

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

OXYHYDROXYDE SUCRO-FERRIQUE (VELPHORO — VIFOR FRESENIUS MEDICAL CARE RENAL PHARMA)

Indication : la maîtrise du taux de phosphate sérique chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale terminale (IRT) en dialyse.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande de ne rembourser l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (OSF) dans la maîtrise du taux de phosphate sérique chez l'adulte atteint d'IRT en dialyse que si les conditions ci-dessous sont remplies :

Conditions

- L'OSF devrait être remboursé selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent au sévélamer.
- Le coût de l'OSF ne devrait pas dépasser celui du chélateur du phosphate non calcique le moins cher.

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

Version : Finale

Date de publication : Le 4 janvier 2019

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.

Oxyhydroxyde sucro-ferrique (Velphoro — Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma)

Indication : la maîtrise du taux de phosphate sérique chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale terminale (IRT) en dialyse.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de ne rembourser l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (OSF) dans la maîtrise du taux de phosphate sérique chez l'adulte atteint d'IRT en dialyse que si les conditions ci-dessous sont remplies :

Conditions

- L'OSF devrait être remboursé selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent au sévélamer.
- Le cout de l'OSF ne devrait pas dépasser celui du chélateur de phosphate non calcique le moins cher.

Motif de la recommandation

Dans deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase III ouverts évaluant la non-infériorité de l'OSF chez des patients en IRT traités par la dialyse (PA-CL-05A, N = 1 059; PA1301, N = 213), l'OSF se révèle non inférieur au sévélamer en 12 semaines d'après le taux de phosphate sérique. Dans l'étude PA-CL-05A, la différence entre les traitements quant à la variation du taux de phosphate sérique en 12 semaines est de 0,08 mmol/l (erreur type de 0,03). Dans l'étude PA1301, la différence entre les traitements sous l'angle du taux moyen de phosphate sérique à la semaine 12 est de - 0,11 mmol/l (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -0,20 à -0,02 mmol/l). Dans les deux études, les événements indésirables (EI) sont comparables dans les groupes de traitement, à l'exception notable de la diarrhée plus fréquente dans les groupes de l'OSF et de la constipation plus fréquente dans les groupes du sévélamer.

Points de discussion

- Les chélateurs de phosphate calciques sont les principaux médicaments utilisés pour abaisser le taux de phosphate sérique chez les patients dialysés au Canada, et le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS n'a recensé aucun ECR qui compare l'OSF à des chélateurs de phosphate calciques. Donc, rien de probant ne soutient le choix de l'OSF dans le traitement de première intention de préférence à un chélateur de phosphate calcique ni n'indique qu'il est avantageux de passer d'un chélateur de phosphate calcique à l'OSF.
- Le nombre de comprimés à prendre est un aspect important pour les patients d'après leurs commentaires; il est moindre dans le groupe de l'OSF (moyenne de 3,1 comprimés par jour) que dans le groupe du sévélamer (moyenne de 8,1 comprimés par jour) de l'étude PA-CL-05A; toutefois, l'observance thérapeutique (qui s'entend de la prise de 70 % à 120 % des comprimés à prendre) est du même ordre dans les deux groupes. De plus, en pratique clinique, les patients peuvent se voir prescrire une combinaison de chélateurs de phosphate calciques et non calciques. Il reste à savoir si l'OSF serait avantageux sur le plan du nombre de comprimés à prendre par rapport à d'autres chélateurs du phosphate non calciques dans le cadre d'un traitement combiné.
- Tandis que les patients dans leurs commentaires prévoient que l'OSF amènera une meilleure qualité de vie en général en raison du nombre moindre de comprimés à prendre et de la maîtrise plus fiable du taux de phosphate sérique, la variation de la qualité de vie liée à la santé (QVLS) dans l'étude PA-CL-05A, le seul essai clinique qui mesure la QVLS, est minime et il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les traitements.
- Un autre chélateur du phosphate non calcique est offert, le lanthane, et l'ECR publié comparant l'OSF au lanthane (Otsuki et coll.) n'offre que des données probantes limitées quant au bénéfice comparatif de l'OSF par rapport au lanthane.
- Aucun des essais cliniques retenus pour les besoins de la revue systématique du PCEM n'évalue les résultats cliniques que sont la mortalité, les événements cardiovasculaires et les fractures. Le Comité souligne l'absence de données probantes reliant la réduction de la phosphatémie à une réduction de la morbidité et de la mortalité en cas d'insuffisance rénale terminale, mais il

