

## PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

# Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

### **CHLORHYDRATE DE NALTREXONE ET CHLORHYDRATE DE BUPROPION (CONTRA VE — BAUSCH HEALTH, CANADA)**

Indication : Comme traitement d'appoint à un régime alimentaire hypocalorique et à une augmentation du niveau d'activité physique dans la prise en charge du poids à long terme chez les adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) initial de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus (obésité) ou de 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus (surpoids), en présence d'au moins un trouble comorbide connexe (p. ex., hypertension traitée, diabète de type 2 ou dyslipidémie).

### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement de l'association de chlorhydrate de naltrexone et de chlorhydrate de bupropion (ci-après le NB) dans la prise en charge du poids à long terme.

Gamme de produits :           Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament  
Version :                         1.0  
Date de publication :         Juin 2020  
Longueur du rapport :        10 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, 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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.

# CHLORHYDRATE DE NALTREXONE ET CHLORHYDRATE DE BUPROPION (CONTRAVE — BAUSCH HEALTH, CANADA INC.)

Indication : Comme traitement d'appoint à un régime alimentaire hypocalorique et à une augmentation du niveau d'activité physique dans la prise en charge du poids à long terme chez les adultes ayant un IMC initial de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus (obésité) ou de 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus (surpoids), en présence d'au moins un trouble comorbide connexe (p. ex., hypertension traitée, diabète de type 2 ou dyslipidémie).

## Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS ne recommande pas le remboursement de l'association de chlorhydrate de naltrexone et de chlorhydrate de bupropion (ci-après le NB) dans la prise en charge du poids à long terme.

## Motifs de la recommandation

1. Quatre essais comparatifs randomisés (ECR) à double insu ont été menés chez des adultes obèses ou en surpoids qui présentaient au moins un trouble comorbide lié au poids (COR-I, COR-II, COR-BMOD et COR-DM). Les sujets ont été répartis aléatoirement dans deux groupes recevant soit le NB ou un placebo. Les patients ayant reçu le NB ont présenté une réduction moyenne du poids corporel de 3 % à 5 % après 28 ou 56 semaines de traitement, comparativement au placebo. L'utilité d'une perte de poids de 3 % à 5 % à courte échéance pour une maladie chronique de longue durée, comme l'obésité, et pour des affections comme le diabète, l'hypertension, d'autres pathologies cardiovasculaires ou des troubles comme l'apnée du sommeil, demeure incertaine.
2. Aucun de ces essais ne démontre que le NB entraîne des améliorations significatives sur le plan clinique pour ce qui est des troubles comorbides liés au poids, des symptômes ayant de l'importance aux yeux des patients (fatigue, douleur, perte de productivité, sommeil et mobilité) ou de la qualité de vie liée à la santé.
3. La perte de poids doit se maintenir pendant de nombreuses années pour produire un effet sur un grand nombre d'issues liées à la maladie. Or, compte tenu de la brève durée du traitement dans les essais susmentionnés et de l'arrêt prématuré de l'étude sur l'innocuité cardiovasculaire à long terme, les bénéfices et les risques à longue échéance du NB sont inconnus.

## Points de discussion

- Le Comité note l'incertitude concernant l'ampleur de la perte de poids obtenue à court terme avec le NB, au vu de la grande proportion de participants (plus de 40 %) n'ayant pas terminé l'étude et de l'approche choisie pour analyser les données. Une incertitude plane également sur la possibilité de généraliser à la pratique clinique des résultats relatifs au pourcentage de patients ayant obtenu une perte de poids d'au moins 5 % (critère d'évaluation principal). Selon un clinicien expert, dans des conditions réelles, on considère en règle générale qu'un traitement est satisfaisant sur le plan de l'efficacité lorsque la perte de poids atteint au moins 10 % à 15 %; le traitement est alors poursuivi. L'obésité est une affection chronique hétérogène et de longue durée, qui résulte d'interactions complexes entre de multiples facteurs sociaux, psychologiques et biologiques, et qui requiert des traitements et des services de soutien personnalisés. Comme l'obtention d'une perte de poids de 5 % constitue le principal critère d'évaluation des essais pivots, on ne peut clairement établir s'il est possible de généraliser les résultats qui s'y rapportent à la pratique clinique.
- Le Comité considère que l'absence de données sur l'efficacité au-delà de 56 semaines, notamment en ce qui a trait à l'importance de l'amélioration des troubles comorbides sur le plan clinique, constitue une limite majeure des essais, car le surpoids et l'obésité sont des états chroniques pouvant nécessiter un traitement pendant une durée indéterminée. En outre, l'innocuité cardiovasculaire à long terme du NB n'est pas établie avec certitude; dans les essais cliniques, ce traitement a été associé, chez certains patients, à un risque accru d'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle. L'étude LIGHT, qui a été conçue pour démontrer que le risque d'événements cardiovasculaires n'a pas d'incidence sur le profil risques-avantages du NB, a été arrêtée prématurément et les résultats d'une étude sur l'innocuité, réalisée ultérieurement à la demande des autorités réglementaires, ne sont pas attendus avant 2022.
- Le Comité note que certains sous-groupes de patients pourraient tirer avantage du NB, mais les essais cliniques existants ne fournissent pas de données pertinentes qui aideraient à définir la sous-population la plus susceptible d'en retirer des bénéfices. Ces essais ne fournissent pas non plus de données probantes sur les effets cliniques pertinents à long terme du traitement. Bien que d'autres analyses de sous-groupes aient été présentées dans le cadre de la demande de reconsidération du promoteur, le

Comité note qu'elles ont été menées à posteriori et ne faisaient pas partie d'une série hiérarchique d'analyses statistiques déterminée à priori ni de la présentation initiale des données cliniques sur le NB.

- À la lumière des commentaires du clinicien expert, le CCEM estime que les patients à qui l'on pourrait prescrire le NB dans le cadre d'une stratégie visant à atténuer à long terme les effets des troubles comorbides sur la santé, sont ceux qui présentent déjà ce type de troubles. Il est toutefois difficile d'établir comment le NB se compare à d'autres approches ciblant directement les troubles comorbides liés à l'obésité, tels qu'un traitement antihypertenseur, hypolipémiant ou hypoglycémiant intensif.
- L'ACMTS note les limites importantes tenant à la structure et à la mécanique du modèle économique, aux données cliniques et à l'exclusion de comparateurs pertinents, qui ne lui ont pas permis d'obtenir une estimation raisonnable du rapport coût/efficacité du NB, aussi bien dans la population répondant à l'indication de Santé Canada que dans une population plus susceptible de recevoir ce traitement. Le rapport coût/efficacité de ce traitement au Canada est donc inconnu.

## Contexte

Santé Canada a autorisé l'emploi du NB (chlorhydrate de naltrexone et chlorhydrate de bupropion) en complément d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une augmentation du niveau d'activité physique pour la prise en charge du poids à long terme chez les adultes ayant un IMC initial de :

- 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus (obésité);
- 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus (surpoids) en présence d'au moins un trouble comorbide lié au poids (p. ex., hypertension traitée, diabète de type 2 ou dyslipidémie).

La naltrexone est un antagoniste opioïde et le bupropion est un inhibiteur relativement faible de la recapture neuronale de la dopamine et de la noradrénaline. Le NB est présenté sous la forme d'une association à doses fixes en comprimés oraux à libération prolongée de chlorhydrate de naltrexone (8 mg) et de chlorhydrate de bupropion (90 mg). La posologie approuvée par Santé Canada est de deux comprimés, administrés deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 32 mg de chlorhydrate de naltrexone et de 360 mg de chlorhydrate de bupropion.

## 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) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR de phase III et IV sur le NB, une comparaison de traitements indirecte (CTI) et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également passé en revue les commentaires d'un clinicien expert expérimenté dans le traitement de patients en surpoids et obèses et les observations de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des patients.

### Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des patients, Obésité Canada et l'Association canadienne de spondylarthrite, ont transmis des commentaires pour les besoins du présent examen. Les points de vue des patients ont été obtenus à partir d'enquêtes en ligne, d'entrevues et de discussions individuelles avec des personnes souffrant d'obésité. Voici le résumé des principaux commentaires formulés par les groupes de patients :

En plus des nombreux symptômes liés à la santé mentale et physique et des affections chroniques que l'obésité peut entraîner, les patients décrivent des difficultés concernant l'exercice physique, la perte de poids, l'accomplissement des activités quotidiennes, la fatigue, la faible estime de soi due à la perception de leur apparence, ainsi que les préoccupations liées au poids et l'humeur dépressive. Les patients obtiennent plus ou moins de succès avec les traitements amaigrissants auxquels ils ont accès, et ils en essaient souvent plusieurs, la reprise de poids étant un réel problème.

Au-delà de la perte de poids, les patients souhaitent améliorer leur qualité de vie dans des domaines tels que la productivité, le niveau d'énergie, le sommeil, l'activité et la santé mentale. Une amélioration sur le plan des troubles comorbides, y compris le diabète, l'hypertension et l'apnée du sommeil, est également importante. Les personnes souffrant à la fois d'obésité et d'une spondylarthrite indiquent qu'une perte de poids leur permettrait d'améliorer leur qualité de vie mentale et physique et de réduire ou

d'atténuer la douleur et la fatigue, en plus d'accroître leur mobilité. Les patients qui prennent d'autres médicaments, par exemple, pour traiter une spondylarthrite, sont à la recherche de médicaments ayant moins d'effets secondaires.

## