

COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

Téduglutide

(Revestive – Shire Pharma Canada ULC/ NPS Pharma Holdings limitée)

Indication : le syndrome de l'intestin court chez l'adulte devant être alimenté par voie parentérale

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de rembourser le téduglutide dans le traitement du syndrome de l'intestin court (SIC), sous réserve des critères et des conditions ci-dessous :

Critères :

- Traitement réservé aux patients qui se conforment aux critères d'admissibilité aux essais cliniques :
 - Âgés de 18 ans ou plus.
 - Le SIC découle d'une résection intestinale majeure (en raison d'une lésion, d'un volvulus, d'une maladie vasculaire, d'un cancer ou de la maladie de Crohn, par exemple).
 - Par suite de la résection, le patient est alimenté par la voie parentérale pendant 12 mois à tout le moins.
 - L'alimentation parentérale est nécessaire à trois reprises dans la semaine pour combler les besoins caloriques, liquidiens ou électrolytiques du patient en raison de la malabsorption continue.
 - La fréquence et le volume de la nutrition parentérale sont inchangés depuis un mois à tout le moins.
- Cessation du traitement en l'absence de diminution de 20 % du volume de nutrition parentérale en 24 semaines.

Conditions :

- Baisse de prix importante.
- Un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement du SIC devrait superviser le traitement par le téduglutide.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques à double insu, comparatifs avec placebo et à répartition aléatoire (CL04 et CL20) constatent que le téduglutide à raison de 0,05 mg/kg par jour produit de meilleurs scores catégoriques gradués (indicateurs de la réponse) que le placebo.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 20 avril 2016; réexamen du CCEM – le 20 juillet 2016

Avis de recommandation finale – le 27 juillet 2016

© ACMTS, 2016

page 1 sur 6
SR0459

L'étude CL20 démontre que le téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg par jour amène une réduction du volume de nutrition parentérale (NP) statistiquement plus grande que celle associée au placebo. Elle illustre également que le traitement par le téduglutide se traduit par une diminution du nombre de jours d'alimentation parentérale dans la semaine.

2. D'après l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), le rapport cout-utilité différentiel du téduglutide, comparativement au traitement de référence actuel, va de 1 588 364 \$ à 1 666 666 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), ce qui laisse entrevoir que, sans une baisse substantielle de prix d'au moins 80 %, le médicament représente une très faible valeur.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne les lacunes de la recherche sur le traitement médicamenteux du SIC :

- Une grande incertitude persiste quant à l'effet du téduglutide sur des paramètres cliniques en raison du petit effectif des études, de la nature exploratoire de l'étude CL04 et de la discordance des résultats de l'étude CL04 et de ceux de l'étude CL20.
- L'effet du traitement médicamenteux sur des paramètres à long terme n'a pas été établi dans des essais cliniques comparatifs.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage du téduglutide dans le traitement du syndrome de l'intestin court (SIC) chez l'adulte qui doit être alimenté par voie parentérale. Le téduglutide est un peptide recombinant de 33 acides aminés analogue du peptide 2 de type glucagon (GLP-2) humain sécrété principalement par l'intestin distal. Il est offert en poudre à reconstituer en une solution à 5 mg destinée à l'injection sous-cutanée. La posologie recommandée par Santé Canada est de 0,05 mg/kg par jour.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'études pivots et d'essais cliniques de phase III publiés sur le téduglutide, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Observations de patients :

- Un groupe de défense des intérêts de patients, la Société gastrointestinale, a transmis des commentaires.
- Chaque cas peut être différent. Les symptômes courants sont la carence en vitamines et en minéraux, la diarrhée fréquente, la fatigue extrême, les crampes, la déshydratation et la perte de poids. Pour ce qui est des complications le cas échéant, mentionnons l'ulcère gastroduodéal, les calculs rénaux, les calculs biliaires, la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle et la maladie métabolique osseuse. Comme la nourriture est au cœur de nombreuses activités familiales et sociales, les patients se privent de ces occasions et s'isolent ainsi.
- Les aidants mobilisent des ressources physiques, affectives et financières pour soutenir leur proche atteint du syndrome de l'intestin court. Ils devront peut-être s'absenter du travail pour apporter leur concours à la préparation et à l'alimentation parentérale et à d'autres tâches, que ce soit la cuisine, le nettoyage, les courses, les soins d'hygiène ou le transport (rendez-

vous médicaux). L'aide qu'ils apportent peut avoir des répercussions financières et générer du stress et de l'anxiété. Les relations deviennent tendues et le climat familial peut s'en ressentir.

- Le groupe de défense des intérêts des patients souligne que les patients traités par le téduglutide ont affirmé avoir plus d'énergie, être moins fatigués et avoir une meilleure qualité de vie qu'avant. Ces patients sont maintenant capables de manger, sont donc moins dépendants de la nutrition parentérale (NP), ont moins de diarrhée et des selles plus régulières.

Essais cliniques

La revue systématique couvre deux essais cliniques à double insu, à répartition aléatoire et comparatifs avec placebo examinant le médicament dans la prise en charge du syndrome de l'intestin court (CL04 et CL20).

Ces études ont pour objectif d'évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du téduglutide dans la prise en charge du SIC chez des patients dépendants de la NP, comparativement au placebo. Dans l'étude CL04, 84 patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:2:2 dans trois groupes : le placebo, le téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg par jour et le téduglutide à raison de 0,10 mg/kg par jour. Dans l'étude CL20, 86 patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 1:1 dans deux groupes : le téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg par jour et le placebo.

Le « score catégorique gradué » est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude CL04 et un critère d'évaluation secondaire dans l'étude CL20. Il s'agit d'un algorithme de notation qui tient compte à la fois de l'intensité de la réponse (diminution de 20 % à 100 % du volume de NP par rapport au volume initial) et de la durée de la réponse dans la période allant de la semaine 16 à la semaine 24. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude CL20 est le pourcentage de patients qui répondent au traitement, la réponse désignant une diminution de 20 % à 100 % du volume hebdomadaire de nutrition parentérale et intraveineuse (NP/I.V.) par rapport au volume initial, la semaine 20 et chez qui la réponse se maintient jusqu'à la semaine 24. L'étude CL04 mesure la qualité de vie liée à la santé (QVLS) à l'aide des questionnaires SF-36, EQ-5D et IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire); pour aucun de ces instruments de mesure, il n'y a d'écart de score minimal d'importance clinique établi pour le syndrome de l'intestin court. L'étude CL20 évalue la QVLS selon un questionnaire adapté à la maladie, le Short Bowel Syndrome QoL (SBS-QoL). L'écart de score minimal d'importance clinique à cet instrument de mesure selon le fabricant est un changement positif de la QVLS des patients correspondant au double de l'erreur de mesure, soit 18,4.

Les deux études ont déterminé des critères d'admissibilité stricts et ont exclu de nombreuses maladies pouvant entraîner le SIC, dont l'entérite radique, la sclérodermie et la maladie céliaque. De sorte que la possibilité de généraliser les constatations des études s'en trouve restreinte. Par ailleurs, d'autres aspects des études en limitent la portée, notamment l'effectif de petite taille, la brièveté de la période de traitement à double insu et le déséquilibre entre les participants dû à certaines caractéristiques initiales différentes. De plus, l'étude CL04 dévie beaucoup de son plan d'analyses statistiques, ce qui influe sur l'interprétation des constats.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 20 avril 2016; réexamen du CCEM – le 20 juillet 2016

Avis de recommandation finale – le 27 juillet 2016

© ACMTS, 2016

page 3 sur 6

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici : la survie, les besoins en nutrition parentérale et les besoins liquidiens, la qualité de vie, l'utilisation de ressources en santé. Le principal résultat d'intérêt des deux études a trait à l'alimentation parentérale et aux besoins liquidiens.

Efficacité

- Les études ne rapportent aucun décès.
- Les deux essais cliniques démontrent que le téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg par jour produit de meilleurs scores catégoriques gradués que le placebo, et deux participants de l'étude CL04 ont pu se passer de la nutrition parentérale.
- Les résultats de l'étude CL04 devraient être considérés comme étant de nature exploratoire parce que la première analyse prévue au plan d'analyses hiérarchique ne détecte pas de différence statistiquement significative entre le téduglutide à la dose de 0,10 mg et le placebo, et que, selon ce plan, la dose de 0,05 mg ne devait pas faire l'objet d'analyses si la première analyse échouait à illustrer une différence statistiquement significative.
- Selon l'étude CL04, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le téduglutide aux deux doses étudiées et le placebo quant à la réduction du volume hebdomadaire de nutrition parentérale.
- L'étude CL20 démontre que le téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg par jour est associé à une diminution du volume de NP statistiquement plus grande que celle associée au placebo.
- Dans l'étude CL04, il n'y a pas d'effet remarquable sur les paramètres de la QVLS d'après les résultats globaux de l'évaluation de la qualité de vie selon trois questionnaires (SF-36, EQ-5D et IBDQ).
- L'étude CL20 ne constate pas de différence statistiquement significative sur le plan de la QVLS entre le téduglutide et le placebo en 24 semaines de traitement sur la foi du questionnaire SBS-QoL.
- L'étude CL04 constate que le taux d'hospitalisation est plus élevé dans le groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg par jour que dans le groupe du placebo au terme de 24 semaines de traitement (17 % contre 6 %), mais que le taux de soins médicaux ambulatoires est plus bas dans le groupe du téduglutide que dans le groupe du placebo (31 % contre 50 %). Les différences n'ont pas fait l'objet d'analyse statistique.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les groupes de traitement sont comparables sous l'angle du nombre de patients ayant subi des incidents indésirables, du nombre de patients ayant subi un incident indésirable grave et du nombre de patients ayant cessé le traitement pour cause d'effets indésirables graves apparus au traitement.
- Les incidents indésirables les plus fréquents apparus au traitement par le téduglutide sont d'origine gastro-intestinale, soit la douleur abdominale, la nausée, les complications liées à la stomie gastro-intestinale ou la distension abdominale.
- Aucun constat remarquable, qui marquerait une différence entre les groupes du téduglutide et les groupes du placebo, n'émerge des analyses biochimiques (en laboratoire) ou hématologiques.

Cout et rentabilité

Au prix indiqué de [REDACTED] le flacon de 5 mg, le cout journalier du téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg est de [REDACTED] par patient de 100 kg ou moins (cout annuel de [REDACTED]).

L'analyse cout-utilité du fabricant compare le téduglutide au traitement de référence du SIC chez l'adulte dépendant d'un soutien parentéral (SP). Le traitement de référence est fait de nutrition ou de soutien parentéral au volume nécessaire et du traitement symptomatique s'il y a lieu. Les données sur l'efficacité du téduglutide et sur celle du traitement de référence proviennent des essais cliniques STEPS. Les coefficients d'utilité des états de santé avec SP sont tirés d'une étude canadienne effectuée par le fabricant par l'entremise d'un sondage Web de la population en général. L'analyse s'inscrit dans la perspective d'un système de santé public canadien et dans l'horizon temporel de 40 ans. Le fabricant fait état d'un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) de 1 600 145 \$ l'année de vie gagnée ajustée en fonction la qualité (AVAQ) pour le téduglutide comparativement au traitement de référence.

Voici les principaux aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée de l'avis du PCEM :

- La règle d'arrêt de traitement par le téduglutide, c'est-à-dire en l'absence de diminution minimale de 20 % du volume de SP en 24 semaines de traitement, n'est pas appliquée dans l'évaluation économique. Les essais cliniques n'ont pas autorisé la poursuite du traitement chez les patients dont le volume de SP n'a pas diminué d'au moins 20 % en 24 semaines. Le clinicien expert consulté par le PCEM juge que la règle est appropriée. Le PCEM note que lorsque la règle s'applique, le rapport cout-efficacité du téduglutide s'améliore.
- Rien n'est certain quant aux coefficients d'utilité rattachés aux états de santé dans la modélisation, qui proviennent d'un sondage inédit dans le Web effectué par le fabricant auprès de panélistes provenant de la population canadienne en général.
- La désutilité associée à la maladie hépatique liée à l'insuffisance intestinale est tirée d'une étude faisant état de scores d'utilité rattachés à la maladie hépatique chronique dans la population du Royaume-Uni, des scores qui n'ont pas été établis précisément pour les maladies hépatiques liées au SP; l'application de ces données au contexte actuel est douteuse.

Même en palliant ces limites, les résultats ne bronchent pas, le RCUD du téduglutide comparativement au traitement de référence demeurant dans la fourchette de 1 588 364 \$ à 1 666 666 \$ l'AVAQ. Ce RCUD élevé est dû principalement au cout élevé du traitement par le téduglutide, à la nécessité de maintenir la nutrition ou le soutien parentéral et à l'effet clinique variable observé dans les essais cliniques (CI04 et CL20). Selon le scénario de référence du fabricant, le prix du téduglutide devrait baisser de 80 % pour que son RCUD soit d'environ 100 000 \$ l'AVAQ comparativement au traitement de référence.

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.

Réunion du 20 avril 2016

Absences : aucune

Conflits d'intérêts : aucun

Réunion du 20 juillet 2016

Absences : 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.