sait bien que la pratique clinique courante veut que l'on prescrive des chélateurs du phosphate aux patients en insuffisance rénale terminale.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage de l'OSF (Velphoro) dans la maîtrise du taux de phosphate sérique chez l'adulte atteint d'IRT en dialyse. L'OSF est un chélateur du phosphate à base de fer offert en comprimés croquables renfermant 500 mg de fer équivalent à 2 500 mg d'OSF. La dose d'attaque recommandée par Santé Canada est de trois comprimés (1 500 mg de fer) par jour, soit un comprimé (500 mg de fer) trois fois par jour aux repas. La dose devrait augmenter par tranches de 500 mg par jour toutes les deux à quatre semaines jusqu'à l'obtention d'un taux de phosphate sérique acceptable. La dose maximale recommandée est de 3 000 mg de fer (six comprimés) par jour.

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 de quatre ECR sur l'OSF et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'IRT et d'un groupe de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, Canadian Organization for Rare Disorders, a communiqué des commentaires dans le cadre de la présente évaluation. L'information sur le point de vue de patients et d'aidants du Canada et des États-Unis provient de diverses sources, dont des entrevues individuelles avec des patients, des groupes de discussion en personne et en ligne et de courriels avec des patients et d'aidants. L'organisme Canadian Organization for Rare Disorders a divulgué avoir reçu un appui financier du fabricant de Velphoro dans les deux dernières années. Mais, il a collecté l'information et préparé son dossier en toute indépendance. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- La principale préoccupation des patients pour ce qui est de la maîtrise du taux de phosphate, c'est la médication. Le nombre de comprimés à prendre est un aspect important, la médication devant être prise au cours des repas. L'autre défi que posent les chélateurs du phosphate est d'en arriver à la posologie correcte. La variation du nombre de comprimés requis au fil du temps peut être attribuable aux modifications du régime alimentaire du patient ou à l'évaluation clinique de la phosphatémie.
- D'après les commentaires transmis au PCEM, les patients souhaitent un nouveau médicament facile à gérer (p. ex., réduction du nombre de comprimés à prendre et du stress lié à l'observance thérapeutique) et à tolérer. Les symptômes mentionnés le plus souvent par les patients sont des manifestations gastro-intestinales, quel que soit le chélateur de phosphate.
- Aucun patient canadien n'a été traité par un chélateur de phosphate ferrique, y compris l'OSF; donc, l'on tient compte ici de l'expérience des patients étatsuniens traités par l'OSF. En général, ces patients estiment que leur phosphatémie est plus facilement maîtrisable par l'OSF. Le taux de phosphate se maintient au taux souhaité avec plus de constance à une dose du médicament également plus constante, soit environ trois comprimés par jour. Les patients se sentent également moins restreints dans ce qu'ils peuvent manger ou pas, même s'ils doivent respecter les modalités de la prise en charge alimentaire de leur affection. Ils font état d'une amélioration générale de leur qualité de vie, qui découle à la fois du nombre moindre de comprimés à prendre et d'une prise en charge plus fiable de leur phosphatémie. Pour ce qui est de la tolérabilité, près de la moitié des patients traités par l'OSF mentionnent des effets négatifs, notamment la démangeaison, la sécheresse buccale, des selles « noires comme la nuit », des crampes et la diarrhée. Pour la plupart, ces effets sont tolérables ou disparaissent grâce à d'autres médicaments.

Essais cliniques

La revue systématique couvre quatre ECR comparatifs avec traitement de référence et de devis ouvert menés auprès de patients atteints d'une maladie rénale chronique en dialyse d'entretien, qui prennent un autre chélateur de phosphate avant l'admission à l'étude.

