



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

Tésamoréline

(Egrifta – Theratechnologies inc.)

Indication : lipohypertrophie associée au VIH

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas ajouter la tésamoréline à la liste des médicaments couverts pour le traitement de l'excès de tissu adipeux viscéral (TAV) chez les patients adultes infectés par le VIH, déjà traités et présentant une lipodystrophie.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques à répartition aléatoire contrôlés par placebo semblent indiquer que la tésamoréline peut réduire la quantité de TAV chez les patients adultes infectés par le VIH, déjà traités et atteints de lipodystrophie. Les essais ont utilisé les variations du TAV comme paramètre de substitution et les données visant à établir une corrélation entre la réduction du TAV observée chez les patients traités par la tésamoréline et l'amélioration des résultats rapportés par les patients, tels que l'image corporelle, présentaient des divergences. Il n'existe, en outre, aucune donnée probante montrant que le traitement par la tésamoréline réduit le risque de complications cardiovasculaires.
2. On relève également un manque de données sur l'innocuité à long terme du traitement par la tésamoréline, un constat d'autant plus préoccupant que ce médicament peut être administré pendant de longues périodes en raison de la réapparition de la graisse viscérale après l'arrêt du traitement.

À noter :

1. Le Comité note que bien que la tésamoréline constitue le seul traitement pharmacologique approuvé pour les patients qui n'ont pas réussi à réduire l'excès de TAV avec un régime alimentaire, les données ne permettent pas d'évaluer correctement les bienfaits cliniques de ce traitement chez de tels patients.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la tésamoréline pour le traitement de l'excès de TAV, défini par un tour de taille de ≥ 95 cm chez l'homme et de ≥ 94 cm chez la femme, et confirmé par un taux de TAV > 130 cm² mesuré par tomodensitométrie (TDM), chez des patients adultes infectés par le VIH, déjà traités et atteints de lipodystrophie.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique des essais contrôlés randomisés (ECR) et des études pivots menés sur la tésamoréline, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, et les renseignements soumis par un groupe de patients sur les résultats et les questions importantes pour les patients présentant une lipodystrophie avec excès de TAV.

Observations des patients

Un groupe de patients du Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements (CCSAT) a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Un sondage en ligne faisant suite à un webinaire de consultation nationale a permis de recueillir les préoccupations des patients qui ont été transmises à l'ACMTS :

- Il est difficile de réduire l'excès de TAV par l'alimentation et l'exercice.
- L'excès de TAV est associé à des problèmes d'estime de soi, à une mauvaise image corporelle, à une réduction de la qualité de vie et à des problèmes de socialisation.
- La tésamoréline est le seul traitement pharmacologique disponible pour traiter l'excès de TAV, et tandis que les patients décrivent ses effets secondaires comme étant gérables, ils émettent des réserves importantes quant au fait de devoir prendre ce médicament à vie pour éviter le risque d'inversion des effets.
- Les patients placent beaucoup d'espoir dans la possibilité que ce traitement puisse les aider à réduire ou à éliminer des problèmes d'amour-propre liés à une image corporelle négative.
- Les quelques patients qui ont fait part de leur expérience avec la tésamoréline affirment que le traitement est efficace.

Essais cliniques

La revue systématique a inclus trois ECR (LIPO-010 [n = 412], CTR-1011 [n = 404], et l'étude de Stanley et coll. publiée en 2014 [n = 54]) qui ont comparé l'administration de tésamoréline à 2 mg/jour (injection sous-cutanée) à celle d'un placebo. Les essais LIPO-010 et CTR-1011 étaient des essais multicentriques de phase 3, à double insu et contrôlés par placebo, comportant une phase principale de 26 semaines menée en double insu et une phase de prolongation de 26 semaines (la phase de prolongation de l'essai CTR-1011 a reçu le nom de CTR-1012). L'étude de Stanley et coll. était un ECR monocentrique, à double insu et contrôlé par placebo, ayant admis des participants vivant exclusivement aux États-Unis. Tous les essais ont recruté des adultes séropositifs pour le VIH, âgés de 18 à 65 ans suivant un traitement antirétroviral stable et présentant une accumulation de graisse abdominale définie par : un tour de taille de ≥ 95 cm et un rapport taille-hanches de $\geq 0,94$ chez les hommes, et un tour de taille de ≥ 94 cm et un rapport taille-hanches de $\geq 0,88$ chez les femmes.

Critères d'intérêt

Le PCEM a défini à priori les critères d'intérêt suivants dans le protocole de sa revue systématique, soit :

- le TAV (mesuré par tomодensitométrie);
- le tour de taille;
- l'image corporelle;
- la qualité de vie (QdV) et la QdV liée à la santé;

- la mortalité, les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG), les abandons pour cause d'effets indésirables (AEI), et les effets indésirables notables (réactions au point d'injection, myalgie, arthralgie, rétention liquidienne ou œdème, diabète et tumeurs malignes).

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité des essais LIPO-010 et CTR-1011 était le pourcentage de variation du TAV à la 26^e semaine. Dans l'étude de Stanley et coll. 2014, les critères coprimaires d'évaluation de l'efficacité étaient les changements du TAV (mesurés par tomodensitométrie) et l'accumulation de graisse dans le foie (paramètres non retenus dans le cadre de cette revue).

Effacité

Dans les trois études incluses, la tésamoréline a été associée à une réduction plus importante et statistiquement significativement du TAV, comparativement au placebo : les différences moyennes des moindres carrés (MC) (intervalle de confiance [IC à 95 %]) pour la tésamoréline vs le placebo étaient de -19,6 % (-23,7 % à -15,3 %) dans l'essai LIPO-010 à la 26^e semaine, de -11,7 % (-16,2 % à -7,1 %) dans l'essai CTR-1011, également à la 26^e semaine, et de -16,6 % (-30,6 % à -2,6 %) dans l'étude de Stanley et coll., à six mois. Dans les essais LIPO-010 et CTR-1011, la tésamoréline a été associée à une réduction statistiquement plus élevée du tour de taille après 26 semaines de traitement, par rapport au placebo, les différences absolues (IC à 95 %) étant de -1,8 cm (-2,8 cm à -0,9 cm) et de -1,3 cm (-2,4 cm à 0,2 cm), respectivement. Ces différences dépassent la limite prédéfinie de pertinence clinique de 1 cm; le manque de rigueur dans la détermination de ce seuil n'a pas permis de confirmer la signification clinique de ces résultats. Dans les deux mêmes essais, on n'a observé aucune différence statistiquement significative à la 26^e semaine entre les groupes de traitement pour ce qui est de la variation de l'évaluation du volume de l'abdomen. En revanche, on a noté une discordance dans les effets de la tésamoréline vs le placebo concernant les fluctuations du désarroi des patients associé à l'apparence de leur ventre et des notes attribuées par ces derniers à ce paramètre. Les échelles utilisées pour mesurer les variations du volume de l'abdomen et la détresse des patients n'ont pas fait l'objet d'une évaluation approfondie et par conséquent la signification clinique des changements observés est incertaine. On n'a pas noté non plus de différence statistiquement significative entre la tésamoréline et le placebo au regard des variations du score global de la QdV (évaluation des différentes composantes) à la 26^e semaine.

Lors de la phase de prolongation, les patients ayant pris la tésamoréline en continu (groupe T-T) ont obtenu une réduction plus importante et statistiquement significative du TAV que ceux qui avaient interrompu le traitement à partir des semaines 26 à 52 (groupe T-P) : les différences moyennes des MC (IC à 95 %) étaient de -20,4 % (-29,8 % à -11,0 %) et de -25,8 % (-40,7 % à -10,9 %) dans les essais LIPO-010 et CTR-1012, respectivement. Dans les deux essais, au cours de la même période, les patients du groupe T-P ont toutefois connu des augmentations de la masse de TAV pouvant atteindre 24,9 %. En outre, dans le groupe T-T comparativement au groupe T-P, de la 26^e à la 52^e semaine, les patients ont présenté des améliorations plus importantes et statistiquement significatives du désarroi associé à l'apparence de leur ventre et de la note qu'ils ont attribuée à ce paramètre, même si aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre les groupes de traitement concernant les variations de l'évaluation du volume de l'abdomen.

Effets indésirables

Dans les trois essais, au moins 70 % des participants ont présenté un effet indésirable apparu en cours de traitement (EICT) à la 26^e semaine. La proportion de patients ayant présenté un EI a été plus forte, par ordre d'importance, dans l'étude de Stanley et coll. (tésamoréline : 89,3 %; placebo : 95,5 %), puis dans la phase principale de l'essai LIPO-010 et enfin dans l'essai CTR-1011. Environ 5 % de patients en plus ont présenté un EI dans le groupe recevant la tésamoréline (LIPO-010 : 82,8 %; CTR-1011 : 74,1 %) comparativement au groupe placebo (LIPO-010 : 75,9 %; CTR-1011 : 69,8 %). Aucun décès n'est survenu ni dans l'essai LIPO-010 ni dans l'étude de Stanley et coll., mais deux décès (un dans chaque groupe de traitement) sont survenus au cours de l'essai CTR-1011.

Dans les trois essais, à la 26^e semaine, le pourcentage de patients ayant présenté un EI caractérisé par une réaction au point d'injection, une myalgie, une rétention liquidienne ou un œdème a été plus important dans le groupe recevant la tésamoréline que dans le groupe sous placebo. Dans l'essai LIPO-010, également à la 26^e semaine, on a observé un cas (0,4 %) de diabète (classé comme ECIT) dans le groupe traité par la tésamoréline (aucun cas dans le groupe placebo). Dans le même essai, les cas de cancer ont été plus fréquents dans le groupe traité par la tésamoréline que dans le groupe placebo (2,9 % vs 1,5 %); mais ils ont été moins fréquents dans l'essai CTR-1011 (tésamoréline : 0,4 %; placebo : 3,2 %).

Dans la phase de prolongation de l'essai LIPO-010, des EI ont été observés chez 57,8 %, 74,7 % et 73,9 % des patients des groupes T-T, P-T et T-P, respectivement; les pourcentages correspondants dans l'essai CTR-1012 étaient de 73,9 %, 57,6 % et 76,7 %. Deux patients sont décédés pendant la phase de prolongation de l'essai LIPO-010 – un dans le groupe T-T, et l'autre dans le groupe P-T.

Cout et rentabilité

Au prix soumis, le traitement par la tésamoréline coûte 3 085 \$ pour une boîte de 60 fioles de 1 mg (approvisionnement de 30 jours), soit 51,46 \$ par fiole de 1 mg. La dose recommandée est de 2 mg (deux fioles de 1 mg) injectés par voie sous-cutanée une fois par jour. Le coût annuel du traitement par patient s'élève donc à 37 534 \$.

Le fabricant a soumis une analyse coût-utilité comparant la tésamoréline aux normes de soins (modifications du mode de vie, alimentation et activité physique) dans une cohorte de patients présentant une lipohypertrophie liée au VIH. L'analyse a été menée sur une échelle de temps équivalant à la durée de vie d'un patient (30 ans) et a intégré la perspective du payeur public canadien. Le modèle a supposé que les patients recevaient soit les soins de référence, soit la tésamoréline, qu'ils suivaient le traitement pendant la totalité des 30 ans et qu'ils pouvaient présenter les événements cliniques suivants : 1) complications ou états de la maladie résultant de la lipohypertrophie associée au VIH, ou 2) conséquences de l'observance sous-optimale du traitement contre le VIH attribuable à la lipohypertrophie. Les risques initiaux de présenter un ou plusieurs événements, les risques relatifs de survenue de ces événements, les coûts associés et le score d'utilité étaient tirés d'études d'observation. Les pourcentages de répondeurs et de non-répondeurs au traitement provenaient d'études cliniques sur la tésamoréline dans lesquelles la réponse au traitement était définie comme une diminution de ≥ 8 % du TAV. On a également supposé que 50 % des répondeurs avaient obtenu une réponse « complète », et 50 % une réponse « partielle », que les patients ayant répondu complètement au traitement

présentaient le même risque de survenue d'évènements cliniques que la population générale, et que ceux ayant répondu de façon partielle étaient exposés à un risque intermédiaire entre celui des patients ayant obtenu une réponse complète et celui des non-répondeurs. On a eu recours à une approche similaire pour analyser l'observance du traitement anti-VIH, en considérant que celle-ci était totale, quel que soit le type de réponse (complète ou partielle). Le modèle n'a pris en compte ni l'interruption du traitement par la téSAMORÉLINE pour cause d'EI ni la mortalité et a supposé que les soins de référence n'exigeaient aucune dépense.

Le PCEM a relevé certains aspects importants de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée :

- Le manque de données probantes appropriées associant le paramètre de substitution (réduction du TAV) aux évènements cliniques à long terme dus à la lipohypertrophie et à la non-observance du traitement contre le VIH. Il s'agit d'une limite importante, car les bienfaits cliniques prédits de l'administration de téSAMORÉLINE reposent sur l'hypothèse d'une association directe entre le TAV et les évènements associés à la lipohypertrophie et à l'observance thérapeutique. D'autre part, le bienfondé de l'utilisation du TAV comme paramètre substitutif lors de la modélisation des évènements cliniques n'a pas été démontré.
- L'hypothèse discutable de l'utilisation continue du traitement et du maintien de son efficacité sur une échelle de temps équivalant à la durée de vie d'un patient.
- Les EI associés au traitement médicamenteux n'ont pas été inclus dans l'analyse, ce qui favorise le traitement par la téSAMORÉLINE.

Compte tenu de ces limites, le PCEM a retenu le scénario de référence le plus plausible selon lequel il n'existe pas de différence entre la téSAMORÉLINE et les normes de soins pour ce qui est des évènements cliniques induits par la lipohypertrophie ou la non-observance du traitement anti-VIH. Si on retient ce scénario, la téSAMORÉLINE coûte plus cher (611 657 \$ sur 30 ans; 37 534 \$ sur un an) que les soins de référence, tout en ayant la même efficacité.

Lacunes des études de recherche :

Le Comité a proposé que de nouvelles recherches soient effectuées pour déterminer l'innocuité à long terme de la téSAMORÉLINE. Il faudra également faire d'autres recherches pour établir le lien possible entre la réduction du TAV et les avantages cardiovasculaires hypothétiques associés.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 20 juillet 2016

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce 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 adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte des informations publiées et non publiées disponibles au moment où le CCEM formule ses recommandations ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, tout comme le CCEM dans ses délibérations, prend en considération les observations transmises par les groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et a demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée dans ce document.

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 ou du fabricant du médicament.