

Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

BUDÉSONIDE MMX (CORTIMENT — FERRING CANADA)

Indication : la colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique)

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le budésonide MMX dans l'induction de la rémission chez le patient atteint de colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique) évolutive de forme légère ou modérée.

<u>G</u> amme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Octobre 2016 2017
Longueur du rapport :	7 pages

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 du 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, 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.

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 *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

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.

BUDÉSONIDE MMX (CORTIMENT — FERRING CANADA)

Indication : la colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique)

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser le budésonide MMX dans l'induction de la rémission chez le patient atteint de colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique) évolutive de forme légère ou modérée.

Motifs de la recommandation :

1. Même si deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) (CORE I [N = 510] et CORE II [N = 512]) démontrent que la proportion de patients bénéficiant d'une rémission complète en huit semaines est statistiquement plus grande avec le budésonide MMX qu'avec le placebo, rien de probant dans ces essais cliniques n'indique que le budésonide MMX procure un bénéfice clinique comparable à celui d'un traitement de première intention (acide 5-aminosalicylique [5-ASA]) ou de deuxième intention (corticostéroïde systémique) approprié dans l'induction d'une rémission chez le patient atteint de colite ulcéreuse évolutive de forme légère ou modérée. L'étude CORE I compte un groupe traité par la mésalazine (Asacol 2 400 mg), alors que l'étude CORE II compte un groupe traité par le budésonide (Entocort EC 9 mg); toutefois, les études n'ont formé ces deux groupes qu'à titre de référence et elles n'ont pas la puissance pour comparer ces médicaments au budésonide MMX ou au placebo.
2. En l'absence d'études rigoureuses comparant directement le budésonide MMX à d'autres traitements de référence, le Comité a examiné la comparaison indirecte présentée par le fabricant. Cependant, des aspects en limitent la portée, notamment le petit réseau d'études, plusieurs liens à une seule étude et l'hétérogénéité clinique des études quant à la durée du traitement et à la définition de la rémission complète. Pour cette raison, les résultats de la métaanalyse en réseau en ce qui a trait à l'induction d'une rémission clinique complète sont incertains.
3. Les études examinées ici n'offrent pas de preuves démontrant que le budésonide MMX entraîne moins d'effets indésirables systémiques que les corticostéroïdes administrés par la voie orale ou rectale chez le patient atteint de colite ulcéreuse, particulièrement ceux relevant de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

À souligner :

- Le Comité souligne que l'étude CONTRIBUTE évaluant l'efficacité et l'innocuité du budésonide MMX 9 mg comparativement au placebo dans la prise en charge de la colite ulcéreuse chez des adultes dont la maladie est mal maîtrisée par 5-ASA en administration orale ne paraissait que sous la forme d'un résumé au moment de la revue systématique du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Octobre 2016 2017
Longueur du rapport :	7 pages

Sujets de discussion :

- Le Comité note que, dans les deux études CORE, un important paramètre clinique n'est pas statistiquement significatif, à savoir la différence moyenne entre le budésonide MMX et le placebo quant à la proportion de patients bénéficiant d'une amélioration clinique.
- Il note également que les observations transmises par des groupes de défense des intérêts de patients sont catégoriques quant à l'importance de l'accès à une option thérapeutique qui procure une amélioration de la qualité de vie tout en entraînant moins d'effets indésirables que la prednisone. Les preuves examinées dans le cadre de la revue systématique ne démontrent pas que le budésonide MMX fait mieux que les options thérapeutiques offertes à l'heure actuelle sur le plan de la qualité de vie ou de l'innocuité.

Lacunes de la recherche :

- Le Comité souligne la nécessité d'études comparatives directes qui évalueraient l'efficacité du budésonide MMX comparativement à des traitements de référence dans la prise en charge de la colite ulcéreuse évolutive de forme légère ou modérée.
- Il convient de la possibilité que le budésonide MMX entraîne moins d'effets indésirables systémiques que les corticostéroïdes classiques; pour le savoir cependant, il faudrait que des études rigoureuses le comparent sur ce plan à des corticostéroïdes en administration orale ou rectale dans la prise en charge de la colite ulcéreuse évolutive de forme légère ou modérée.

Contexte :

Le budésonide est un corticostéroïde aux propriétés anti-inflammatoires, quoique son mécanisme d'action précis ne soit pas élucidé. Le médicament subit un métabolisme hépatique de premier passage étendu, ce qui peut diminuer sa biodisponibilité systémique; il est offert en préparations destinées à la voie orale ou rectale dans la prise en charge de la colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique) ou de la maladie de Crohn. Le budésonide MMX est une préparation orale de budésonide faisant appel à la technologie de libération colique Multi Matrix : le médicament est libéré à un rythme constant dans le côlon. Il se présente en comprimés de 9 mg à libération retardée et prolongée destinés à l'administration par la voie orale. Santé Canada a autorisé son utilisation dans l'induction de la rémission chez l'adulte atteint de colite ulcéreuse (rectocolite hémorragique) évolutive de forme légère ou modérée. La posologie recommandée est d'un comprimé le matin chaque jour pendant huit semaines au maximum.

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR et d'études pivots sur le budésonide MMX, 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 personnes atteintes de colite ulcéreuse évolutive de forme légère ou modérée et de leurs aidants.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de défense des intérêts de patients (la Société gastro-intestinale et Crohn et Colite Canada) qui ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les symptômes physiques de la colite ulcéreuse comme le saignement rectal, la diarrhée fréquente, la douleur abdominale et la fatigue peuvent être la source de symptômes psychologiques, notamment la dépression, l'anxiété et le stress. Les patients vivent dans la crainte constante d'une poussée ou de l'envie pressante de déféquer.
- Les traitements actuels, notamment 5-ASA, les corticostéroïdes topiques et systémiques, ont pour objectif de maîtriser les symptômes et de prévenir les conséquences de la maladie en diminuant l'inflammation aiguë. Ils ne sont pas toujours efficaces et entraînent souvent des effets indésirables, surtout les corticostéroïdes systémiques. Les biomédicaments sont réservés en général à la prise en charge de la maladie modérée ou grave, alors que la chirurgie demeure un dernier recours.
- Les patients souhaitent avoir à leur disposition plus d'options thérapeutiques occasionnant moins d'effets indésirables et ils espèrent que le budésonide MMX sera une option sûre et efficace en raison de son mode de libération sélectif, qui permettra d'éviter ou de repousser le traitement par un biomédicament.

Essais cliniques

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Octobre 2016 2017
Longueur du rapport :	7 pages

La revue
systématique

du PCEM englobe 2 ECR de phase 3, à double insu et comparatifs avec placebo évaluant l'efficacité et l'innocuité du budésônide MMX à la dose de 9 mg dans le traitement de la colite ulcéreuse évolutive de forme légère ou modérée chez l'adulte. L'étude CORE I (N = 510) comporte également un groupe traité par la mésalazine (Asacol 2 400 mg), tandis que l'étude CORE II (N = 512) compte un groupe traité par le budésônide (Entocort EC 9 mg), bien que ni l'une ni l'autre n'aient la puissance pour comparer ces médicaments au placebo ou au budésônide MMX; ces groupes ne sont là qu'à titre de référence. Les participants sont des personnes de 18 à 75 ans dont les antécédents de colite ulcéreuse évolutive de forme légère ou modérée remontent à 6 mois à tout le moins, conformément à un indice d'activité Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UCDAI) allant de 4 à 10.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité s'est attardé à ceux que voici :

- La rémission clinique et endoscopique qui s'entend d'un score UCDAI ≤ 1 et de sous-scores de saignement rectal et de fréquence des selles de 0, d'une muqueuse normale à l'endoscopie et d'une diminution ≥ 1 point du score endoscopique initial. L'indice UCDAI regroupe quatre éléments : la fréquence des selles, le saignement rectal, l'apparence de la muqueuse et l'évaluation de l'activité de la maladie par le médecin. Chaque volet est noté de 0 (normal ou pas d'anomalies) à 3 (fréquence des selles > 4 par jour; saignement rectal : du sang surtout; apparence de la muqueuse : exsudation et saignement spontané; évaluation du médecin : état grave).
- L'amélioration clinique qui désigne une amélioration ≥ 3 points du score UCDAI.
- L'amélioration endoscopique qui correspond à une amélioration ≥ 1 point du sous-score UCDAI d'apparence de la muqueuse.
- La cicatrisation muqueuse conformément à un score histologique total ≤ 1 à toutes les biopsies, déterminé selon les critères de notation (allant de 0 [normal] à 3) dans quatre catégories : entérocytes (3 = ulcération franche), cryptes (3 = abcès), cellules mononucléaires (3 = hausse marquée) et neutrophiles (3 = hausse marquée).
- Le questionnaire sur la qualité de vie et la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (IBD-Qol), questionnaire de 32 items destiné à évaluer les symptômes, la santé en général, l'humeur, les problèmes d'ordre social ou professionnel du patient, qui découlent de la colite ulcéreuse. La hausse du score indique l'atténuation de la maladie, alors qu'une diminution du score est le signe de l'aggravation de la maladie.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables liés aux glucocorticoïdes et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

La rémission clinique et endoscopique la semaine 8 est le principal résultat d'intérêt aux fins d'évaluation de l'efficacité dans les études CORE.

Efficacité

- Dans les deux études CORE, la proportion de patients en rémission complète la semaine 8 est statistiquement plus grande dans le groupe du budésônide MMX que dans le groupe du placebo (CORE I : différence moyenne [DM] de 10,4 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 2,2 % à 18,7 %; $P = 0,0143$; CORE II : DM de 12,9 %; IC à 95 % de 4,6 % à 21,3 %; $P = 0,0047$).
- La proportion de patients jouissant d'une amélioration clinique la semaine 8 n'est pas statistiquement plus grande dans le groupe du budésônide MMX que dans le groupe du placebo, et ce, dans les deux études CORE (CORE I : DM de 8,5 %; IC à 95 % de -2,8 % à 19,9 %; $P = 0,1420$; CORE II : DM de 8,5 %; IC à 95 % de -5,0 % à 22,0 %; $P = 0,2215$).
- Dans les deux études CORE, la proportion de patients chez qui l'on note une amélioration endoscopique la semaine 8 est plus grande dans le groupe du budésônide MMX que dans le groupe du placebo (CORE I : 41,5 % contre 33,1 %; CORE II : 42,2 % contre 31,5 %). Comme la différence sur le plan de l'amélioration clinique n'est pas statistiquement significative dans ni l'une ni l'autre des études, celles-ci ne procèdent pas à une analyse statistique de la différence entre le budésônide MMX et le placebo quant à l'amélioration endoscopique, conformément au plan d'analyse hiérarchique établi.
- Dans l'étude CORE I, la DM entre le budésônide MX et le placebo sous l'angle de la proportion de patients chez qui l'on observe une cicatrisation histologique la semaine 8 n'est pas statistiquement significative (-2,5 %; IC à 95 % de -8,2 % à 3,1 %; $P = 0,3759$). Dans l'étude CORE II, la DM est statistiquement significative (9,8 %; IC à 95 % de 1,1 % à 18,5 %; $P = 0,0361$).
- Dans l'étude CORE I, la variation moyenne (écart type [ÉT]) du score total IBD-Qol en 8 semaines est de 19,1 (41,4) dans le groupe du budésônide MMX et de 23,2 (42,3) dans le groupe du placebo. Dans l'étude CORE II, la variation moyenne (ÉT) du score total IBD-Qol en 8 semaines est de 21,4 (34,3) dans le groupe du budésônide MMX et de 23,7 (39,4) dans le groupe du placebo.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Octobre 2016 2017

Longueur du rapport : 7 pages

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'étude CORE I, l'incidence d'événements indésirables est du même ordre dans les groupes du budésonide MMX et du placebo (57,5 % contre 62,8 %). Pour ce qui est de l'étude CORE II, l'incidence est plus élevée dans le groupe du budésonide MMX que dans le groupe du placebo (55,5 % contre 44,2 %). Les incidents indésirables les plus fréquents sont l'aggravation de la maladie, la céphalée, la nausée, l'insomnie et la douleur abdominale.
- Dans les deux études, l'incidence des événements indésirables graves est semblable dans les groupes du budésonide MMX et du placebo (CORE I : 2,4 % contre 2,3 %; CORE II : 3,1 % contre 3,9 %). Les abandons pour cause d'effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe du placebo que dans le groupe du budésonide MMX (18,6 % contre 11,8 %) dans l'étude CORE I. C'est l'inverse dans l'étude CORE II où la proportion de patients qui cessent le traitement pour cause d'effets indésirables est plus grande dans le groupe du budésonide MMX que dans le groupe du placebo (18,8 % contre 14,7 %).
- Dans l'étude CORE 1, les incidents indésirables liés aux glucocorticoïdes sont de fréquence semblable dans les groupes du budésonide et du placebo (11,8 % contre 10,1 %). Dans l'étude CORE II, ils sont plus fréquents dans le groupe du placebo que dans le groupe du budésonide MMX (10,1 % contre 6,3 %). Les incidents indésirables courants liés aux glucocorticoïdes sont le changement d'humeur, les troubles de sommeil et l'insomnie.

Cout et rentabilité

Le budésonide MMX est offert en comprimés de 9 mg au prix de 8,24 \$ le comprimé. À la posologie recommandée de 9 mg par jour, le traitement de 8 semaines (durée maximale recommandée dans la monographie) revient à 461 \$.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare le budésonide MMX au traitement standard (5-ASA à haute dose : 4,8 g/jour) dans l'induction d'une rémission chez des adultes atteints de colite ulcéreuse évolutive de forme légère ou modérée. L'analyse, qui repose sur un modèle Markov de passage d'un état de santé à un autre dans un horizon temporel de cinq ans et la perspective du système de santé public canadien, évalue l'effet du traitement sur le cheminement des patients au fil des états de santé et des options de traitement. Les patients atteints de colite ulcéreuse évolutive de forme légère ou modérée sont traités par le budésonide MMX ou 5-ASA à haute dose en vue d'une rémission. Les patients en rémission sont soumis à un traitement d'entretien (5-ASA à haute dose), tandis que ceux qui ne sont pas en rémission ou qui rechutent après une rémission passent au traitement suivant prévu dans la modélisation; le traitement commence par une option de première intention (budésonide MMX ou 5-ASA à haute dose) et se poursuit par la prednisone, puis par l'infliximab à dose basse et par l'infliximab à dose élevée, et va jusqu'à l'hospitalisation et à la chirurgie. Les données sur l'efficacité (probabilité d'obtenir une rémission) proviennent d'une métaanalyse en réseau commandée par le fabricant.

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

- L'incertitude quant à l'efficacité clinique comparative du budésonide MMX et de 5-ASA à haute dose, élément déterminant de l'analyse économique. Les résultats de la métaanalyse en réseau sur lesquels se fonde cette comparaison sont incertains, et l'étude CORE 1, qui comporte un groupe de référence traité par la mésalazine (5-ASA), n'a pas la puissance nécessaire pour comparer ce médicament au budésonide MMX.
- Le choix de 5-ASA à haute dose comme comparateur du budésonide MMX n'est pas judicieux étant donné qu'on ne s'attend pas à ce que le budésonide MMX remplace 5-ASA en tant que traitement de première intention selon le clinicien expert du PCEM. Le budésonide MMX est plutôt vu comme un traitement de deuxième intention, de sorte qu'un corticostéroïde (comme la prednisone) serait un comparateur plus approprié. Au vu des preuves dont on dispose, on ne peut conclure qu'un traitement est plus avantageux que l'autre.

La qualité des preuves sur l'efficacité clinique comparative influe sur la détermination de la rentabilité du budésonide MMX par rapport à 5-ASA ou à d'autres corticostéroïdes, telle la prednisone. Or ces preuves sont limitées et il s'ensuit que la rentabilité du budésonide MMX est éminemment incertaine. Au cout journalier de 8,24 \$, le traitement par le budésonide MMX coûte 62 % plus cher que le traitement par 5-ASA générique (3,16 \$) et 97 % plus cher que le traitement par la prednisone (0,22 \$).

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Octobre 2016 2017
Longueur du rapport :	7 pages

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 Wijeysondera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Absences :

Réunion du 19 octobre 2016 : aucune
Réunion du 15 mars 2017 : 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 s'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.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Octobre 2016 2017
Longueur du rapport :	7 pages