- L'étude PA-CL-03A (N = 154) est un essai clinique de phase II de détermination de la dose, à répartition aléatoire, de devis ouvert et comparatif avec traitement de référence. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1:1:1:1:1

dans les groupes de l'OSF à cinq doses différentes (250 mg, 1 000 mg, 1 500 mg, 2 000 mg et 2 500 mg de fer par jour) et du chlorhydrate de sévéler à raison de 4,8 mg par jour pendant six semaines. Aucune augmentation de la dose n'est autorisée durant la phase de traitement de l'étude. L'étude n'est pas conçue pour évaluer l'effet de l'OSF par rapport à celui du sévéler. Les abandons de traitement sont les plus nombreux dans les deux groupes où la dose de l'OSF est la plus élevée (2 000 mg et 2 500 mg par jour; proportion respective des abandons : 44,4 % et 37,5 %) et ils sont attribuables principalement à l'hypophosphatémie (respectivement 25,9 % et 25,0 %). Même si le sévéler est choisi à titre de comparateur de référence dans cette étude, celle-ci ne procède à aucune comparaison en bonne et due forme entre l'OSF et le sévéler. Par conséquent, aucune conclusion ne peut être établie quant à l'effet de réduction de la phosphatémie de l'OSF comparativement à celui du sévéler et les résultats sont d'une pertinence limitée dans le cadre de la présente évaluation.

- L'étude PA-CL-05A (N = 1 059) est un essai clinique de phase III, de devis ouvert, à répartition aléatoire et comparatif avec traitement de référence. Durant le premier volet, les patients sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 et avec stratification selon la dialyse et le pays dans le groupe de l'OSF à une dose d'attaque de 1 000 mg de fer par jour et du carbonate de sévéler à une dose d'attaque de 4,8 g par jour. La dose des deux médicaments est adaptée en fonction de la phosphatémie du patient durant les huit premières semaines de traitement. Puis, les patients poursuivent le traitement à leur dose d'entretien (gamme de doses d'OSF : 1 000 mg à 3 000 mg de fer par jour; gamme de doses de sévéler : 2,4 g à 14,4 g par jour) jusqu'à la semaine 24. Le nombre de comprimés à prendre chaque jour est moindre dans le groupe de l'OSF que dans le groupe du sévéler; le nombre moyen (écart type [ÉT]) respectif étant de 3,1 (1,14) et de 8,1 (3,15). L'observance moyenne, qui s'entend de la prise de 70 % à 120 % des comprimés à prendre, est respectivement de 89,0 % et de 86,2 % dans les groupes de l'OSF et du sévéler. Au total, 808 patients (76,3 %) sont présents au terme du volet 1 (24 semaines). Les patients qui se retirent de l'étude sont plus nombreux dans le groupe de l'OSF (27,5 %) que dans le groupe du sévéler (16,0 %).
- L'étude PA1301 (N = 213) est un essai clinique de non-infériorité de phase III, de devis ouvert, à répartition aléatoire et comparatif avec traitement de référence qui étudie la non-infériorité de l'OSF par rapport au chlorhydrate de sévéler chez des Japonais en hyperphosphatémie. Les patients sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 1:1 dans le groupe de l'OSF à la dose d'attaque de 750 mg de fer par jour (un comprimé de 250 mg trois fois par jour) et du sévéler à la dose d'attaque de 3 000 mg ou de 6 000 mg par jour selon le taux de phosphate initial (1 000 mg ou 2 000 mg trois fois par jour) pendant 12 semaines. Le nombre de comprimés moyen (ÉT) (250 mg de fer ou 250 mg de sévéler) est moindre dans le groupe de l'OSF (4,7 comprimés par jour [1,7]) que dans le groupe du sévéler (17,5 comprimés par jour [6,1]). L'observance dans l'ensemble d'analyse intégral est supérieure à 90 % dans les deux groupes : 96,2 % dans le groupe de l'OSF et 96,1 % dans le groupe du sévéler. Les groupes sont équilibrés quant au taux de cessation de traitement : 13 % des patients du groupe de l'OSF et 17,1 % des patients du groupe du sévéler abandonnent prématurément l'étude.
- L'étude d'Otsuki et coll. en 2018 est un essai clinique de phase III mené auprès de 68 adultes qui étudie le passage du carbonate de lanthane hydraté à l'OSF. Les patients sont répartis de manière aléatoire dans le groupe passant à l'OSF à raison de 750 mg de fer par jour (n = 34) et dans le groupe qui continue de prendre le lanthane (n = 34). La dose du chélateur peut être adaptée toutes les deux semaines jusqu'au maximum quotidien de 3 000 mg de fer (OSF) ou 2 250 mg de lanthane. Trois patients (8,82 %) du groupe de l'OSF et deux patients (5,88 %) du groupe du lanthane se retirent de l'étude prématurément. La publication n'offre pas suffisamment de renseignements précis pour tirer une conclusion quant à l'efficacité relative de l'OSF par rapport au lanthane.

Les principales limites des essais cliniques susmentionnés tiennent à l'absence d'études comparant l'OSF à des chélateurs de phosphate calciques, à l'absence d'évaluation de résultats cliniques (p. ex., morbidité et mortalité cardiovasculaires) et à l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Les résultats les plus pertinents dans le cadre de la présente évaluation sont ceux des études PA-CL-05A et PA1301.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici : la mortalité toutes causes confondues, la mortalité cardiovasculaire, les événements cardiovasculaires et les fractures; aucune des études retenues n'évalue ces paramètres pour déterminer l'efficacité. Seule l'étude PA-CL-05A évalue la QVLS, aspect jugé important par les patients selon les commentaires du groupe de défense transmis au PCEM. Les autres indicateurs de résultat pris en considération ont trait au taux de phosphate et de calcium sérique. Les études PA-CL-05A et PA1301 évaluent la non-infériorité en fonction de la phosphatémie à la semaine 12. La maîtrise du taux de phosphate est évaluée dans les études PA-CL-05A et PA1301. Diverses définitions de la maîtrise de la phosphatémie sont utilisées :

- dans l'écart souhaité selon la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (1,13 mmol/l à 1,78 mmol/l) à tout moment d'évaluation (dans les études PA-CL-03A et PA-CL-05A);

- dans l'écart normal déterminé par Kidney Disease Improving Global Outcomes (0,81 mmol/l à 1,45 mmol/l) à tout moment d'évaluation (dans l'étude PA-CL-05A);
- selon les objectifs établis par la Japanese Society for Dialysis Therapy (1,13 mmol/l à 1,94 mmol/l) (dans l'étude PA1301).

Efficacité

- La non-infériorité de l'OSF par rapport au sévélamer est démontrée à la semaine 12 dans les études PA-CL-05A et PA1301 sur la foi de la variation de la phosphatémie à la semaine 12. Dans l'étude PA-CL-05A, la variation moyenne (ÉT) la semaine 12 est de $-0,7$ (0,62) mmol/l dans le groupe de l'OSF et de $-0,8$ (0,67) mmol/l dans le groupe du sévélamer dans l'analyse conforme au protocole. La différence entre les moyennes des moindres carrés (erreur type) des groupes de traitement est de 0,08 mmol/l (0,03) et la limite supérieure de l'intervalle de confiance (IC) à 97,5 % est en deçà de la marge de non-infériorité de 0,19 mmol/l. Les résultats dans l'ensemble d'analyse intégral appuient cette conclusion de non-infériorité de l'OSF. Une analyse de supériorité prévue au préalable a été effectuée sur le même modèle et elle révèle une différence statistiquement significative favorable au sévélamer ($P = 0,011$). Dans l'étude PA1301, l'analyse de l'ensemble conforme au protocole indique une phosphatémie moyenne au terme du traitement (semaine 12) de 1,62 mmol/l chez les patients traités par l'OSF et de 1,72 mmol/l chez les patients traités par le sévélamer; la différence entre les traitements est de $-0,11$ mmol/l (IC à 95 % de $-0,20$ mmol/l à $-0,02$ mmol/l). La limite supérieure de l'IC à 95 % est en deçà de la marge de non-infériorité déterminée au préalable de 0,32 mmol/l, l'OSF est donc considéré comme étant non inférieur au sévélamer.
- Dans l'étude PA-CL-05A, les patients dont la phosphatémie se situe dans l'écart précisé par Kidney Disease Outcomes Quality Initiative au terme de 12 semaines sont plus nombreux dans le groupe du sévélamer (54,7 %) que dans le groupe de l'OSF (44,8 %). Dans l'étude PA1301, 79,2 % des patients du groupe de l'OSF et 68,0 % des patients du groupe du sévélamer ont un taux de phosphate sérique dans l'écart souhaité par la Japanese Society for Dialysis Therapy au terme du traitement.
- Quelle que soit la mesure du calcium présentée, la variation du taux initial est négligeable dans tous les groupes de toutes les études, comme le sont les différences entre les groupes. En général, le traitement par l'OSF ne semble pas avoir d'effet sur la calcémie.
- La mortalité toutes causes confondues, la mortalité cardiovasculaire, les événements cardiovasculaires et les fractures ne sont pas des critères d'évaluation de l'efficacité prédéterminés dans les essais cliniques retenus pour les besoins de la présente évaluation; toutefois, la durée des essais cliniques de phase III (12 à 24 semaines) est vraisemblablement insuffisante pour évaluer l'effet d'un chélateur du phosphate sur la mortalité toutes causes confondues ou d'origine cardiovasculaire. L'information relative à chacun de ces paramètres a été évaluée dans le cadre de l'évaluation de l'innocuité. Aucun des décès rapportés dans les études n'a été attribué au traitement à l'étude, et il n'y a pas de différence notable entre les groupes de traitement quant à la proportion de décès, et ce, dans toutes les études. Il en va de même pour ce qui est de la mortalité cardiovasculaire. Rien de constant n'a été observé dans les études quant à l'incidence des événements cardiovasculaires ou des fractures. Comme aucun de ces résultats n'a été évalué en bonne et due forme dans les études retenues par le PCEM, aucune conclusion ne peut être établie au sujet de l'effet de l'OSF sur la mortalité toutes causes confondues, la mortalité cardiovasculaire, les événements cardiovasculaires ou les fractures chez des patients en IRT.
- L'étude PA-CL-05A est la seule à évaluer la QVLS. Elle l'évalue à l'aide de la version 2.0 du Short Form (36) Health Survey. La variation du score initial du volet de la santé mentale et du volet de la santé physique est minime (inférieure à ce qui est considéré comme étant important en pratique clinique) dans le groupe de l'OSF et le groupe du sévélamer au terme de 24 semaines. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre l'OSF et le sévélamer pour ce qui est des scores des éléments ou sous-éléments du questionnaire Short Form (36) Health Survey.

Effets néfastes (innocuité)

- Dans l'étude PA-CL-05A, la proportion de patients faisant état d'EI est de 83,2 % dans le groupe de l'OSF et de 76,1 % dans le groupe du sévélamer, alors que dans l'étude PA1301, cette proportion est respectivement de 78,7 % et de 66,7 %. En général, il n'y a pas de différence importante entre les groupes de traitement des études PA-CL-05A et PA1301 quant à la fréquence des EI graves. Aucune tendance nette ne se dessine quant aux EIG dans le groupe de l'OSF ou dans le groupe du sévélamer des deux études.
- Selon leurs commentaires, les patients sont surtout préoccupés par les symptômes gastro-intestinaux. Les EI gastro-intestinaux sont les EI apparus au traitement les plus fréquents dans les études PA-CL-05A et PA1301, et ce, dans le groupe de l'OSF comme dans le groupe du sévélamer, bien que les manifestations gastro-intestinales soient légèrement différentes d'un groupe à l'autre. Dans les études PA-CL-05A et PA1301, la diarrhée est plus fréquente dans le groupe de l'OSF, touchant respectivement 20,1 % et 25 % des patients traités par ce médicament, comparativement à 7,5 % et 2,9 % des patients traités par le sévélamer. À l'inverse, la constipation est plus fréquente dans le groupe du sévélamer que dans le groupe de l'OSF des

études PA-CL-05A et PA1301, touchant respectivement 7,2 % et 18,2 % des patients traités par ce médicament comparativement à 3,8 % et 1,9 % des patients traités par l'OSF.

