



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

PRUCALOPRIDE

(Resotran – Janssen Inc.)

Indication : constipation chronique

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le prucalopride.

Motifs de la recommandation

1. Le Comité estime que l'efficacité clinique du prucalopride au sein de la population en question est incertaine étant donné que les essais examinés ont compris une proportion de patients n'ayant jamais subi un échec avec un traitement par laxatifs.
2. Vu l'incertitude quant à l'efficacité clinique du médicament chez les patients qui n'ont pas obtenu un soulagement suffisant au moyen de laxatifs, le Comité souligne l'incertitude quant à la rentabilité du prucalopride.
3. Aux doses quotidiennes recommandées, le coût du prucalopride varie entre 2,15 \$ (1 mg pour les adultes âgés de plus de 65 ans) et 3,30 \$ (2 mg par jour pour les adultes âgés de 65 ans et moins). La plupart des laxatifs oraux coûtent moins d'un dollar par jour.

Contexte

Le prucalopride est indiqué par Santé Canada pour le traitement de la constipation idiopathique chronique chez les femmes qui n'ont pas obtenu un soulagement suffisant au moyen de laxatifs. Le prucalopride est un agoniste sélectif des récepteurs 5-HT₄. Il est offert en comprimés oraux de 1 mg et de 2 mg et la dose recommandée par Santé Canada est de 2 mg, une fois par jour. Pour les patients âgés de plus de 65 ans, la dose recommandée est de 1 mg une fois par jour avec une augmentation à 2 mg une fois par jour en cas de besoin.

Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu sur le prucalopride, une critique de l'évaluation pharmaco-économique du fabricant et des observations d'un groupe de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

Essais cliniques

L'examen méthodique a compris quatre ECR à double insu contre placebo chez des hommes et des femmes adultes présentant une constipation idiopathique chronique.

Dans tous les essais, il y avait une période de rodage de deux semaines durant laquelle la constipation a été confirmée, suivie d'une période de traitement à double insu de 12 semaines. Dans trois essais (PRU-INT-6, n = 720 ; PRU-USA-11, n = 628 ; et PRU-USA-13, n = 651), les patients ont été randomisés afin de recevoir le prucalopride à 2 mg, le prucalopride à 4 mg ou le placebo. Dans un essai (PRU-CRC-3001, mentionné ci-après en tant que l'étude 3001 ; n = 507), les patients ont été randomisés pour recevoir le prucalopride à 2 mg ou le placebo.

Les essais PRU-USA-11 et PRU-USA-13 ont été menés uniquement aux États-Unis, l'essai PRU-INT-6 a été mené en Europe, en Amérique du Nord, en Australie et en Afrique du Sud et l'étude 3001 a été menée sur une population d'Asie et du Pacifique. Dans tous les essais, la majorité des patients ont été des femmes (plus de 85 %) et l'âge moyen s'étend de 42 à 47 ans. La durée moyenne de la constipation au départ a été d'environ 13 ans dans l'étude 3001 et a varié entre 17 à 22 ans dans les autres études. Dans les essais PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, les patients âgés de plus de 65 ans ont représenté moins de 15 % des participants à l'étude. Les patients âgés plus de 65 ans n'ont pas été inclus dans l'étude 3001.

Dans tous les essais, le recours aux laxatifs n'a pas été permis. Néanmoins, les patients n'ayant pas eu d'évacuation intestinale après trois jours consécutifs ou plus ont reçu un traitement de secours par le bisacodyl, suivi d'un lavement en cas de besoin.

Parmi les patients randomisés au placebo ou au groupe prenant le prucalopride à 2 mg, la fréquence d'abandon de l'étude a été inférieure à 15 % pour tous les essais ; la fréquence d'abandon a été similaire entre les groupes de traitement, avec la différence la plus importante entre les groupes étant observée lors de l'essai PRU-USA-11 (17 % contre 13 % pour prucalopride à 2 mg et le placebo respectivement).

Dans les essais PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, la proportion de patients indiquant l'utilisation de laxatifs ou de lavements dans les six mois précédant l'initiation de l'étude était entre 80 % et 89 % et 80 % à 84 % des patients ont signalé que ces traitements n'ont pas permis un soulagement adéquat. Dans l'étude 3001, avant leur entrée à l'étude, environ 70 % des patients ont indiqué l'utilisation de laxatifs ou de lavements. Parmi ces patients, 77 % ont indiqué que l'effet thérapeutique de ces traitements était inadéquat.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : la proportion de patients ayant au moins trois évacuations intestinales spontanées complètes par semaine, les symptômes de la constipation, l'évaluation globale du patient, la qualité de vie et les effets indésirables.

Pour l'ensemble des quatre ECR, le critère d'évaluation principal a été la proportion de patients ayant une moyenne de trois évacuations intestinales spontanées complètes par semaine ou plus.

La qualité de vie a été évaluée au moyen du PAC-QOL (Patient Assessment of Constipation – Quality of Life) et du questionnaire abrégé sur la santé de 36 éléments (SF-36). Le PAC-QOL est un outil d'évaluation de la constipation fiable, valable et réactif. La différence minimale cliniquement importante pour le PAC-QOL s'étend de 0,19 à 0,72, selon la méthode d'estimation.

Résultats

Étant donné la dose recommandée par Santé Canada, le Comité a focalisé ses discussions sur les résultats des patients randomisés au prucalopride à 2 mg, tel que décrit ci-dessous.

Efficacité potentielle ou réelle

- Dans tous les essais, le pourcentage de patients rapportant une moyenne de trois évacuations intestinales spontanées complètes par semaine ou plus, entre la première semaine et la semaine 12, a été statistiquement supérieur pour les groupes sous prucalopride (entre 18 % et 31 %) par rapport aux groupes sous placebo (entre 9 % et 13 %).
- Dans tous les essais, les améliorations des scores PAC-QOL ont été statistiquement supérieures pour les groupes sous prucalopride par rapport au placebo à la semaine 4 et à la semaine 12. Des différences statistiquement significatives au niveau des scores SF-36 ont été rapportées chez les groupes sous prucalopride, mais uniquement pour l'élément physique et seulement dans deux des quatre essais.
- En comparaison au placebo, les patients sous prucalopride ont rapporté des améliorations statistiquement significatives pour ce qui est de l'effort à la défécation, la consistance des selles et la sensation d'évacuation complète dans les études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13, et une amélioration au niveau de la sensation d'évacuation complète dans l'étude 3001. Dans tous les essais, des améliorations statistiquement significatives par rapport au départ des scores de l'évaluation globale du patient de la constipation ont été plus importantes pour les groupes sous prucalopride en comparaison au placebo. L'importance clinique de ces différences est incertaine.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Aucun mort n'a été rapporté lors des essais et aucun souci relatif à l'innocuité cardiovasculaire n'a été soulevé. Les effets indésirables ont été principalement associés au tractus gastro-intestinal.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de coût-utilité comparant le prucalopride en plus d'un traitement de secours (soit le bisacodyl ou un lavement) au placebo en plus d'un traitement de secours dans la prise en charge de la constipation idiopathique chronique chez les femmes adultes n'ayant pas obtenu un soulagement suffisant au moyen de laxatifs sur une période d'un an. Le modèle est basé sur des patients qui passent entre deux états de santé, soit sujet répondant (trois évacuations intestinales spontanées complètes par semaine ou plus) et sujet non répondant, selon les résultats des études PRU-INT-6, PRU-USA-11 et PRU-USA-13 pour la sous-population des femmes. Les scores d'utilité ont été obtenus en appliquant les scores PAC-QOL des ECR aux valeurs EuroQol 5-Dimension. Le fabricant a indiqué que le traitement par prucalopride est associé à coût additionnel par année de vie pondérée par la qualité de vie (QALY) de 30 501 \$ en comparaison au placebo.

Le PCEM a souligné que l'analyse du fabricant comportait plusieurs limites : les données cliniques utilisées par le fabricant n'ont pas pleinement représenté la population du modèle (dans les ECR clés, 22,6 % des patients n'avaient pas subi un échec avec des laxatifs) ; les résultats au niveau des scores SF-36 obtenus lors des essais cliniques n'ont pas indiqué d'améliorations avec le prucalopride en comparaison au placebo de manière générale, laissant penser qu'il n'y a pas d'amélioration importante de la qualité de vie ; des sources de données et des calculs insuffisants ont été fournis pour que le PCEM puisse vérifier les entrées cliniques ; la dose de 1 mg de prucalopride n'a pas été incluse dans l'évaluation économique du fabricant pour prendre en compte le traitement des patients âgés de plus de 65 ans ; et les valeurs d'utilité attribuées par le fabricant ont été spécifiques au traitement et non représentatives des états de santé seuls (sujet répondant, non répondant) dans le scénario de base. Le PCEM n'a pas pu évaluer les conséquences de certaines de ces limites sur les résultats du modèle.

Aux doses quotidiennes recommandées, le coût du prucalopride va de 2,15 \$ (1 mg pour adultes âgés de plus de 65 ans) à 3,30 \$ (2 mg par jour pour adultes âgés de 65 ans et moins). La plupart des laxatifs oraux coûte moins d'un dollar par jour.

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations d'un groupe de patients qui a répondu à son invitation.

- Les patients ont rapporté que la constipation chronique est associée à sensation gênante constante, pouvant nuire ainsi à la qualité de vie du patient.
- Les patients ont suggéré que les traitements actuels peuvent être insuffisants pour la constipation chronique, entraîner des effets indésirables ou ne pas être appropriés à une utilisation à long terme. Les patients doivent varier entre plusieurs traitements d'efficacité limitée.

Autres sujets de discussion

- Le Comité estime que l'importance clinique des différences entre traitements au niveau des scores PAQ-QOL est incertaine.

Membres du CCEM

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

Réunion du 20 juin 2012

Absences

Aucune.

Conflits d'intérêts

Aucun.

À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu des listes de médicaments à l'intention des régimes publics d'assurance médicaments. Les recommandations formulées sont affichées sur le site Web de l'ACMTS en deux versions, soit une en langage technique et une en langage clair.

Les examens cliniques et pharmaco-économiques du PCEM sont fondés sur les renseignements, publiés ou non, qui sont disponibles au moment où le CCEM formule une recommandation. Les examens du PCEM et les délibérations du CCEM tiennent compte des observations présentées par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant a examiné le présent document et n'a pas demandé que des renseignements confidentiels en soient retirés conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM ne remplace pas les soins donnés au patient par un médecin et n'a pas pour objet de remplacer l'avis d'un professionnel de la santé.

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, conclusions et points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial, ni celle du fabricant.

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.