

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

ÉLUXADOLINE (VIBERZI — ALLERGAN PHARMA)

Indication : Syndrome du côlon irritable avec diarrhée

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'éluxadoline dans le traitement des adultes atteints du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D).

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Aout 2018
Longueur du rapport :	8 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.

ÉLUXADOLINE (VIBERZI — ALLERGAN PHARMA CO.)

Indication : Syndrome du côlon irritable avec diarrhée

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne pas rembourser l'éluxadoline dans le traitement des adultes atteints du syndrome du côlon irritable avec diarrhée (SCI-D).

Motifs de la recommandation

1. Les résultats de deux essais de phase III menés en double insu, à répartition aléatoire, contrôlés par placebo et à groupes parallèles (IBS-3001, N = 1 281; IBS-3002, N = 1 146) montrent une amélioration statistiquement significative du critère d'évaluation principal composé (douleur quotidienne et consistance des selles quotidiennes) avec la prise de l'éluxadoline (75 mg deux fois par jour et 100 mg deux fois par jour) comparativement au placebo entre le début de l'étude et les semaines 12 et 26. Cependant, seul environ le tiers des patients traités par l'éluxadoline ont répondu au traitement selon ce critère d'évaluation composé et la réponse tient principalement à l'élément de la consistance des selles. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'éluxadoline et le placebo en ce qui concerne le pourcentage de patients répondant au traitement quant à la douleur quotidienne dans les deux essais entre le début de l'étude et les semaines 12 ou 26. Dans l'étude IBS-3002, la comparaison de la qualité de vie au moyen de la différence entre les moyennes des moindres carrés des résultats au questionnaire sur la qualité de vie liée au syndrome du côlon irritable (*Irritable Bowel Syndrome — Quality Of Life*, IBS-QOL) montre une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement de référence et du placebo sauf aux semaines 26 et 30 dans le groupe recevant 100 mg d'éluxadoline. Cependant, l'éluxadoline n'apporte pas de bienfait manifeste à la qualité de vie des patients selon le questionnaire IBS-QOL sous l'angle du pourcentage de patients ayant atteint le seuil de la différence minimale importante sur le plan clinique (DMIC) de 14 points, déterminé au préalable, sauf dans le groupe de l'étude IBS-3001 prenant 100 mg d'éluxadoline à 52 semaines. La capacité d'interprétation des résultats est davantage limitée par l'absence de contrôle des tests statistiques multiples pour les critères d'évaluation autres que le critère d'évaluation principal composé et par le pourcentage élevé de patients ayant abandonné l'étude.
2. Dans les deux essais, l'éluxadoline est associée à des taux plus élevés de retrait en raison d'événement indésirable que le placebo. Sept patients, tous traités par l'éluxadoline, ont signalé une pancréatite.
3. Aucune donnée comparative directe ou indirecte n'est disponible pour évaluer l'avantage clinique de l'éluxadoline comparativement à d'autres médicaments couramment utilisés dans le traitement du SCI-D.

Points de discussion

- Le comité reconnaît que l'éluxadoline est le premier médicament d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement des patients atteints du SCI-D. Cependant, plusieurs autres médicaments (antidiarrhéiques, antidépresseurs tricycliques et antispasmodiques, par exemple) sont couramment utilisés en pratique clinique pour traiter les symptômes de diarrhée des patients atteints du SCI-D. L'efficacité clinique comparative de l'éluxadoline par rapport à celle d'autres médicaments couramment utilisés, comme le loperamide, est inconnue.

Contexte

L'éluxadoline est indiquée par Santé Canada dans le traitement du SCI-D chez les adultes. L'éluxadoline a un effet mixte d'agoniste des récepteurs opioïdes mu et d'antagoniste des récepteurs opioïdes delta. Il est offert en comprimés oraux et la dose autorisée par Santé Canada est de 100 mg deux fois par jour. Une dose réduite de 75 mg est aussi autorisée et recommandée chez les patients gériatriques ou les patients qui ne tolèrent pas la dose de 100 mg.

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

Le comité a pris en considération l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'un essai contrôlé randomisé de phase III portant sur l'éluxadoline et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le comité a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert ayant de l'expérience dans le traitement des patients atteints du SCI-D, et l'information soumise par un groupe de patients au sujet de l'évolution de l'état de santé et des enjeux importants pour les patients.

Observations de patients

Un groupe de patients, la Société gastro-intestinale, a fourni des commentaires dans le cadre de cette demande. Le point de vue des patients provient de sources imprimées, d'une rétroaction collective de patients associés à la société et atteints du SCI à prédominance diarrhéique, de renseignements écrits par des médecins pour leurs publications (bulletins, dépliants et sites Web) et de réponses à un sondage en ligne (auquel ont répondu environ 3 000 personnes) mené auprès de patients atteints du SCI. Les points suivants résument les commentaires clés du groupe de patients :

- Les personnes atteintes du SCI-D indiquent que l'un des aspects les plus gênants de la maladie est de ne pas savoir quand les symptômes frapperont. Par conséquent, nombre d'entre elles évitent les activités sociales et les sorties, qui peuvent les rendre mal à l'aise, embarrassées et honteuses, nuisant ainsi grandement à leur qualité de vie.
- Même si certains traitements existent pour le SCI-D, notamment un régime alimentaire et de l'exercice, de la physiothérapie et des antidiarrhéiques, de nombreux patients ne voient pas d'amélioration lorsqu'ils ont recours à ces options de traitement.
- Les patients indiquent que ces traitements deviennent inefficaces au fil du temps ou ne fonctionnent pas, et que l'abordabilité des traitements et des produits est un enjeu.
- Les patients s'attendent à ce que l'éluxadoline offre une option de traitement additionnelle, étant donné que le SCI est un trouble qui se manifeste de manière très individuelle.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur deux essais contrôlés randomisés de phase III, menés en double insu et avec groupes parallèles (IBS-3001, N = 1 281; IBS-3002, N = 1 146) auprès de patients atteints du SCI-D, diagnostiqué selon les critères de Rome III.

Les patients ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1:1 pour recevoir 75 mg d'éluxadoline deux fois par jour, 100 mg d'éluxadoline deux fois par jour ou un placebo. Le critère d'évaluation principal des deux essais est le résultat composé du score du pire épisode de douleur abdominale et de la consistance des selles durant une période de 12 semaines (semaines 1 à 12) (exigence du critère d'évaluation de la FDA) ou de 26 semaines (semaines 1 à 26) (exigence du critère d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments). Les deux études ont la même méthodologie, sauf que dans l'étude IBS-3001, la période de traitement en double insu s'est poursuivie pendant 26 semaines supplémentaires, puis les patients ont fait l'objet d'un suivi d'une durée de deux semaines, alors que l'étude IBS-3002 comprend une période de sevrage à simple insu de quatre semaines supplémentaires. Tous les résultats en matière d'efficacité ont été rapportés soit à la semaine 12 ou 26. Les réponses au questionnaire IBS-QOL sont rapportées à la dernière visite de chacune des études. Les limites des études sont les suivantes : l'absence de traitements de référence, un pourcentage élevé de patients se retirant dans les deux études, le choix d'un critère d'évaluation principal qui n'est pas souvent utilisé dans la pratique clinique et l'absence d'ajustement pour les tests statistiques multiples.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le comité a examiné ceux que voici :

- Consistance des selles (fait partie du critère d'évaluation principal dans les deux essais) : un patient ayant répondu au traitement en ce qui a trait à la consistance des selles est défini dans les essais comme un patient qui note, au moins la moitié

des jours d'une période de 12 ou de 26 semaines, un score quotidien de consistance des selles inférieur à 5 à l'échelle de Bristol ou qui note une absence de selles lorsqu'elle s'accompagne d'une diminution d'au moins 30 % du score quotidien du pire épisode de douleur abdominale comparativement au début de l'étude.

- L'intensité de la douleur (fait partie du critère d'évaluation principal dans les deux essais) : un patient ayant répondu au traitement en ce qui a trait à la douleur est défini dans les essais comme étant un patient ayant noté une amélioration d'au moins 30 % du score quotidien du pire épisode de douleur abdominale comparativement au début de l'étude au moins la moitié des journées d'une période de 12 ou de 26 semaines.
- Le soulagement des symptômes du SCI, dont : le malaise abdominal (critère d'évaluation secondaire dans les essais, mesuré comme étant un patient qui répond favorablement à la question hebdomadaire sur le soulagement adéquat des symptômes du SCI au moins la moitié du temps sur une période de 12 ou de 26 semaines); la défécation impérieuse (critère d'évaluation secondaire dans les essais, nombre d'épisodes quotidiens de défécation impérieuse rapportés par le patient); la fréquence des selles (critère d'évaluation secondaire dans les essais, mesuré par le nombre de selles quotidiennes rapportées par le patient).
- Qualité de vie liée à la santé : évaluée au moyen du questionnaire IBS-QOL, qui comprend 34 questions auxquelles répond le patient selon une échelle de Likert de 5 points, où 1 correspond au plus faible impact sur la qualité de vie et 5 au plus grand impact. Un patient répondant au traitement en ce qui concerne le questionnaire IBS-QOL est défini comme un patient qui parvient à une amélioration d'au moins 14 points au score total entre le début de l'étude et la visite notée (à la semaine 12 ou 26) au moins la moitié des jours d'une période de 12 ou de 26 semaines).
- Les évènements indésirables, les évènements indésirables graves et le retrait en raison d'un évènement indésirable.