Cout et rapport cout/efficacité

L'OSF est offert au prix de 4,62 \$ le comprimé; la fréquence d'administration orale est de trois ou quatre fois par jour au cout journalier allant de 13,87 \$ à 18,49 \$.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant l'OSF au chlorhydrate de sévélamer chez des adultes atteints d'IRT en dialyse. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (établi à 10 ans) et adopte la perspective du système de soins de santé canadien. Le modèle de Markov incorpore les données d'un ECR de non-infériorité (PA-CL-05A) et de sa phase de prolongation (PA-CL-05B). Le fabricant postule que les patients traités par l'OSF passeront au sévélamer s'ils cessent le premier traitement, tandis que les patients traités par le sévélamer passeront au lanthane s'ils cessent le traitement par le sévélamer. La réponse thérapeutique s'entend d'une phosphatémie au-dessous du seuil établi. Le taux de phosphate élevé (hyperphosphatémie) est associé à un risque de mortalité repris d'une étude observationnelle étatsunienne. Dans son analyse de référence, le fabricant en arrive à un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 42 709 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) pour l'OSF comparativement au chlorhydrate de sévélamer. Voici les principales limites de l'analyse économique du fabricant cernées par le PCEM :

- L'analyse de référence soumise par le fabricant repose sur la comparaison entre deux séquences de traitement, à savoir l'OSF suivi du sévélamer comparativement au sévélamer suivi du lanthane, plutôt que sur une comparaison directe entre l'OSF et le sévélamer.
- Les chélateurs de phosphate calciques, traitement de référence de l'hyperphosphatémie au Canada, ne figurent pas parmi les comparateurs dans l'analyse économique présentée. Celle-ci oppose l'OSF au sévélamer qui n'est financé que par certains régimes publics d'assurance médicaments au Canada et habituellement, en fonction de critères précis (p. ex., intolérance ou contreindication aux chélateurs de phosphate calciques). De plus, le carbonate de sévélamer générique qui est offert à un prix plus bas n'est pas pris en compte à titre de comparateur par le fabricant. Le lien présumé entre le taux de phosphate sérique et la mortalité est éminemment incertain et il s'appuie sur une étude observationnelle où de possibles facteurs de confusion n'ont pas fait l'objet d'un ajustement.
- Comme les patients en dialyse consultent périodiquement leur néphrologue, il est fort probable que d'autres consultations en médecine générale pour prendre en charge les EI légers ou modérés ne soient pas nécessaires.

Le PCEM a pallié ces limites dans son analyse de référence en optant pour les hypothèses voulant qu'il n'y ait pas de passage d'un médicament à un autre, c'est-à-dire qu'elle compare directement l'OSF au sévélamer, qu'il n'y ait pas de bénéfice sur le plan de la mortalité et qu'il n'y ait pas de couts supplémentaires liés à la consultation d'un omnipraticien pour traiter les EI. Cette analyse débouche sur un cout différentiel de 582 \$ pour un écart de 0,0002 AVAQ, ce qui produit un RCUD de 2 870 896 \$ l'AVAQ pour l'OSF comparativement au chlorhydrate de sévélamer de marque. Le RCUD grimpe à 22 636 505 \$ lorsque l'OSF est comparé au carbonate de sévélamer générique.

Au vu de la légère différence d'AVAQ, teintée d'incertitude, le prix de l'OSF devrait baisser d'au moins 27,3 % pour que le médicament soit l'équivalent du carbonate de sévélamer générique. En l'absence d'information clinique comparative et en l'absence de chélateurs de phosphate calciques à titre de comparateurs dans l'évaluation économique du fabricant, le PCEM estime que le prix de l'OSF devrait baisser de 86,2 % pour correspondre au prix des chélateurs de phosphate calciques.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 21 novembre 2018

Absences

Trois membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun