



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

LINACLOTIDE

(Constella — Actavis Specialty Pharmaceuticals Co.)

Indication : le syndrome du côlon irritable avec constipation

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le linaclotide sur la liste des médicaments assurés dans le traitement du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C).

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu (étude MD-31 [N = 803] et étude 302 [N = 805]) démontrent que la proportion de patients présentant une réponse thérapeutique sur les plans de la douleur abdominale, des selles spontanées complètes (SSC) et du paramètre mixte combinant douleur abdominale et SSC est statistiquement plus grande dans le groupe du linaclotide que dans le groupe du placebo, mais le taux de réponse est faible et la différence absolue entre les deux groupes est minime.
2. Des aspects de ces études en limitent la validité : la brève durée, soit 12 et 26 semaines, alors que le SCI-C est une affection chronique pouvant nécessiter un traitement permanent; la grande proportion de patients ayant mis un terme rapidement à leur participation (23 % à 27 % des groupes du linaclotide et 16 % à 24 % des groupes du placebo); les critères de recrutement stricts qui ont fait en sorte d'exclure beaucoup de patients (la proportion de patients sélectionnés qui ont de fait été répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention est respectivement de 33 % et de 34 % dans les études MD-31 et 302); le faible nombre de patients soumis déjà à un traitement de fond du SCI-C au début de l'étude, ce qui restreint la possibilité d'appliquer dans la pratique clinique les résultats de l'étude aux patients atteints du SCI-C. Somme toute, étant donné l'amélioration minime et les lacunes des preuves, le CCEM estime que l'avantage clinique du linaclotide pour la population affligée du SCI-C en général est incertain.

Contexte :

Le linaclotide est un agoniste de la guanylate cyclase de type C indiqué dans le traitement du SCI-C; le médicament est administré par la voie orale. Il est offert en gélules de 145 µg et de 290 µg et la posologie recommandée dans le traitement du SCI-C est de 290 µg une fois par jour, l'estomac vide, 30 minutes avant le premier repas de la journée. Il est également indiqué dans le traitement de la constipation idiopathique chronique à la dose de 145 µg par jour.

Résumé des considérations du PCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR et d'études pivots, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par un groupe de patients et d'aidants en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les personnes atteintes du SCI-C sont aux prises avec une sensation de pression sur les intestins, du ballonnement, des crampes abdominales, de la dorsalgie, un malaise généralisé, un manque d'appétit, une sensation de tension ou de plénitude rectale et d'évacuation incomplète. Elles peuvent en outre subir des complications de la défécation difficile, notamment des hémorroïdes, des fissures anales, une diverticulose colique, un saignement ou un prolapsus rectal.
- Les symptômes du SCI-C peuvent avoir des répercussions néfastes sur le maintien en emploi, l'accomplissement des activités courantes et la capacité de prendre soin des proches. Ces répercussions peuvent entraîner l'isolement, la dépression, le découragement et la stigmatisation sociale.
- Le traitement offert à l'heure actuelle englobe un régime alimentaire et de l'exercice physique, de la physiothérapie, des laxatifs de lest ou mucilagineux, des émoullients fécaux, des lavements, des laxatifs lubrifiants, des laxatifs stimulants et des laxatifs osmotiques. Nombre de ces traitements sont limités par des effets indésirables ou la perte d'efficacité avec le temps, d'autres ne sont pas efficaces ou aggravent les symptômes. Les patients sont nombreux à dépenser beaucoup d'argent à l'achat de produits qui se révèlent au bout du compte inappropriés pour divers motifs.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur 2 ECR de phase 3 multicentriques, parrainés par le fabricant et à double insu (étude MD-31 [N = 803] et étude 302 [N = 805]). Dans les deux études, les participants sont répartis au hasard dans un rapport de 1:1 dans les groupes du linaclotide et du placebo. Les participants présentent de la douleur abdominale ainsi que les symptômes intestinaux classiques du SCI-C, dont peu de selles spontanées complètes (SSC) par semaine (moins de 3) et des problèmes de défécation difficile et de selles dures et la sensation d'évacuation incomplète. Les personnes atteintes d'une autre maladie gastro-intestinale ont été exclues.

L'étude MD-31 se déroule comme suit : période de traitement de 12 semaines où le linaclotide est comparé au placebo, puis une phase de sevrage avec randomisation de 4 semaines. À cette phase, les patients du groupe du linaclotide sont à nouveau répartis au hasard dans les groupes du linaclotide et du placebo et les patients du groupe du placebo passent au groupe du linaclotide. L'étude 302 prévoit une période de traitement de 26 semaines où le linaclotide est comparé au placebo.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM — le 17 juin 2015; réexamen du CCEM — le 16 septembre 2015

Avis de recommandation finale — le 23 septembre 2015

© ACMTS, 2015

page 2 sur 7

- Réponse combinée douleur abdominale et constipation (DAC 3+1), la réponse devant se manifester pendant 9 des 12 semaines de traitement (9/12). Chaque semaine de la période de traitement, le patient qui présente une réponse DAC 3+1 est celui qui a au moins 3 SSC et une augmentation d'une SSC par rapport au début de l'étude, ainsi qu'une diminution minimale de 30 % de sa note moyenne de douleur abdominale dans la semaine. Les paramètres de la réponse combinée sont également évalués séparément : la réponse SSC 3+1 9/12 qui s'entend de 3 SSC et d'une hausse minimale d'une SSC par rapport au début de l'étude (SSC 3+1) dans la semaine pendant au moins 9 des 12 semaines, et la réponse abdominale (DA 9/12).
- Réponse DAC +1 6/12, soit une diminution minimale de 30 % de la note de douleur abdominale et une augmentation d'une SSC par rapport à la valeur initiale dans la semaine pendant 6 des 12 semaines de traitement.
- Selles spontanées (SS), à savoir une défécation en l'absence de laxatif, de lavement ou de suppositoire. L'écart minimal d'importance clinique dans le nombre moyen hebdomadaire de SS est de 1,9.
- Selles spontanées complètes, qui désignent la défécation spontanée accompagnée de la sensation d'évacuation complète. L'écart minimal d'importance clinique pour ce paramètre va de 1,3 à 1,5.
- Intensité de l'effort de défécation, évaluée par le patient selon une échelle de 5 points allant de 1 (pas d'effort) à 5 (effort extrême). L'écart minimal d'importance clinique pour ce paramètre évalué chaque semaine est de -0,8.
- Crampes abdominales, mesurées en vertu d'une échelle de 11 points afin d'évaluer la gravité des crampes dans les 24 heures précédentes; la gamme de points va de 0 (pas de crampes) à 10 (crampes très intenses).
- Douleur abdominale, mesurée selon une échelle de 11 points pour évaluer la gravité de la douleur dans les 24 heures précédentes; la gamme de points va de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur très intense).
- Questionnaire IBS-QOL à 34 items portant sur divers domaines : symptômes, état fonctionnel, perception de la qualité de vie et incapacité sociale.

Les deux études évaluent le médicament en fonction de quatre critères principaux : réponse DAC 3+1 9/12, réponse SSC 3+1 9/12, réponse DA 9/12 et réponse DAC +1 6/12.

Effacité

- Le taux de réponse SSC 3+1 9/12 est statistiquement plus élevé dans les groupes du linaclotide (18 % à 20 %) que dans les groupes du placebo (5 % à 6 %) des deux études. Les rapports de cotes vont comme suit :
 - étude MD-31 : 3,7 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 2,3 à 5,9); $P < 0,0001$;
 - étude 302 : 4,2 (IC à 95 % de 2,5 à 7,0); $P < 0,0001$.
- Le nombre moyen hebdomadaire de SSC augmente dans le groupe du linaclotide (2,24 à 2,27) et dans le groupe du placebo (0,70 à 0,71) des deux études. La différence moyenne par les moindres carrés entre les groupes d'intervention est statistiquement significative dans les deux études :
 - étude MD-31 : 1,57 (IC à 95 % de 1,24 à 1,90); $P < 0,0001$;
 - étude 302 : 1,54 (IC à 95 % de 1,23 à 1,85); $P < 0,0001$.

- Le taux de SS hebdomadaire s'améliore dans une mesure statistiquement significative dans les groupes du linaclotide par comparaison avec les groupes du placebo. La différence moyenne par les moindres carrés entre les groupes d'intervention va comme suit :
 - étude MD-31 : 2,77 (IC à 95 % de 2,32 à 3,22);
 - étude 302 : 2,70 (IC à 95 % de 2,26 à 3,15).
- La proportion de patients présentant une réponse abdominale est statistiquement plus grande dans le groupe du linaclotide que dans le groupe du placebo dans l'étude MD-31 (34 % contre 27 %) comme dans l'étude 302 (39 % contre 20 %). Le rapport de cotes d'obtention d'une réponse abdominale (douleur) va comme suit :
 - étude MD-31 : 1,4 (IC à 95 % de 1,0 à 1,9); $P = 0,0262$;
 - étude 302 : 2,6 (IC à 95 % de 1,9 à 3,6); $P < 0,0001$.
- La proportion de patients présentant une réponse DAC 3+1 et de patients présentant une réponse DAC +1 est statistiquement plus grande dans le groupe du linaclotide que dans le groupe du placebo des deux études. Le rapport de cotes dans les études MD-31 et 302 est respectivement de :
 - réponse DAC 3+1 : 2,60 (IC à 95 % de 1,51 à 4,47) et 4,65 (IC à 95 % de 2,44 à 8,84);
 - réponse DAC +1 : 1,93 (IC à 95 % de 1,40 à 2,66) et 3,16 (IC à 95 % de 2,22 à 4,49).
- On note une amélioration statistiquement significative sur les plans de la douleur et de la gêne abdominale, du ballonnement, de la consistance des selles et de l'effort de défécation dans les groupes du linaclotide par rapport aux groupes du placebo. La différence moyenne par les moindres carrés entre linaclotide et placebo dans les études MD-31 et 302 est respectivement de :
 - douleur abdominale : -0,74 (IC à 95 % de -0,98 à -0,50) et -0,78 (IC à 95 % de -1,02 à -0,55);
 - gêne abdominale : -0,74 (IC à 95 % de -0,99 à -0,49) et -0,84 (IC à 95 % de -1,07 à -0,60);
 - ballonnement : -0,84 (IC à 95 % de -1,10 à -0,59) et -0,88 (IC à 95 % de -1,12 à -0,64);
 - consistance des selles : 1,41 (IC à 95 % de 1,25 à 1,57) et 1,31 (IC à 95 % de 1,15 à 1,47).
- La qualité de vie est évaluée par l'échelle IBS-QOL en tant que paramètre exploratoire

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients qui ont subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
 - étude MD-31 : 1 % des deux groupes (linaclotide et placebo);
 - étude 302 : 1 % du groupe linaclotide et 2 % du groupe placebo.
- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont plus fréquents dans les groupes du linaclotide que dans les groupes du placebo; le motif d'abandon le plus courant est la diarrhée. La proportion de patients mettant un terme prématurément à leur participation à l'étude pour cause d'effets indésirables va comme suit :
 - étude MD-31 : 8 % du groupe du linaclotide et 3 % du groupe du placebo;
 - étude 302 : 10 % du groupe du linaclotide et 3 % du groupe du placebo.

- L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté par les patients traités par le linaclotide est la diarrhée, le lot de 20 % des patients des groupes du linaclotide, mais de seulement 3 % à 4 % des patients des groupes du placebo. La proportion de patients subissant un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - étude MD-31 : 56 % du groupe du linaclotide et 53 % du groupe du placebo;
 - étude 302 : 65 % du groupe du linaclotide et 57 % du groupe du placebo.

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare le linaclotide et l'abstention thérapeutique (placebo) dans la prise en charge du SCI-C du point de vue de la rentabilité. Le modèle d'arbre de décision est structuré selon les états finals que voici : échec (abandon), échec (pas de réponse) et amélioration (réponse). La réponse thérapeutique s'entend de la réponse DAC 3+1 6/12 et ceux qui répondent ainsi au traitement le poursuivent durant un an, horizon temporel du modèle. Les patients qui aboutissent à l'état d'échec subissent le traitement pendant 30 jours. Des coefficients d'utilité sont attribués aux états d'échec et d'amélioration et ils varient selon le traitement au moment de référence – les différences observées se maintiennent même si le traitement est écourté. Des couts sont reliés aux états d'échec et d'amélioration et l'on postule que, dans ce dernier cas, l'utilisation de ressources est minime. L'analyse s'inscrit dans la perspective d'un payeur public.

De l'avis du PCEM, certains aspects de l'évaluation économique du fabricant en limitent la portée :

- Le fabricant postule que les patients traités par le linaclotide qui ne répondent pas au traitement cesseraient ce dernier au bout de 30 jours. Le paramètre évalué dans la réponse thérapeutique l'est au terme de 12 semaines de traitement. Il aurait été plus juste de déterminer que les patients qui ne répondent pas au traitement sont traités tout de même pendant 12 semaines.
- Le modèle est structuré en fonction de deux états : amélioration et échec. Le fabricant attribue différents coefficients d'utilité à ces deux états selon qu'il s'agit du placebo ou du linaclotide, ce qui est inapproprié. Si la santé varie dans un même état de santé, il aurait mieux valu définir plus précisément les états. De plus, comme les patients qui subissent un échec thérapeutique cessent le traitement au terme de 30 jours, les coefficients d'utilité attribués au linaclotide ne devraient plus s'appliquer.
- Comme en témoignent les constatations des essais cliniques, il n'y a pas de différence entre le linaclotide et le placebo quant à l'utilisation des ressources. Le fabricant postule que les patients qui répondent au traitement font un usage négligeable de ressources, ce qui est à l'avantage du linaclotide, sans que cela soit justifié.
- Dans son analyse, le fabricant compare le linaclotide au placebo, mais pas à d'autres médicaments. Bien que le linaclotide soit le seul médicament précisément indiqué dans le traitement du SCI-C, d'autres traitements indiqués dans l'affection en général auraient pu être opposés au linaclotide (apport de fibres ou laxatifs, par exemple). Impossible donc de déterminer la rentabilité du linaclotide par rapport à d'autres options thérapeutiques bénéfiques dans le traitement symptomatique.

Selon le fabricant, le cout différentiel de l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) sous l'effet du linaclotide comparativement à l'abstention thérapeutique s'élève à 17 758 \$ (cout différentiel de 604 \$ et gain d'AVAQ de 0,0344). Dans son analyse revue pour tenir compte des

limites mentionnées ci-dessus, le PCEM constate que le cout différentiel de l'AVAQ gagnée sous l'effet du linaclotide grimpe à 102 376 \$ par comparaison avec l'abstention thérapeutique. Pour que le cout différentiel de l'AVAQ soit ramené à 49 000 \$, le prix du médicament devrait être réduit de 50 %.

Au prix indiqué par le fabricant (5,30 \$ la gélule de 290 µg), le cout journalier et le cout annuel du traitement par le linaclotide à la dose recommandée sont respectivement de 5,30 \$ et de 1 935 \$.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Les patients dans leurs observations soulignent l'importance de la qualité de vie de la personne atteinte du SCI-C. Les études examinées ici ne sont pas conçues pour évaluer la qualité de vie autrement qu'en tant que paramètre exploratoire, et la circonspection est de mise dans l'interprétation des différences statistiques, car les comparaisons ne figurent pas dans la stratégie d'analyse hiérarchique établie pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons. La qualité de vie s'améliore dans le groupe du linaclotide comme dans le groupe du placebo durant les essais cliniques; toutefois, les différences observées entre les groupes ne franchissent pas l'écart d'importance clinique selon l'échelle Bowel Syndrome Quality of Life (IBS-QOL), établi dans des groupes de patients semblables.
- Les études MD-31 et 302 ont recruté des patients triés sur le volet qui n'ont pas d'antécédents de traitement de fond pour la plupart. Cet aspect limite grandement la portée des études, étant donné que bon nombre de Canadiens atteints du SCI-C ont recours à plusieurs options thérapeutiques en concomitance. En outre, le Comité estime que les patients dont l'état est mal maîtrisé par un traitement de fond optimal constituent un sous-groupe à prendre en considération pour les besoins du présent examen; cependant, les preuves dont il dispose sont insuffisantes pour déterminer si le traitement par le linaclotide améliorerait l'état de santé de ces personnes.
- La forte proportion de patients des groupes du linaclotide aux prises avec de la diarrhée peut avoir compromis le déroulement de l'étude à l'insu pour certains patients et chercheurs.
- La procédure d'analyse statistique des principaux paramètres d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité manque de clarté.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'absence de preuves sur les aspects que voici :

- Le SCI-C est une affection chronique, il est donc nécessaire d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du linaclotide dans le traitement à long terme de la maladie.
- Il n'y a pas de comparaisons, directes ou indirectes, entre le linaclotide et d'autres options thérapeutiques de référence employées dans la prise en charge du SCI-C.
- Les données sur l'efficacité du linaclotide utilisé en association avec d'autres options thérapeutiques de référence dans le traitement du SCI-C sont rares.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Le 17 juin 2015 : un membre est absent.

Le 16 septembre 2015 : aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.