Le critère d'évaluation principal des deux essais est le résultat composé du score du pire épisode de douleur abdominale et de la consistance des selles durant une période de 12 semaines (exigence du critère d'évaluation de la FDA) ou de 26 semaines (exigence du critère d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments). Un patient ayant répondu au traitement est défini comme un patient qui répond aux critères d'amélioration pour le pire épisode de douleur abdominale et la consistance des selles. Pour chaque composante, le patient doit avoir signalé une amélioration d'au moins 30 % comparativement à la visite de présélection pendant au moins 50 % des journées de la période en question.

Efficacité

Dans l'étude IBS-3001, 23,9 % des patients prenant 75 mg d'éluxadoline et 25,1 % des patients prenant 100 mg d'éluxadoline ont répondu au traitement dans la période de 12 semaines comparativement à 17,1 % des patients du groupe placebo (différences statistiquement significatives de 6,8 % dans le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et de 8,0 % dans le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline comparativement au placebo). Aucun calcul des intervalles de confiance (IC) n'est disponible. Dans l'étude IBS-3002, pour la même période de 12 semaines, des pourcentages plus élevés de personnes ayant répondu au traitement ont été observés dans les groupes traités par l'éluxadoline : 28,9 % dans le groupe prenant 75 mg, 29,6 % dans le groupe prenant 100 mg, et 16,2 % dans le groupe placebo (différences statistiquement significatives de 12,7 % dans le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et de 13,4 % dans le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline comparativement au placebo). Dans l'étude IBS-3001, pour la période de 26 semaines, 23,4 % des patients prenant 75 mg d'éluxadoline et 29,3 % des patients prenant 100 mg d'éluxadoline ont répondu au traitement comparativement à 19,0 % des patients du groupe placebo (différences de 4,4 % dans le groupe prenant 75 mg de l'éluxadoline et de 10,0 % dans le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline comparativement au placebo). La différence entre le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et le groupe placebo n'est pas statistiquement significative alors que la différence entre le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline et le groupe placebo l'est. Aucun calcul des IC n'est disponible. Dans l'étude IBS-3002, pour la même période de 26 semaines, on a observé des pourcentages plus élevés de personnes ayant répondu au traitement dans les groupes prenant l'éluxadoline; 30,4 % dans le groupe à 75 mg, 32,7 % dans le groupe à 100 mg, et 20,2 % dans le groupe placebo (différences statistiquement significatives de 10,2 % dans le groupe à 75 mg et de 12,5 % dans le groupe à 100 mg comparativement au placebo).

Les études analysent chacun des éléments du critère d'évaluation principal à titre de critères d'évaluation secondaires. Les résultats du pire épisode de douleur abdominale ne montrent pas de différences statistiquement significatives entre les groupes éluxadoline et

placébo dans les deux études ni dans les résultats groupés. Plus précisément, dans l'étude IBS-3001, au terme de la période de 12 semaines, on a rapporté que respectivement 42,4 %, 43,2 % et 39,6 % des patients ont répondu au traitement pour ce qui est de la douleur dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo, alors que dans l'étude IBS-3002, respectivement 48,0 %, 51,0 % et 45,3 % des patients ont répondu au traitement dans les mêmes groupes. Durant la période de 26 semaines, on a rapporté dans l'étude IBS-3001 respectivement 45,2 %, 46,5 % et 43,3 % de patients répondant au traitement pour ce qui est de la douleur dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo, alors que dans l'étude IBS-3002, on a rapporté 47,5 %, 50,0 % et 44,8 % de patients répondant au traitement dans les mêmes groupes. Les résultats en matière de consistance des selles montrent des différences statistiquement significatives entre les groupes éluxadoline et placebo à tous les moments d'évaluation et dans les deux études. Plus précisément, au terme de la période de 12 semaines, on a rapporté dans l'étude IBS-3001 respectivement 30,0 %, 34,3 % et 22,0 % de patients répondant au traitement dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo, alors que dans l'étude IBS-3002, on a rapporté 37,0 %, 35,6 % et 20,9 % de patients répondant au traitement dans les mêmes groupes. Dans l'étude IBS-3001, durant la période de 26 semaines, on a rapporté respectivement 28,1 %, 34,0 % et 24,1 % de patients répondant au traitement dans les groupes prenant 75 mg d'éluxadoline, 100 mg d'éluxadoline et le placebo, alors que dans l'étude IBS-3002, on a rapporté 34,4 %, 39,8 % et 23,6 % de patients répondant au traitement dans les mêmes groupes.

D'autres critères d'évaluation pertinents pour cet examen du PCEM sont la fréquence des selles, le score du malaise abdominal, les épisodes de défécation impérieuse et les patients répondant au traitement pour ce qui est du score total du questionnaire IBS-QOL. Tous ces critères d'évaluation ont été rapportés à titre de critères d'évaluation secondaires dans les deux études et n'ont pas fait l'objet d'ajustement pour les tests multiples. Pour ce qui est de la fréquence des selles, il y a [REDACTED] versus placebo [REDACTED]. Plus précisément, à la semaine 12, le risque relatif de la fréquence des selles dans l'étude IBS-3001 est respectivement de [REDACTED] dans la comparaison entre le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et le groupe placebo et dans la comparaison entre le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline et le groupe placebo. Le risque relatif de la fréquence des selles dans l'étude IBS-3002 au même moment est respectivement de [REDACTED] dans la comparaison entre le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline et le groupe placebo et dans la comparaison entre le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline et le groupe placebo. Des résultats [REDACTED] ont été observés à 26 semaines. . Quant aux scores du malaise abdominal, on observe également une [REDACTED]. Des résultats similaires ont été observés quant au nombre d'épisodes de défécation impérieuse.

La qualité de vie liée à la santé, mesurée au moyen du questionnaire IBS-QOL, a été analysée de deux manières : la différence entre les moyennes des moindres carrés du score total entre les groupes éluxadoline et placebo, et le pourcentage de patients répondant au traitement en utilisant une valeur de DMIC de 14 points. Dans l'ensemble, les comparaisons effectuées au moyen de la différence entre les moyennes des moindres carrés montrent des différences statistiquement significatives entre les groupes traités et les groupes recevant le placebo, sauf aux semaines 26 et 30 dans le groupe recevant 100 mg d'éluxadoline de l'étude IBS-3002. Cependant, lorsqu'on utilise la définition de la DMIC pour déterminer les patients répondant au traitement, aucune différence statistiquement significative n'est observée dans les études, sauf dans le groupe prenant 100 mg d'éluxadoline à la semaine 52 de l'étude IBS-3001.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Dans l'étude IBS-3001, une proportion plus élevée de patients a présenté au moins un événement indésirable grave avec l'éluxadoline qu'avec le placebo (5,8 % dans le groupe à 75 mg, 5,6 % dans le groupe à 100 mg et 3,7 % dans le groupe placebo).

Dans l'étude IBS-3002, une proportion similaire de patients a présenté au moins un événement indésirable grave avec l'éluxadoline et avec le placebo (2,4 % dans le groupe à 75 mg, 3,7 % dans le groupe à 100 mg, et 2,1 % dans le groupe placebo).

Dans l'ensemble, dans l'étude IBS-3001, il y a eu davantage d'événements indésirables dans le groupe prenant 75 mg d'éluxadoline (60,5 %) que dans les groupes prenant 100 mg d'éluxadoline (55,3 %) ou le placebo (55,5 %). Alors qu'on a observé des proportions globales similaires de patients présentant au moins un événement indésirable dans les deux groupes de traitement (59,9 % dans le groupe à 75 mg et 61,8 % dans le groupe à 100 mg), ces proportions sont plus élevées que dans le groupe placebo (55,9 %).

Cout et rapport cout/efficacité

L'éluxadoline est indiquée dans le traitement du SCI-D. Le fabricant a proposé un prix unitaire de 2,26 \$ pour les comprimés de 75 mg et de 100 mg (4,51 \$ par jour). Le cout annuel moyen de l'éluxadoline est de 1 620 \$ par patient.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité du point de vue du système public de soins de santé du Canada dans laquelle l'éluxadoline est comparée au traitement non pharmacologique (TNP) dans le traitement des patients atteints du SCI-D. L'analyse est fondée sur un modèle de Markov dans lequel les patients sont suivis durant un horizon temporel de cinq ans selon des cycles de quatre semaines correspondant aux moments de collecte des données dans les études IBS-2001, IBS-3001 et IBS-3002. Quant aux patients qui ont arrêté le traitement après quatre semaines, le fabricant a reporté le dernier résultat sur la qualité de vie du patient pour le reste du modèle, et a utilisé des données de persistance pour représenter les patients qui ont arrêté l'éluxadoline ou le TNP après quatre semaines jusqu'à la fin de l'horizon temporel du modèle. Un estimateur de Kaplan-Meier a fourni des estimations de persistance groupées pour les trois études. On a supposé que les patients ayant arrêté l'éluxadoline ont conservé 25 % des bienfaits relatifs pour le reste de la période, malgré l'arrêt du traitement. Le fabricant indique que l'éluxadoline à 100 mg est associée à un cout différentiel par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) de 17 384 \$ comparativement au TNP.

Le PCEM a cerné les limites clés suivantes de l'analyse économique soumise par le fabricant :

- Dans les essais cliniques, on observe peu de différence de persistance eu égard au traitement entre l'éluxadoline et le TNP. Lorsque la persistance est extrapolée, moins de personnes recevant l'éluxadoline arrêtent le traitement comparativement au TNP, entraînant des gains d'AVAQ potentiellement surestimés pour les patients prenant l'éluxadoline.
- La persistance au traitement a été modélisée au moyen de courbes paramétriques séparées pour le TNP (fondées sur le placebo) et l'éluxadoline, malgré l'absence d'analyse comparative justifiant la persistance des bienfaits de l'éluxadoline.
- Les trois essais cliniques sont contrôlés par placebo et présentent des taux de réponse élevés au placebo. Selon la règle d'arrêt modélisée par le fabricant, à quatre semaines avec une utilité de retour aux valeurs de départ, une plus grande proportion de patients a arrêté le traitement à la quatrième semaine et est retournée à l'utilité de départ dans le groupe TNP que dans le groupe éluxadoline. Il s'ensuit une surestimation potentielle des gains d'AVAQ de l'éluxadoline.
- L'utilisation des critères de Rome III pour diagnostiquer le SCI-D n'est pas courante dans la pratique clinique. Par conséquent, les patients vus dans la pratique clinique pourraient avoir des symptômes moins graves que ceux des patients inscrits aux essais cliniques. Cela pourrait entraîner une diminution des bienfaits de l'éluxadoline comparativement à ceux observés dans les essais lorsqu'il est utilisé chez une population présentant des symptômes moins graves.
- Les mesures des résultats utilisées dans l'analyse économique (IBS-QOL et douleur) pour modéliser les effets cliniques de l'éluxadoline ne sont pas couramment utilisées dans la pratique clinique, où l'on se fie principalement aux évaluations subjectives des patients.
- L'hypothèse du fabricant selon laquelle l'éluxadoline procure des bienfaits continus de 25 % après l'arrêt du traitement, maintenus durant l'horizon temporel du modèle, n'est pas appuyée par des données cliniques à long terme.
- Le fabricant a inclus les données sur l'efficacité clinique de l'étude IBS-2001, une étude de phase II de validation de concept destinée à l'établissement de la posologie qui n'est pas incluse dans l'examen clinique du PCEM pour l'éluxadoline.

Le PCEM a mené une nouvelle analyse dans laquelle on suppose que la persistance des patients traités par l'éluxadoline et celle des patients soumis au TNP sont similaires, qu'il n'y a aucun bienfait relatif après l'arrêt du traitement, qu'il n'y a pas de couts continus au-delà de la première année, et qui exclut l'étude 2001. La nouvelle analyse du PCEM présente un rapport cout/utilité différentiel de 105 829 \$ par AVAQ pour l'éluxadoline comparativement au TNP. Une réduction du prix de 50 % à 60 % est nécessaire pour atteindre un rapport cout/utilité différentiel de 50 000 \$ par AVAQ.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 juillet 2018

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun