

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

TÉDUGLUTIDE (REVESTIVE — SHIRE PHARMACEUTICALS IRELAND)

Indication : Le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte ou l'enfant âgé d'un an ou plus devant être alimentés par voie parentérale.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du téduglutide dans le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'enfant âgé d'un an ou plus devant être alimenté par voie parentérale sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient est âgé de 1 à 17 ans.
2. Les besoins en alimentation parentérale sont stables, ou il n'y a pas eu d'amélioration de l'alimentation entérale dans les trois derniers mois.
3. L'alimentation parentérale comble plus de 30 % de l'apport calorique et des besoins hydroélectrolytiques.
4. La durée cumulée à vie de l'alimentation parentérale est de 12 mois au minimum.

Critères de renouvellement

1. Le volume de nutrition parentérale et le pourcentage de la consommation totale qu'elle représente sont consignés à chaque visite à la clinique.
2. La première évaluation de la réponse au téduglutide a lieu six mois après le début du traitement.
3. La réponse positive au traitement s'entend d'une diminution minimale de 20 % du volume de nutrition parentérale par rapport au volume de référence.
4. L'évaluation de la pertinence de renouveler le traitement s'effectue tous les six mois.

Critère d'arrêt

1. Le médecin prescripteur détermine s'il y a lieu d'arrêter le traitement d'après son évaluation de la réponse et de la tolérance au téduglutide.

Condition de prescription

1. Seul le médecin œuvrant au sein d'un programme d'adaptation intestinale multidisciplinaire spécialisé peut amorcer le traitement par le téduglutide et évaluer la nécessité de le poursuivre en demandant le renouvellement du remboursement du médicament.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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 ni 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 ou d'un tiers ayant fourni des renseignements.

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.

TÉDUGLUTIDE (REVESTIVE — SHIRE PHARMACEUTICALS IRELAND)

Indication : Le traitement du syndrome de l'intestin court chez l'adulte ou l'enfant âgé d'un an ou plus devant être alimentés par voie parentérale.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du téduglutide dans le traitement du syndrome de l'intestin court (SIC) chez l'enfant âgé d'un an ou plus devant être alimenté par voie parentérale sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Le patient est âgé de 1 à 17 ans.
2. Les besoins en alimentation parentérale sont stables, ou il n'y a pas eu d'amélioration de l'alimentation entérale dans les trois derniers mois.
3. L'alimentation parentérale comble plus de 30 % de l'apport calorique et des besoins hydroélectrolytiques.
4. La durée cumulée à vie de l'alimentation parentérale est de 12 mois au minimum.

Critères de renouvellement

1. Le volume de nutrition parentérale (NP) et le pourcentage de la consommation totale qu'elle représente sont consignés à chaque visite à la clinique.
2. La première évaluation de la réponse au téduglutide a lieu six mois après le début du traitement.
3. La réponse positive au traitement s'entend d'une diminution minimale de 20 % du volume de NP par rapport au volume de référence.
4. L'évaluation de la pertinence de renouveler le traitement s'effectue tous les six mois.

Critère d'arrêt

1. Le médecin prescripteur détermine s'il y a lieu d'arrêter le traitement d'après son évaluation de la réponse et de la tolérance au téduglutide.

Condition de prescription

1. Seul le médecin œuvrant au sein d'un programme d'adaptation intestinale multidisciplinaire spécialisé peut amorcer le traitement par le téduglutide et évaluer la nécessité de le poursuivre en demandant le renouvellement du remboursement du médicament.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Deux études de phase 3, l'une à répartition aléatoire et à double insu (étude 006, N = 59), l'autre sans répartition aléatoire et en mode ouvert (étude 003, N = 42), évaluent l'efficacité et l'innocuité du téduglutide chez des enfants de plus d'un an atteints du SIC. Les deux études comparent le téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg au traitement usuel, pendant 24 semaines pour l'étude 006 et 12 semaines pour l'étude 003. Dans l'étude 006, 69,2 % des patients du groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg (18 sur 26) et 11,1 % des patients du groupe du traitement usuel (1 sur 9) répondent au traitement conformément à la définition, à savoir une réduction minimale de 20 % du volume de NP au terme du traitement (TT), selon les données du journal des patients. La réduction du volume de NP et de la durée de perfusion du début de l'étude au TT est plus grande dans le

groupe du téduglutide que dans le groupe du traitement usuel. Dans l'étude 003, 53,3 % des patients du groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg (8 sur 15) et aucun patient du groupe du traitement usuel (0 sur 5) répondent au traitement; la réduction du volume de NP et de la durée de perfusion du début de l'étude à la semaine 12 est plus grande dans le groupe du téduglutide que dans le groupe du traitement usuel.

2. L'ajout du téduglutide au traitement symptomatique optimal (TSO) n'est pas une option rentable au seuil cout/efficacité de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Dans la propre analyse de l'ACMTS, le téduglutide couplé au TSO est associé à un rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de 1 638 499 \$ l'AVAQ gagnée chez l'enfant atteint du SIC, comparativement au TSO. De plus, cette estimation est très incertaine en raison des limites des données et de la structure du modèle. Une réduction de prix minimale de 71 % serait nécessaire pour obtenir un RCUD en deçà du seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ.

Considérations de mise en œuvre

- Le CCEM a déjà recommandé le remboursement du téduglutide chez l'adulte. Les régimes d'assurance médicaments devraient tenir compte de toute condition de remboursement existante, y compris des ententes de prix, dans la mise en œuvre du remboursement du médicament chez l'enfant, tout en sachant que certaines conditions de remboursement sont particulières à la population d'enfants.

Points de discussion

- Il y a un besoin à combler dans le traitement du SIC chez l'enfant; les symptômes et les complications de la maladie altèrent la qualité de vie de l'enfant et de sa famille. À l'heure actuelle, il n'y a pas de médicament qui stimule la différenciation et la croissance intestinales, ce qui pourrait permettre d'éliminer la NP et de passer de plus en plus à l'alimentation orale ou entérale.
- Les programmes d'adaptation intestinale des grands centres au Canada ne cessent d'accomplir des progrès en matière d'autonomie entérale chez les enfants atteints du SIC.
- Santé Canada a autorisé l'usage du téduglutide à la seule posologie de 0,05 mg/kg par jour.
- Il y a encore beaucoup d'incertitude au sujet de l'incidence du téduglutide sur les résultats cliniques en raison des effectifs de petite taille des essais cliniques. De même, l'effet du médicament sur l'évolution à long terme de l'état des patients n'a pas été établi dans des essais comparatifs. Le CCEM recommande la tenue d'essais auprès d'enfants, qui adopteraient la même méthodologie que les essais menés auprès d'adultes. Des cliniciens experts jugent que les essais cliniques, même si leur échantillon est de petite taille, appliquent des critères d'inclusion et d'exclusion qui sont pertinents eu égard à la population pédiatrique atteinte du SIC au Canada.
- Les bienfaits cliniques associés à une réduction de 20 % ou plus du volume de NP sont inconnus. Cependant, les cliniciens experts consultés estiment que ce résultat est important sur le plan clinique pour les médecins spécialistes du traitement du SIC chez l'enfant au Canada.
- Pour l'heure, on ne connaît pas les caractéristiques cliniques et les caractéristiques des patients qui pourraient permettre de prévoir la réponse au téduglutide; d'autres études sont nécessaires pour déterminer qui sont les patients les plus susceptibles de retirer un bénéfice de ce médicament. Par ailleurs, des cliniciens experts ajoutent que l'on ne connaît pas encore l'impact de l'arrêt du traitement par le téduglutide chez des enfants qui se seraient adaptés et auraient été sevrés de la NP. La recherche devra creuser cette question.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage du téduglutide dans le traitement du syndrome de l'intestin court (SIC) chez les adultes et les enfants âgés d'un an ou plus qui doivent être alimentés par voie parentérale. Le téduglutide est un analogue du glucagon-like peptide-2 (GLP-2) naturellement présent chez l'humain. Il est offert en flacons de 5 mg de poudre à reconstituer en solution injectable. La posologie recommandée par Santé Canada est de 0,05 mg/kg en injection sous-cutanée une fois par jour.

Historique de l'examen du médicament

L'ACMTS a examiné le téduglutide dans le traitement du SIC chez l'adulte devant être alimenté par voie parentérale. Le CCEM a recommandé son « remboursement dans le traitement du syndrome de l'intestin court » sous réserve des conditions et critères ci-dessous (voir l'avis de recommandation finale du CCEM du 27 juillet 2016) :

Critères :

- Traitement réservé aux patients qui remplissent les critères d'admissibilité des essais cliniques :
 - Âgés de 18 ans ou plus.
 - Le SIC découle d'une résection intestinale majeure (en raison d'une lésion, d'un volvulus, d'une maladie vasculaire, d'un cancer ou de la maladie de Crohn, par exemple).
 - Par suite de la résection, le patient est alimenté par la voie parentérale pendant 12 mois à tout le moins.
 - L'alimentation parentérale est nécessaire à trois reprises dans la semaine pour combler les besoins caloriques, liquidiens ou électrolytiques du patient découlant de la malabsorption continue.
 - La fréquence et le volume de la nutrition parentérale sont inchangés depuis un mois à tout le moins.
- Cessation du traitement en l'absence de diminution de 20 % du volume de nutrition parentérale en 24 semaines.

Conditions :

- Une baisse de prix importante.
- Un médecin spécialiste expérimenté dans le diagnostic et le traitement du SIC devrait superviser le traitement par le téduglutide.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une revue systématique comprenant deux essais cliniques sur le téduglutide, et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte l'opinion de cliniciens experts dans le traitement du SIC et les commentaires d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, la Société gastro-intestinale, a présenté un exposé. L'information sur le point de vue de patients provient d'entrevues avec des professionnels de la santé et avec un parent d'un enfant ayant participé à un essai clinique sur Revestive, de documentation publiée, de conférences et d'experts. Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- Le SIC est une affection qui peut être mortelle; l'intestin du malade ne peut absorber suffisamment de nutriments et de liquide. La maladie a d'importantes répercussions physiques, mentales et sociales.
- Le traitement actuel du SIC se compose d'une ou de plusieurs des modalités suivantes : modification du régime alimentaire, soutien parentéral, alimentation entérale ou chirurgie. Chaque traitement a ses inconvénients.
- Deux besoins distincts sont à combler chez les enfants atteints du SIC : 1) des traitements efficaces pour les enfants à haut risque de complications à long terme d'un SIC néonatal ou infantile et pour les enfants chez qui un intestin ne se forme pas — donc, le traitement qui contribuerait à la formation d'un intestin fonctionnel est particulièrement important à leur croissance normale; 2) un traitement qui permettrait de contourner l'alimentation parentérale ou entérale et d'offrir aux enfants un quotidien plus facile à vivre et un développement physique et social normal.
- Le parent de l'enfant atteint du SIC souligne les grands bienfaits cliniques depuis le début du traitement par le téduglutide et, par ricochet, les bienfaits sur la famille et sur sa situation financière.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur deux essais cliniques présentés par le fabricant; ces essais évaluent l'efficacité et l'innocuité du téduglutide dans le traitement du SIC chez des enfants de plus d'un an. Dans les deux essais, pour être admis, les enfants devaient être alimentés par voie parentérale, et la NP devait combler au moins 30 % de leurs besoins caloriques, liquidiens ou électrolytiques depuis au moins trois mois au moment de la sélection et être stable trois mois avant et durant la sélection. Les deux essais comparent le téduglutide au traitement usuel : téduglutide aux doses de 0,025 mg/kg et de 0,05 mg/kg pendant 24 semaines pour l'étude 006 (N = 59) et aux doses de 0,0125 mg/kg, de 0,025 mg/kg et de 0,05 mg/kg pendant 12 semaines pour l'étude 003 (N = 42). Les patients et leurs aidants choisissent le traitement : soit le téduglutide, soit le traitement usuel. Dans l'étude 006, les patients ayant choisi le téduglutide sont répartis de manière aléatoire dans deux groupes : 0,025 mg/kg et 0,05 mg/kg. Dans l'étude 003, la dose de téduglutide est assignée selon le moment d'admission à l'étude. Dans la population à l'étude, la seule posologie recommandée par Santé Canada est de 0,05 mg/kg par jour.

Les principales limites des essais examinés tiennent au plan d'étude et à l'absence de comparaison statistique entre les groupes de traitement. Les patients ne sont pas répartis aléatoirement dans les groupes du téduglutide et du comparateur : ce sont eux et leurs aidants qui choisissent le traitement. Il y a donc des différences systématiques entre les groupes sur les plans de l'âge, de la race, de l'état nutritionnel, des causes du SIC et de la longueur résiduelle de l'intestin grêle, et ces différences ont une incidence sur l'interprétation des données. Aucune analyse statistique n'est effectuée, et les données sont seulement résumées de manière descriptive.

Critères d'évaluation

Le PCEM a déterminé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné l'évolution de la NP (exprimée par la proportion de patients chez qui le volume de NP diminue de 20 % au moins ou par la variation du volume par rapport au volume initial) et l'évolution de l'alimentation entérale (exprimée par la variation du volume de nutrition entérale [NE] par rapport au volume initial ou par le sevrage complet de la NP). Dans les essais, la réponse au traitement s'entend de la diminution minimale de 20 % du volume de NP dans la période allant du début de l'étude à son terme, soit la semaine 24 dans l'étude 006 et la semaine 12 dans l'étude 003. L'autonomie entérale désigne le sevrage complet de la NP à la fin de l'étude.

Le principal critère d'évaluation dans l'étude 006 est le nombre de patients dont le volume de NP diminue d'au moins 20 % du début de l'étude à la semaine 24. L'étude 003 ne précise pas de critère d'évaluation principal; le nombre de patients dont le volume de NP diminue d'au moins 20 % du début de l'étude à la semaine 12 figure parmi les résultats présentés en ce qui a trait à l'efficacité. Les résultats sont obtenus de deux sources de données : le journal des patients et les données de prescription du chercheur.

Les études n'examinent pas la qualité de vie bien que cet aspect soit important pour les patients atteints du SIC.

Efficacité

Évolution de la nutrition parentérale

Dans l'étude 006, 54,2 % des patients du groupe du téduglutide à la dose de 0,025 mg, 69,2 % des patients du groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg et 11,1 % des patients du groupe du traitement usuel répondent au traitement selon les données du journal des patients. L'analyse des volumes de NP prescrits par le chercheur produit des résultats semblables, [REDACTED]

[REDACTED]. Les experts consultés dans le cadre de l'examen considèrent que ces différences entre le médicament à l'étude et le traitement usuel sont importantes dans la pratique clinique; toutefois, aucune comparaison statistique n'a été effectuée. Le traitement par le téduglutide aux deux doses amène une plus grande réduction du volume de NP dans la période à l'étude que le traitement usuel, la variation en pourcentage du volume de NP dans les groupes du téduglutide à la dose de 0,025 mg/kg ou de 0,05 mg/kg et du traitement usuel étant respectivement de -36,2 %, -41,6 % et -10,2 %.

Dans l'étude 003, 12,5 % des patients du groupe du téduglutide à la dose de 0,0125 mg, 71,4 % des patients du groupe du téduglutide à la dose de 0,025 mg, 53,3 % des patients du groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg et aucun patient du groupe du traitement usuel parviennent à une réduction d'au moins 20 % du volume de NP la semaine 12, d'après les données du journal

des patients. [REDACTED]

[REDACTED] Les experts considèrent que ces différences entre le médicament à l'étude et le traitement usuel sont importantes dans la pratique clinique; toutefois, aucune comparaison statistique n'a été effectuée. Dans tous les groupes du téduglutide, à l'exception du groupe où la dose est de 0,0125 mg/kg, la réduction du volume de NP dans la période à l'étude est plus grande que celle dans le groupe du traitement usuel : [REDACTED].

Évolution de la nutrition entérale

Dans l'étude 006, l'augmentation du volume de NE du début de l'étude à la semaine 24 est plus grande dans les deux groupes du téduglutide que dans le groupe du traitement usuel (variation en pourcentage de 76,9 % dans le groupe du téduglutide à la dose de 0,025 mg/kg, de 79,5 % dans le groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg et de 2,5 % dans le groupe du traitement usuel). Deux patients (8,3 %) du groupe du téduglutide à la dose de 0,025 mg/kg et trois (11,5 %) du groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg parviennent à l'autonomie entérale, mais aucun du groupe du traitement usuel.

Dans l'étude 003, la hausse du volume de NE du début de l'étude à la semaine 12 est plus grande dans les trois groupes du téduglutide que dans le groupe du traitement usuel ([REDACTED]). Un patient (7,1 %) du groupe du téduglutide à la dose de 0,025 mg/kg et trois (20,0 %) du groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg parviennent à l'autonomie entérale la semaine 12.

Effets néfastes (innocuité)

Dans les deux études, presque tous les patients font état d'évènements indésirables (EI) apparus au cours du traitement. La majorité des EI sont d'intensité légère ou modérée. Les plus fréquents chez les enfants de l'étude 006 traités par le téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg sont la pyrexie (42 %), la toux (39 %), le vomissement (31 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (31 %), la douleur abdominale (23 %) et la rhinopharyngite (23 %). Bien que la proportion de patients aux prises avec des EI parmi les plus fréquents soit plus grande dans les groupes du téduglutide que dans le groupe du traitement usuel, le risque de certains EI est plus grand dans ce dernier groupe, dont le vomissement, la pyrexie et l'infection des voies respiratoires supérieures.

Dans l'étude 006, l'incidence des EI graves (EIG) est plus grande dans les groupes du téduglutide (63 % à 77 %) que dans le groupe du traitement usuel (44 %), alors que dans l'étude 003, les EIG sont plus fréquents dans les groupes du téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg (53,3 %) et du traitement usuel (60,0 %) que dans les groupes du téduglutide à la dose de 0,0125 mg/kg (37,5 %) ou de 0,025 mg/kg (42,9 %). Les EIG courants dans les essais retenus sont la pyrexie, la déshydratation et le bris ou l'infection lié au cathéter central.

Dans les deux études, aucun patient ne s'est retiré pour cause d'EI et aucun décès n'a été rapporté. Pour ce qui est des EI d'intérêt particulier durant l'étude, il n'y a pas de cas de formation de polypes dans le tractus gastro-intestinal, de complication biliaire, de néoplasie ou d'obstruction intestinale dans ni l'une ni l'autre des études. La formation d'anticorps a été décelée chez huit patients à la fin de l'étude 006 (trois du groupe du téduglutide à la dose de 0,025 mg/kg et cinq du groupe du téduglutide à la dose de 0,05 mg/kg) et chez un patient à la fin de l'étude 003 (groupe du téduglutide à la dose de 0,025 mg/kg).

Cout et rapport cout/efficacité

Le téduglutide est offert en flacons à usage unique de 5 mg de poudre à reconstituer en solution injectable par la voie sous-cutanée. La posologie recommandée est de 0,05 mg par kilogramme de poids corporel une fois par jour. Au prix indiqué par le promoteur, soit 904 \$ le flacon, le cout annuel du téduglutide jusqu'au poids de 100 kg est de 329 960 \$ par patient.

Le promoteur a soumis une analyse cout/utilité comparant le téduglutide combiné avec le TSO et le TSO seul dans le traitement du SIC chez des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans devant être alimentés par voie parentérale. Le TSO désigne la nutrition parentérale accompagnée d'une médication orale destinée à atténuer les symptômes, tels des antisécrétoires, des antipéristaltiques et des antibiotiques. L'analyse adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon

temporel de la vie entière (94 ans). Le promoteur a opté pour un modèle de Markov de passage d'un état de santé à un autre parmi quatre états de santé délimités par l'intensité de la NP nécessaire et un état sans retour (le décès). Les données sur l'efficacité du téduglutide et du TSO sont tirées de l'étude 006, et le modèle intègre des critères d'arrêt de traitement en fonction de la réponse (sevrage complet de la NP) et de la non-réponse (pas de diminution de 20 % du volume de NP en 24 semaines). Le modèle incorpore aussi tous les EIG observés dans l'étude 006. Les valeurs d'utilité des états de santé aux yeux des patients proviennent d'une étude de scénarios, tandis que les valeurs de désutilité que représente le patient dépendant de la NP pour les aidants sont tirées d'un exercice Delphi et d'un sondage auprès d'aidants, commandés par le fabricant. Dans l'analyse de référence probabiliste du promoteur, le téduglutide est associé à un RCUD de 713 887 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul, et sa probabilité d'être rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ est de 0.

L'ACMTS a relevé plusieurs limites importantes dans l'analyse soumise :

- L'efficacité comparative a été établie d'après une comparaison sans répartition aléatoire entre le téduglutide et le traitement usuel. On ne sait pas exactement si le traitement usuel dont il est question dans l'étude 006 correspond au traitement standard dans la pratique clinique (et au TSO dans la modélisation). L'hypothèse du promoteur voulant que le TSO n'améliore pas l'état des enfants après la période de l'essai ne concorde pas non plus avec l'expérience clinique des experts de la NP dans cette population de patients.
- La structure du modèle ne rend pas compte de tous les effets pertinents du traitement et de la maladie. Les taux de mortalité ont été estimés dans des populations qui ne sont vraisemblablement pas comparables aux enfants atteints du SIC, et le modèle ne tient pas compte des coûts de la nutrition entérale et de l'incidence de celle-ci sur les valeurs d'utilité.
- Les répercussions sur les aidants (exprimées par les valeurs de désutilité) ne devraient pas être prises en compte lorsque la perspective choisie est celle d'un payeur public.
- La modélisation postule que le traitement cesse lorsque le patient est sevré de la NP, ce qui ne concorde pas avec la pratique clinique selon les cliniciens experts. Cette hypothèse entraîne la sous-estimation du coût du téduglutide.
- Seuls les EI dont la prise en charge est complexe, tel que le rapporte l'étude 006, sont inclus dans l'analyse de référence du promoteur, laquelle aurait dû tenir compte de tous les EI d'importance clinique.

L'analyse de l'ACMTS pallie certaines de ces limites comme suit : élimination des valeurs de désutilité pour les aidants, poursuite du traitement même après le sevrage de la NP et prise en compte d'EIG considérés comme étant d'importance clinique par les cliniciens experts consultés. Le RCUD du téduglutide associé au TSO s'élève à 1 638 499 \$ l'AVAQ gagnée comparativement au TSO seul dans le traitement du SIC chez les enfants. L'ACMTS n'a pu pallier la plupart des limites importantes, notamment l'incertitude liée à la structure du modèle, l'efficacité clinique comparative du téduglutide avec TSO et du TSO et les prévisions quant à la mortalité à long terme. C'est pourquoi les résultats de l'évaluation économique doivent être interprétés avec prudence.

Membres du CCEM

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

Réunion du 16 octobre 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun