliniques obtenus au moyen d'un frottis vaginal. Bien qu'ils soient couramment utilisés dans les essais cliniques, les résultats objectifs ne sont habituellement pas utilisés dans la pratique clinique, selon le clinicien expert. Les résultats subjectifs sont rapportés par les patientes et comprennent le questionnaire sur l'AVV pour évaluer les symptômes de l'AVV, l'UDI-6 pour évaluer les symptômes urinaires et le FSFI pour évaluer la fonction sexuelle. Même si le clinicien expert indique que les résultats autodéclarés sont considérés comme étant cliniquement importants dans la pratique pour mesurer la réponse au traitement, aucune DMI publiée n'est repérée pour ces mesures de résultats chez les personnes ménopausées. Par conséquent, il est difficile de savoir si les différences constatées entre les groupes sont pertinentes sur le plan clinique. De plus, aucune donnée probante sur la validité, la fiabilité et la sensibilité du questionnaire sur l'AVV n'a été relevée pour cette revue de même que sur la validité du traitement des données ordinales comme étant continues, ce qui complique l'interprétation des résultats. En outre, les critères d'évaluation secondaires (UDI-6, FSFI et tout résultat rapporté après la semaine 12) n'ont pas été ajustés pour tenir compte des comparaisons multiples et présentent donc un risque d'erreur de type I.

Dans toutes les études, les analyses de l'efficacité primaires sont effectuées au moyen de la population en IDT, et des analyses complémentaires sont effectuées dans la population traitée selon le protocole et la population en IDT modifiée (étude 231 seulement). Toutes les analyses complémentaires effectuées concordent avec les analyses primaires, à l'exception de la sécheresse vaginale à titre de SPI de l'AVV dans l'étude 310, pour laquelle la signification statistique n'est pas prouvée dans la population traitée selon le protocole. Le promoteur attribue l'absence de signification statistique dans l'analyse complémentaire à la petite taille de l'échantillon, qui est probablement l'un des facteurs; cependant, les résultats de cette analyse demeurent incertains.

Dans l'étude 718, les patientes atteintes d'AVV sont identifiées selon leur indice de maturation et leur pH vaginal, et il n'y a pas de critère d'admissibilité concernant les symptômes d'AVV autodéclarés. Cela entraîne une incertitude quant à la généralisabilité de la population de patientes aux patientes ménopausées atteintes de sécheresse vaginale ou de dyspareunie modérées ou graves. Autrement, les critères d'admissibilité utilisés dans les études sont généralement considérés comme appropriés et représentatifs des patientes ménopausées atteintes d'AVV, bien que restrictifs (dans l'étude 231, 70 % des patientes ont été exclues à la visite de sélection; les données ne sont pas présentées pour les autres études). On note d'ailleurs que les patientes présentant des troubles comorbides comme des antécédents de cancer ou des troubles cardiovasculaires sont exclues des essais, ce qui entraîne une incertitude quant à la généralisabilité des résultats en matière d'innocuité. Les données probantes sur l'efficacité de l'ospémifène sont principalement fondées sur des patientes recevant le traitement pendant un maximum de 12 semaines. Des données complémentaires

sur l'efficacité fondées sur des résultats cliniques sont disponibles pour une durée de traitement maximale de 52 semaines; cependant, les données probantes sont faibles et ne sont pas fondées sur des résultats cliniquement pertinents (gravité des symptômes), ce qui entraîne une incertitude quant à l'efficacité à long terme. Des données probantes sur l'innocuité chez les patientes recevant le traitement pendant un maximum de 52 semaines sont disponibles, mais font l'objet de taux élevés et déséquilibrés d'abandon. De plus, on s'attend à ce que les patientes poursuivent le traitement pendant plus d'un an et il n'y a pas de données probantes sur l'innocuité au-delà de cette période.

## Comparaisons indirectes

### Description des études

Cet examen porte sur une CTI soumise par le promoteur ainsi qu'une CTI additionnelle par Li et ses collègues trouvée dans une recherche de la documentation. Une revue systématique et une MR sont effectuées dans les deux CTI afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'ospémifène par rapport aux autres traitements de l'AVV. Les deux CTI utilisent un cadre bayésien pour l'analyse de la MR.

Dans la CTI soumise par le promoteur, 27 ECR sont admissibles, dont cinq portent sur l'ospémifène. Les autres traitements étudiés sont notamment la crème vaginale d'estrogènes conjugués (Premarin), les comprimés vaginaux à base d'estradiol (Vagifem), les capsules vaginales molles à base d'estradiol (Imvexxy), les anneaux vaginaux d'estradiol (Estring) et les ovules vaginaux de prasténone (Intrarosa). La taille des échantillons dans les essais varie de 21 à 826 patientes et l'âge moyen de 56 à 63 ans. Les ECR admissibles admettent principalement des femmes ménopausées présentant des symptômes génito-urinaires modérés ou graves, et la majorité des essais sont d'une durée de 12 semaines (fourchette = de 12 à 14 semaines). Pour la MR, le promoteur n'inclut que les ECR portant sur les traitements suivants : le comprimé oral d'ospémifène à 60 mg (Osphena), la crème vaginale à base d'estradiol à 0,02 mg (Estrace), le timbre transdermique d'estradiol à 14 µg (timbres d'estradiol), la crème vaginale d'estradiol à 2 et à 7,5 mg (Estring), le pessaire vaginal d'estriol à 0,5 µg (pessaire d'estriol), la capsule vaginale d'estradiol à 4 µg et à 10 µg (Imvexxy), le suppositoire vaginal de déhydroépiandrostérone (DHEA) à 6,5 mg (Intrarosa), les lubrifiants, la crème vaginale d'estrogènes conjugués à 0,3 mg ou à 0,63 mg (Premarin), la crème vaginale de promestriène à 10 mg, ou le comprimé vaginal d'estradiol à 10 µg (Vagifem). Le promoteur note que la majorité des essais ont un faible risque de biais, bien que quatre ECR comportent un risque élevé de biais associé à l'insu.

Dans la CTI par Li et ses collègues, 29 ECR sont admissibles, totalisant 8 311 participantes (les tailles des échantillons varient de 180 à 909 patientes). Cinq traitements sont étudiés : le traitement au laser, l'estrogène vaginal (estrogénothérapies vaginales rassemblées), l'ospémifène, la DHEA vaginale et l'hydratation ou la lubrification. L'âge moyen des participantes varie de 51 à 65 ans et la durée des essais varie de 6 à 52 semaines. La gravité et la durée des symptômes ne sont pas décrites par les auteurs.

### Efficacité

#### *Comparaison de traitements indirecte soumise par le promoteur*

Pour le résultat de la différence moyenne de la variation entre le début de l'étude et la visite de suivi du score du SPI pour la sécheresse vaginale, [REDACTED]

Pour le résultat de la différence moyenne de la variation entre le début de l'étude et la visite de suivi du score du SPI pour la dyspareunie, [REDACTED]

Pour le résultat de la différence moyenne de la variation entre le début de l'étude et la visite de suivi du score du SPI combiné pour la sécheresse vaginale et la dyspareunie, [REDACTED]

Pour le résultat de la différence moyenne de la variation du pourcentage de cellules parabasales, [REDACTED]

Pour le résultat de la différence moyenne de la variation du pourcentage de cellules superficielles, [REDACTED]

Pour le résultat de la différence moyenne de la réduction du pH vaginal, [REDACTED]

### **Comparaison de traitements indirecte de Li et ses collègues**

Dans la CTI par Li et ses collègues, il n'y a pas de différence entre l'ospémifène et les estrogènes vaginaux quant aux résultats de la différence moyenne de la variation de la sécheresse vaginale (différence moyenne = -2,9; intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de -13 à 8,1), de la dyspareunie (différence moyenne = 8,0; ICr à 95 % de 0,2 à 17) et de la fonction sexuelle (différence moyenne = 1,5; ICr à 95 % de -2,7 à 5,6). La réduction du pH vaginal est plus faible avec l'ospémifène qu'avec les estrogènes vaginaux (différence moyenne = 0,31; ICr à 95 % de 0,05 à 0,58). Il n'y a pas de différence quant à la réduction du pourcentage de cellules parabasales entre l'ospémifène et les estrogènes vaginaux (différence moyenne = 2,2; ICr à 95 % de -9,5 à 15).

### **Innocuité**

Dans la CTI soumise par le promoteur, il n'y a pas de différence dans le risque d'EIAT entre l'ospémifène et la crème vaginale d'estrogènes conjugués (risque relatif [RR] = 1,07; ICr à 95 % de 0,93 à 1,24) ou le comprimé vaginal d'estradiol (RR = 1,11; ICr à 95 % de 0,95 à 1,28). Il n'y a pas de différence dans le risque d'EIAT graves entre l'ospémifène et la crème vaginale d'estrogènes conjugués (RR = 0,75; ICr à 95 % de 0,02 à 31) ou le comprimé vaginal d'estradiol (RR = 0,87; ICr à 95 % de 0,15 à 4,17). Il n'y a pas de différence dans le risque d'infections urinaires entre l'ospémifène et le comprimé vaginal d'estradiol (RR = 2,22; ICr à 95 % de 0,23 à 35). Le risque de céphalées est plus faible pour l'ospémifène que pour l'anneau vaginal d'estradiol (RR = 0,00; ICr à 95 % de 0,00 à 0,04), alors qu'il n'y a pas de différence avec la crème vaginale d'estrogènes conjugués (RR = 0,74; ICr à 95 % de 0,38 à 1,42) ni avec le comprimé vaginal d'estradiol (RR = 1,43; ICr à 95 % de 0,24 à 8,50). Il n'y a pas de différence dans le risque d'abandon du traitement en raison des EI entre l'ospémifène et l'anneau vaginal d'estradiol (RR = 1,26; ICr à 95 % de 0,28 à 1,52), la crème vaginale d'estrogènes conjugués (RR = 0,97; ICr à 95 % de 0,31 à 2,69) ni le comprimé vaginal d'estradiol (RR = 0,94; ICr à 95 % de 0,31 à 2,45).

## Évaluation critique

La CTI soumise par le promoteur fournit un argumentaire et un objectif clairs et est généralement bien menée outre les limites suivantes. Une hétérogénéité dans l'ampleur de l'effet ( $I^2 > 50\%$ ) est observée pour certaines comparaisons; cependant, elle n'a pas été explorée davantage par méta-régression avec les modificateurs de l'effet soupçonnés. On ne sait pas avec certitude dans quelle mesure les études admissibles répondent à l'hypothèse de similitude. Bien que les caractéristiques des patientes et des études soient généralement semblables, le bienfondé de la combinaison de différentes doses dans les nœuds et de différents placebo selon les essais, et l'ampleur incertaine des traitements antérieurs de l'AVV rendent difficile l'évaluation de la similitude des études admissibles. Les analyses de sensibilité ou par sous-groupes n'ont pas produit de résultats différents de ceux du scénario de référence et ne parviennent généralement pas à expliquer l'hétérogénéité, bien que les décisions concernant la méthodologie ne soient pas adéquatement décrites. Dans l'analyse des résultats associés à l'innocuité, on observe de larges ICr et de faibles taux d'événements (entraînant des RR extrêmement faibles) pour certaines comparaisons, ce qui rend difficile l'évaluation de l'innocuité comparative (p. ex., pour les céphalées et les infections urinaires). De plus, pour certains résultats en matière d'efficacité, il y a un nombre limité d'essais pour certains nœuds, ce qui entraîne des ICr larges et se chevauchant. Il est donc difficile de tirer des conclusions concernant l'efficacité comparative de l'ospémifène et de comparateurs pertinents.

La CTI de Li et ses collègues décrit l'objectif et le processus de sélection des études. Des préoccupations sont soulevées à l'égard de la sélection des études. Les critères d'admissibilité ne sont pas précisés (p. ex., selon la gravité des symptômes) et les auteurs ne fournissent pas de critères explicites concernant des interventions ou des comparateurs pertinents particuliers. Comme aucun renseignement sur la gravité de la maladie ou la durée des symptômes n'est extrait, il est difficile de déterminer si l'hypothèse de similitude est confirmée. De plus, puisque la gravité des symptômes n'est pas fournie, on ne sait pas dans quelle mesure la population est pertinente pour le présent examen. Les auteurs transforment des résultats continus en échelle de 0 à 100 puisque différentes échelles de résultats sont utilisées dans les études; cependant, ils ne donnent pas de détails sur la manière dont cela a été effectué et ne mentionnent pas si c'était approprié. Les comparateurs de la CTI de Li et ses collègues ne sont pas tous pertinents aux fins de cet examen. La comparaison de l'ospémifène aux estrogènes vaginaux est pertinente. Cependant, la CTI de Li et ses collègues combine tous les estrogènes vaginaux en un seul nœud (notamment différents médicaments et formes posologiques, par exemple estrogènes conjugués, estradiol en capsules vaginales à 4 µg ou à 10 µg). Certains des produits inclus dans le nœud des estrogènes vaginaux ne sont pas des comparateurs d'intérêt aux fins de cet examen (p. ex., la crème d'estriol). Comme il peut y avoir des différences entre les différents produits d'estrogènes vaginaux sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité, la pertinence de la combinaison de ces traitements dans un seul nœud est incertaine. Il est d'autant plus difficile de tirer des conclusions concernant l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'ospémifène par rapport à des traitements pertinents individuels. Aucune description de l'ajustement du modèle n'est fournie, donc on ne sait pas avec certitude si l'ajustement est adéquat. La CTI de Li et ses collègues ne contient pas de diagrammes de réseaux et on ne sait pas combien d'études sont incluses dans chacune des comparaisons. Une hétérogénéité ( $I^2 > 50\%$ ) est observée pour certains résultats concernant l'ospémifène (la dyspareunie, le pH vaginal, les cellules parabasales), laquelle pourrait être expliquée par l'âge (pH vaginal) ou la posologie (variation du pourcentage de cellules parabasales), mais elle ne pourrait pas être expliquée pour les autres résultats.

## Autres données probantes pertinentes

### Description des études

L'étude 312, qui est une étude de PILT de l'étude 310 de phase III, multicentrique et menée en mode ouvert, est résumée pour fournir des données probantes complémentaires sur l'innocuité à long terme des doses quotidiennes orales d'ospémifène à 60 mg dans le traitement de l'AVV chez la femme ménopausée sans utérus. Durant cette étude de prolongation, toutes les patientes reçoivent de l'ospémifène à 60 mg par jour sans égard au traitement attribué dans l'étude 310 initiale de 12 semaines. La durée du traitement est de 52 semaines, lesquelles sont suivies d'une période de suivi posttraitement de 4 semaines, pour un total de 68 semaines (comprenant l'étude 310 initiale de 12 semaines). Les caractéristiques de départ des patientes ayant poursuivi dans l'étude de PILT sont semblables à celles des patientes de l'étude principale lorsqu'on regarde l'âge, la race, l'origine ethnique et l'IMC.

Des 826 femmes ménopausées de l'étude 310, 301 (36,4 %) sont passées à l'étude de prolongation en mode ouvert, l'étude 312. Dans l'ensemble, 117 patientes (38,7 %) ont abandonné l'étude. Les raisons les plus courantes de l'abandon sont la décision de la patiente ou le retrait du consentement (13,2 %), les EI (12,3 %) et la perte de vue au suivi (5,6 %).

### Efficacité

L'efficacité n'est pas évaluée dans l'étude 312.

### Innocuité

Durant la période de traitement de 52 semaines, 73,1 % des patientes déclarent au moins un EI apparu au traitement et 4 % des patientes déclarent au moins un EIG. Les EI les plus courants sont la sinusite (8 %), l'infection urinaire (8,6 %) et les bouffées de chaleur (10,3 %). Aucun des EIG particuliers n'a été déclaré par plus de deux patientes. Des événements indésirables menant à l'arrêt du traitement sont déclarés par 34 patientes (11,3 %), les bouffées de chaleur étant le plus fréquent, soit chez 2 % des patientes. [REDACTED] la masse mammaire (n = 1) et l'AVC hémorragique (n = 1) sont les seuls effets néfastes notables déclarés dans l'étude 312, et sont tous rares.

### Évaluation critique

L'étude 312 comporte plusieurs limites relevant de la méthodologie générale, notamment l'absence de groupe de comparaison pour fournir des renseignements contextuels et tenir compte des facteurs de confusion potentiels. De plus, la méthodologie ouverte peut influencer sur la perception des patientes et des cliniciens de l'amélioration, ce qui peut avoir un effet sur la déclaration des effets néfastes. Parmi les patientes, 117 (38,7 %) ont abandonné l'étude de façon prématurée, ce qui peut avoir entraîné des déclarations de résultats liés à l'innocuité. Puisque les patientes ayant participé à l'étude 312 proviennent d'études parentes et que les critères d'admissibilité demeurent les mêmes, il est raisonnable de s'attendre à ce que les mêmes limites de généralisabilité s'appliquent à l'étude de prolongation ouverte. Par exemple, puisque les participantes sont principalement caucasiennes (92,4 %), les résultats de ces essais ne sont peut-être pas généralisables à d'autres groupes raciaux, qui peuvent être très présents dans certains centres canadiens. Puisque l'étude de prolongation ouverte sur l'innocuité est axée sur une population de patientes très précise, soit les femmes ménopausées sans utérus, il serait préférable de comparer les résultats sur l'innocuité à ceux d'études semblables pour avoir un portrait plus exact du profil d'innocuité dans la

population générale. La durée du traitement est de 52 semaines, ce qui pourrait ne pas être suffisamment long pour observer et noter tous les problèmes d'innocuité potentiels.

## Données probantes économiques

**Tableau 3 : Cout et rapport cout/efficacité**

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Patientes ménopausées atteintes de dyspareunie ou de sécheresse vaginale modérées ou graves, des symptômes de l'atrophie vulvovaginale, une composante du syndrome génito-urinaire de la ménopause.
Traitement	Ospémifène associé au TR (soit les lubrifiants et les hydratants en vente libre)
Prix indiqué	Ospémifène, comprimés de 60 mg : 1,5540 \$ le comprimé
Cout du traitement	Au prix soumis de 1,5540 \$ le comprimé de 60 mg (139,86 \$ le flacon de 90 comprimés ou 46,62 \$ l'emballage de 30 comprimés), le cout annuel de l'ospémifène est de 567 \$.
Comparateurs	Un ensemble mixte d'ET (crèmes vaginales Premarin et Estragyn, comprimé vaginal Vagifem et anneau à libération lente Estring) associé au TR
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critères d'évaluation	AVAQ
Horizon temporel	10 ans
Principales sources de données	Les données sur l'efficacité proviennent d'une MR de données probantes directes et indirectes sur l'ospémifène et les ET locales.
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il n'y a pas de différence dans l'efficacité comparative de l'ospémifène par rapport aux estrogénothérapies locales, comme on l'observe dans les résultats du score combiné du symptôme le plus inconfortable de la MR soumise par le promoteur. En raison des nombreuses limites de la MR dont proviennent les données sur l'efficacité clinique du modèle, il est difficile de tirer des conclusions sur l'efficacité et l'innocuité cliniques comparatives de l'ospémifène par rapport aux estrogénothérapies locales.</li> <li>• Les taux d'abandon du traitement sont hautement incertains puisqu'ils sont fondés sur les données de réclamations pour médicaments des États-Unis, qui ne reflètent pas nécessairement l'abandon du traitement dans le contexte canadien et qui peuvent surestimer la poursuite du traitement par l'ospémifène, et ainsi surestimer le gain d'AVAQ et les couts.</li> <li>• Les valeurs d'utilité sur l'état de santé utilisées dans le modèle économique sont hautement incertaines en raison de l'utilisation d'une mise en correspondance et d'hypothèses naïves pour dériver les valeurs d'utilité (c.-à-d. supposer que la gravité des symptômes de l'AVV est transférable à l'EEM, et mettre en correspondance l'EEM avec les scores à l'EQ-5D-3L).</li> <li>• Le promoteur compare de manière inadéquate l'ospémifène aux ET locales en utilisant un ensemble mixte d'ET locales plutôt que de comparer le médicament à l'étude directement à chaque ET locale. Le cout moyen pondéré des ET est fondé sur la part de marché des traitements individuels, mais l'utilisation par les autorités de la santé peut varier, ce qui ajoute une incertitude au cout moyen du médicament. De plus, le promoteur surestime les couts de la crème d'estrogènes conjugués et de l'anneau d'estradiol.</li> </ul>

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'ACMTS effectue de nouvelles analyses dans lesquelles elle suppose qu'il n'y a pas de différence dans l'efficacité clinique entre l'ospémifène et les estrogénothérapies locales (c.-à-d. réduction moyenne du score combiné du SPI) et que les taux d'abandon du traitement sont les mêmes pour tous les traitements; et elle révisé les prix courants des crèmes d'estrogènes conjugués et de l'anneau d'estradiol.</li> <li>• D'après les nouvelles analyses de l'ACMTS, l'ospémifène est dominé (c.-à-d. plus cher [coûts différentiels : 175 \$] et moins efficace [gain d'AVAQ : 0,001]) par les estrogénothérapies locales. Une réduction de 93 % du prix de l'ospémifène est requise pour qu'il soit considéré comme neutre sur le plan des coûts par rapport à l'ET locale la moins chère.</li> <li>• Il est important de noter que bien que les données sur l'efficacité et l'innocuité cliniques comparatives indiquent qu'il n'y a pas de différence entre l'ospémifène et les traitements de référence actuellement disponibles, elles doivent être interprétées avec prudence en raison de l'incertitude associée à la MR soumise par le promoteur.</li> </ul>

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; EEM = échelle d'évaluation de la ménopause; ET = estrogénothérapie; MR = méta-analyse en réseau; TR = traitements de référence

## Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : le taux annuel d'abandon du traitement sous-estime probablement les coûts totaux de l'ospémifène, comme il repose sur des données qui ne reflètent pas la pratique clinique canadienne; il y a une incertitude associée aux estimations utilisées pour déterminer la taille de la population admissible au traitement par l'ospémifène, qui ont probablement mené à une sous-estimation de la taille de la population; la pénétration du marché prévue de l'ospémifène est incertaine; et les prix courants accessibles au public les plus bas pour la crème d'estrogènes conjugués et l'anneau d'estradiol n'ont pas été sélectionnés étant donné les variations de prix entre les provinces et territoires. L'ACMTS présente un scénario de référence révisé qui comprend une modification de la proportion estimée de patientes qui se feront rembourser le médicament, l'application d'un taux d'abandon du traitement constant pour tous les traitements, et une modification des prix de la crème d'estrogènes conjugués et de l'anneau d'estradiol en se fondant sur les prix courants accessibles au public les plus bas. L'impact budgétaire estimé du remboursement de l'ospémifène est de 720 551 \$ la première année, de 1 428 525 \$ la deuxième année, de 2 221 110 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire différentiel total de 4 370 185 \$ sur un horizon temporel de 3 ans.

## Comité canadien d'expertise sur les médicaments

### Membres du Comité

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Dan Dunskey et Bob Gagné.

**Date de la réunion :** Le 23 mars 2022

**Absences :** Un membre est absent.

**Conflits d'intérêts :** Aucun.