



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### PASIRÉOTIDE

(Signifor — Novartis Pharma Canada)

Indication : maladie de Cushing

#### Recommandation :

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

#### Motifs de la recommandation :

De l'avis du CCEM, les bienfaits cliniques du pasiréotide pour le traitement de la maladie de Cushing sont incertains, parce que le plan de l'unique essai non contrôlé présenté (B2305; N = 162) comportait des limites, qu'il n'y avait pas de justification claire du seuil du taux de réponse (soit 15 % des patients), que la dose de pasiréotide recommandée (0,6 mg deux fois par jour) n'avait pas permis de satisfaire le critère d'évaluation primaire et qu'une forte proportion des participants (60 %) avait abandonné le traitement pendant une période de douze mois.

#### Contexte :

L'indication du pasiréotide homologuée par Santé Canada est le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Cushing chez qui la chirurgie n'est pas envisageable ou s'est soldée par un échec, tant et aussi longtemps que des bienfaits cliniques sont obtenus, c'est-à-dire, selon la monographie de produit, qu'il y a une réduction d'au moins 50 % du taux de cortisol libre urinaire (CLU) et/ou une atténuation des signes ou symptômes de la maladie. La dose initiale de pasiréotide recommandée est de 0,6 mg deux fois par jour par injection sous-cutanée (SC). La dose peut être portée à 0,9 mg deux fois par jour selon la réponse au traitement si le patient tolère le médicament.

#### Sommaire des considérations du CCEM :

Le CCEM a examiné les renseignements suivants, préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : un examen méthodique des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) et des études pivots sur le pasiréotide, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations d'un groupe de patients sur les résultats du traitement et les questions qui comptent pour les personnes atteintes de la maladie de Cushing.

### **Observations de groupes de patients**

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

- Les patients ont signalé que la maladie de Cushing avait des effets « dévastateurs » sur leur vie, ayant des répercussions négatives sur leur bien-être physique, psychologique, social et financier.
- La maladie a un impact considérable tant sur les soignants que sur les membres de la famille du patient. Les répondants ont indiqué que les membres de la famille du patient devaient s'adapter à l'absence d'activités familiales ou sociales régulières en raison des problèmes d'image de soi du patient, qui font que celui-ci a tendance à s'isoler.
- Les répondants ont affirmé que la chirurgie était considérée comme le traitement le plus efficace de la maladie de Cushing, mais que des options thérapeutiques de rechange étaient importantes, car, chez une proportion considérable des patients, les résultats de la chirurgie ne sont pas durables.
- Les répondants ont fait remarquer que le profil des effets indésirables décourageait l'utilisation du pasiréotide.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM a porté sur un essai non contrôlé, randomisé et à insu partiel. L'essai B2305 (N = 162) a évalué l'efficacité et l'innocuité du pasiréotide (0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour) chez des adultes ( $\geq 18$  ans) chez qui on avait confirmé un diagnostic de maladie de Cushing persistante ou récurrente malgré un traitement chirurgical antérieur ou qui n'étaient pas candidats à la chirurgie. La majorité des patients (79 %) avaient déjà reçu un traitement chirurgical contre la maladie de Cushing et près de la moitié (48 %) avaient déjà reçu un traitement médicamenteux.

Le pasiréotide a été administré à double insu pendant trois mois. Les patients qui répondaient aux critères d'amélioration prédéfinis ont continué de prendre la même dose du médicament pendant trois autres mois. Chez les autres patients, l'insu a été levé au bout de trois mois et la dose de pasiréotide a été augmentée de 0,3 mg deux fois par jour. Au bout de six mois, l'insu a été levé chez tous les patients et on a examiné le critère d'évaluation primaire. On a ensuite entrepris une phase de traitement ouvert d'une durée de six mois pendant laquelle la dose de pasiréotide pouvait être augmentée par paliers de 0,3 mg deux fois par jour (jusqu'à concurrence de 1,2 mg deux fois par jour) si le taux de CLU était supérieur aux valeurs normales ou réduite par paliers de 0,3 mg deux fois par jour à tout moment en cas de toxicité inacceptable.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis au préalable dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM s'est penché sur les suivants :

- Proportion des patients répondant au traitement, c'est-à-dire chez qui le taux de CLU se normalisait et la dose de pasiréotide n'était pas augmentée avant six mois
- Proportion des patients répondant partiellement au traitement, c'est-à-dire chez qui le taux de CLU demeurait supérieur aux valeurs normales, mais avait baissé d'au moins 50 % par rapport au départ
- Atténuation des signes et symptômes cliniques d'hypercortisolisme

- Qualité de vie liée à la santé évaluée au moyen d'un questionnaire autoadministré sur la qualité de vie des patients atteints de la maladie de Cushing (Cushing QoL) qui porte sur les facteurs suivants : troubles du sommeil, cicatrisation des plaies, humeur, confiance en soi, apparence physique, capacité de participer aux activités quotidiennes, problèmes sociaux, troubles de la mémoire et inquiétudes relatives à la santé future
- Score de l'inventaire de dépression de Beck
- Effets indésirables graves, ensemble des effets indésirables et retraits des essais en raison des effets indésirables

### **Efficacité**

- Le seuil du taux de réponse de 15 % défini au préalable n'a été atteint que dans le groupe recevant 0,9 mg de pasiréotide deux fois par jour. Le taux de réponse après six mois était de 14,6 % (intervalle de confiance [IC] de 95 % de 7,0 à 22,3) dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour et de 26,3 % (IC de 95 % de 16,6 à 35,9) dans le groupe 0,9 mg deux fois par jour.
- Le pourcentage moyen de variation du taux de CLU par rapport au départ a été comme suit :
  - 0,6 mg deux fois par jour : -28 % (IC de 95 % de -56 % à 1 %) après six mois et -41 % (IC de 95 % de -66 % à -17 %) après douze mois
  - 0,9 mg deux fois par jour : -48 % (IC de 95 % de -57 % à -40 %) après six mois et -55 % (IC de 95 % de -65 % à -44 %) après douze mois.
- La variation moyenne par rapport au départ (écart type [ET]) du score du questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de la maladie de Cushing a été comme suit :
  - 0,6 mg deux fois par jour : 6,2 (16,0) après six mois et 9,4 (17,4) après douze mois
  - 0,9 mg deux fois par jour : 12,9 (14,8) après six mois et 12,8 (20,4) après douze mois.
- Il y avait une légère amélioration de la tension artérielle après six mois, la variation moyenne (ET) par rapport au départ ayant été comme suit :
  - tension artérielle systolique : -6,8 mm Hg (19,4) avec 0,6 mg deux fois par jour et -11,4 mm Hg (15,9) avec 0,9 mg deux fois par jour
  - tension artérielle diastolique : -4,2 mm Hg (13,5) avec 0,6 mg deux fois par jour et -5,0 mm Hg (11,6) avec 0,9 mg deux fois par jour.
- La proportion des patients chez qui la réponse a été partielle a été de 18,3 % dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour et 12,5 % dans le groupe recevant 0,9 mg deux fois par jour.
- Après six mois, il y avait par rapport au départ une amélioration du score de l'inventaire de dépression de Beck tant dans le groupe recevant 0,6 mg deux fois par jour (variation moyenne de -4,6; ET de 9,5) que dans celui recevant 0,9 mg deux fois par jour (variation moyenne de -5,5; ET de 8,8).

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Au moins un effet indésirable a été signalé chez 23 % des patients recevant 0,6 mg deux fois par jour et 26 % des patients recevant 0,9 mg deux fois par jour. Les effets indésirables graves les plus souvent signalés ont syndrome de Cushing hypophysaire, diabète sucré, hyperglycémie, cholélithiase et insuffisance surrénalienne.
- Il y a eu au moins un effet indésirable chez 98 % des patients recevant 0,6 mg deux fois par jour et 99 % des patients recevant 0,9 mg deux fois par jour.

- Seize et 19 % pour cent des patients recevant 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement, se sont retirés de l'étude en raison des effets indésirables.
- Il y a eu des effets indésirables liés à l'hyperglycémie chez 74 % et 71 % des patients recevant 0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement. La dernière mesure disponible du taux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) a été d'au moins 7 % chez au total 40 % des patients et le taux d'HbA<sub>1c</sub> moyen dans les deux groupes, qui était de 5,8 % au départ, a été supérieur à 7 % pendant toute la durée de l'étude. La proportion des patients recevant un traitement concomitant par un antihyperglycémiant a en outre augmenté pendant l'étude.
- Les effets indésirables notables signalés chez les patients traités par le pasiréotide (0,6 mg et 0,9 mg deux fois par jour, respectivement) ont été les suivants : troubles de la vésicule biliaire et de la bile (33 % et 36 %), troubles du foie (21 % et 11 %), bradycardie (18 % et 10 %) et allongement de l'intervalle QT (7 % et 9 %).

### **Cout et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse des coûts de l'utilisation du pasiréotide chez les adultes atteints de la maladie de Cushing chez qui une chirurgie immédiate n'est pas nécessaire ou chez qui la chirurgie a échoué. La perspective est celle du payeur, soit un régime public canadien d'assurance médicaments, et l'horizon est de jusqu'à deux ans. Les coûts n'ont pas été actualisés. Le fabricant a estimé le coût annuel prévu du pasiréotide à partir des taux de réponse globaux obtenus dans l'étude B2305, au cours de laquelle on a retiré les non-répondeurs après les trois ou six premiers mois de traitement. Il a estimé les coûts totaux au cours des première et deuxième années de traitement à partir du coût du traitement par le pasiréotide, du coût des complications entraînées par les effets indésirables graves, du coût supplémentaire associé à l'hyperglycémie et des coûts de la surveillance. Le fabricant a ensuite estimé les coûts susceptibles d'être compensés par l'utilisation du pasiréotide, tels que ceux de la radiothérapie, d'une deuxième chirurgie transsphénoïdale ou d'une surrénalectomie bilatérale.

Selon le fabricant, le coût total par patient du traitement par le pasiréotide serait de 65 497 \$ la première année et de 130 994 \$ pendant deux ans. Les coûts étaient inférieurs quand on tenait compte de l'abandon du traitement chez les non-répondeurs et la comparaison du pasiréotide à la radiothérapie, à la surrénalectomie bilatérale et à la chirurgie transsphénoïdale s'est traduite par des coûts supplémentaires ou des économies.

La demande du fabricant comportait les importantes limites ci-dessous.

- L'efficacité et l'innocuité cliniques sont incertaines compte tenu des limites des données probantes cliniques.
- La compensation des coûts des autres traitements est incertaine et passagère.
- Au cours de l'étude, on n'a pas tenu compte des coûts associés à l'utilisation par certains patients de doses supérieures à la dose recommandée.
- La demande du fabricant comportait un certain nombre d'erreurs de transcription et de calcul.
- La règle d'arrêt du traitement décrite n'est pas un reflet fidèle de la pratique clinique probable.
- Le fabricant n'a pas tenu compte de l'utilisation en pratique clinique de traitements qui ne sont pas indiqués contre la maladie de Cushing.

Une incertitude considérable entoure l'efficacité et l'innocuité cliniques ainsi que la rentabilité du traitement de la maladie de Cushing par le pasiréotide. Le pasiréotide pourrait retarder le besoin de la radiothérapie et d'autres chirurgies ou l'utilisation hors AAM de traitements médicaux chez une certaine proportion des patients, mais en raison du coût annuel du traitement (62 426 \$; coût du médicament seulement), on doit comprendre les bienfaits cliniques susceptibles d'être observés chez les patients traités. L'évaluation de la valeur du pasiréotide est compliquée en raison de l'absence de données cliniques comparatives et, par conséquent, d'information sur la rentabilité relative, ainsi que de l'incertitude quant à l'effet de la réponse du taux de CLU sur les résultats cliniquement importants.

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM a fait les observations ci-dessous

- Comme l'étude B2305 ne comportait pas de groupe témoin, il est difficile d'évaluer l'importance des variations des critères d'évaluation de l'efficacité.
- La posologie du pasiréotide recommandée dans la monographie de produit est de 0,6 mg deux fois par jour à 0,9 mg deux fois par jour, mais au cours de l'étude B2305, les patients ont reçu des doses allant de 0,3 mg deux fois par jour à 1,2 mg deux fois par jour.
- Le maintien de l'effet du pasiréotide observé est difficile à évaluer à partir de l'étude B2305. Chez certains patients, l'équilibre des taux de CLU n'était pas toujours soutenu et, dans de nombreux cas, les patients dont les taux de CLU étaient équilibrés après douze mois n'étaient pas ceux dont les taux étaient équilibrés après six mois.
- La maladie de Cushing est chronique, mais on ne sait pas si l'efficacité du pasiréotide se maintient à long terme, car le seuil d'efficacité n'avait été atteint après 24 mois de suivi dans ni l'un ni l'autre des groupes traités et peu de patients (< 10 % après 36 mois) ont continué de recevoir le traitement par le pasiréotide pendant la phase de suivi à long terme de l'étude B2305.
- Le CCEM s'est dit préoccupé du fait que la monographie de produit du pasiréotide approuvée par Santé Canada contienne les sérieuses mises en garde et précautions suivantes : risque d'hépatotoxicité, risque d'effets indésirables cardiovasculaires et risque d'hyperglycémie.

### Lacunes de la recherche :

Le CCEM a souligné les lacunes suivantes des données probantes.

- On n'a pas évalué l'efficacité ni l'innocuité du pasiréotide pour le traitement de la maladie de Cushing au cours d'études contrôlées par substance active ou par placebo.
- On n'est pas certain de l'efficacité ni de l'innocuité à long terme du traitement de la maladie de Cushing par le pasiréotide.
- Les patients présentant un diabète non maîtrisé ou une altération cliniquement significative de la fonction cardiovasculaire ou hépatique ont été exclus de l'étude B2305.

### Membres du CCEM :

D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (présidente), D<sup>r</sup> James Silvius (vice-président), D<sup>re</sup> Silvia Alessi-Severini, D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk et D<sup>r</sup> Adil Virani

**Réunion du 21 janvier 2015**

**Absences** : aucune

**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. Dans ses examens clinique et pharmacoéconomiques, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré au sujet d'un examen, formulé sa recommandation ou émis un avis. 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 a 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.