



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

CHLORHYDRATE DE COLESEVELAM

(Lodalis – Valeant Canada LP)

Indication : hypercholestérolémie

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le colesevelam à ce nouveau prix sur la liste des médicaments assurés.

Motifs de la recommandation :

1. Au nouveau prix proposé par le fabricant, le colesevelam est encore et toujours plus coûteux que les autres séquestrants des acides biliaires. À la dose quotidienne recommandée, le colesevelam coûte plus cher que le colestipol (4,40 \$ à 7,70 \$ à raison de 2,5 g à 4,5 g comparativement à 0,91 \$ à 5,46 \$ à une dose allant de 5 g à 30 g); son coût se compare à celui de la cholestyramine seulement lorsque cette dernière est prescrite à une dose élevée (1,32 \$ à 7,90 \$ à raison de 4 g à 24 g).
2. Le Comité estime que l'effet bénéfique relatif du colesevelam demeure incertain, car aucun essai clinique comparatif et randomisé (ECR) ne le compare directement à d'autres séquestrants des acides biliaires.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du colesevelam dans l'indication de la diminution du taux sanguin de cholestérol chez les patients atteints d'hypercholestérolémie (de type IIa selon la classification de Fredrickson) comme médicament d'appoint au régime alimentaire et au mode de vie, lorsque la réaction à ces mesures est inadéquate chez les patients :

- qui ne sont pas adéquatement contrôlés au moyen d'un seul inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine);
- ou qui sont incapables de tolérer une statine.

Le colesevelam est un séquestrant des acides biliaires qui se présente sous la forme de comprimés de 625 mg; la posologie recommandée par Santé Canada est de six comprimés par jour en monothérapie ou de quatre à six comprimés par jour lorsque le médicament est associé à un autre hypolipidémiant. La dose maximale recommandée est de sept comprimés par jour en monothérapie et de six comprimés par jour en polythérapie.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR sur le colesevelam et l'examen critique de l'évaluation pharmacoeconomique du fabricant. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Le PCEM n'a pas relevé d'ECR conformes à ses critères d'admissibilité; en effet, aucun ECR ne compare le colesevelam à d'autres séquestrants des acides biliaires (cholestyramine et colestipol), à la niacine ou à l'ézétimibe dans l'indication dont il est question ici. Le Comité a examiné une synthèse d'information sur le colesevelam préparée par le PCEM; cette synthèse renferme de l'information sur :

- des essais cliniques comparant le colesevelam avec le placebo qui ne satisfont pas les critères déterminés au protocole de l'étude méthodique du PCEM;
- la comparaison indirecte entre le colesevelam et d'autres séquestrants des acides biliaires;
- les caractéristiques des comparateurs;
- la phase de prolongation de longue durée (50 semaines) d'une étude;
- la relation dose effet du colesevelam;
- les effets bénéfiques et les effets néfastes du colesevelam en cas de taux normal de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (cholestérol LDL) en présence d'un risque élevé d'incident cardiovasculaire.

Résumé des constatations :

Effets bénéfiques

Le PCEM a recensé 10 essais cliniques comparatifs avec placebo évaluant le colesevelam en monothérapie ou associé à une statine dans le traitement de l'hypercholestérolémie. Aucun d'eux n'exige que les participants aient été traités auparavant par une statine à la dose maximale tolérée. Le colesevelam se révèle constamment supérieur au placebo dans la réduction du taux de cholestérol LDL, qui va de 12 % à 18 % selon l'essai clinique. Associé à une statine, le colesevelam ne s'avère pas toujours supérieur au placebo (baisse de cholestérol LDL de 4 % à 18 %). Dans ces essais cliniques, les statines sont utilisées à une dose plus basse que ce qui est recommandé couramment. Les groupes du colesevelam subissent plus d'effets indésirables digestifs que les groupes du placebo, quoique la portée statistique de la différence ne soit pas indiquée.

La comparaison indirecte inédite transmise par le fabricant ne détecte pas de différences statistiquement significatives entre le colesevelam et la cholestyramine en ce qui a trait à la réduction du cholestérol LDL; elle en constate une cependant entre le colesevelam et le colestipol, le premier se révélant supérieur au second. Cette comparaison ne décèle pas non plus de différences entre les traitements quant à la tolérance gastro-intestinale. Le PCEM note l'absence de comparaisons directes entre des séquestrants des acides biliaires. L'hétérogénéité des essais et l'absence d'information sur les caractéristiques des patients et d'évaluation de la rigueur méthodologique des essais cliniques figurent au nombre des aspects qui affaiblissent la validité de la comparaison indirecte et accentuent le caractère incertain des résultats.

Les résultats de la phase de prolongation de longue durée d'une étude font ressortir que l'utilisation à long terme du colesevelam n'amène pas une diminution de plus de 15 % du cholestérol LDL. Près de la moitié des participants n'ont pas pris le colesevelam à la dose maximale, et la majorité des patients qui ont interrompu le traitement pour cause d'effets indésirables l'ont fait en raison d'effets digestifs.

L'effet de réduction du cholestérol LDL du colesevelam semble proportionnel à la dose, mais plus la dose augmente, plus la tolérance diminue. Le PCEM n'a pas relevé d'études examinant l'emploi du colesevelam en cas de taux normal de cholestérol LDL et de présence d'un grand risque d'incident cardiovasculaire.

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le colesevelam aux autres séquestrants des acides biliaires (cholestyramine et colestipol) dans le traitement de l'hypercholestérolémie de type IIa selon la classification de Fredrickson en se fondant sur les résultats d'une comparaison indirecte. Rien n'est certain quant à l'équivalence de dose entre le colesevelam et les comparateurs (cholestyramine et colestipol); par conséquent, le PCEM a pris en considération une fourchette de doses de ces médicaments. À la dose quotidienne recommandée, le colesevelam (4,40 \$ à 7,70 \$ à raison de 2,5 g à 4,5 g) coûte plus cher que le colestipol (0,91 \$ à 5,46 \$ à une dose allant de 5 g à 30 g), et il se compare à la cholestyramine seulement lorsque celle-ci est utilisée à une dose élevée (1,32 \$ à 7,90 \$ à raison de 4 g à 24 g).

Observations de groupes de patients :

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Autres sujets de discussion :

- Le fabricant prétend que son médicament est mieux toléré et occasionne moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que d'autres séquestrants des acides biliaires. Le Comité constate que cette allégation n'est pas appuyée par des données probantes issues de comparaisons directes.
- Le Comité insiste sur le fait que Santé Canada a autorisé la mise en marché du colesevelam dans l'indication précise de l'hypercholestérolémie de type IIa selon la classification de Fredrickson. Il craint fort que le médicament soit prescrit hors indication dans d'autres formes d'hypercholestérolémie.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Réunion du 19 septembre 2012

Membres absents :

Deux membres n'y sont pas.

Réunion du 21 novembre 2012

Programme commun d'évaluation des médicaments

Membres absents

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation sont accessibles sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. 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 n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient 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.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.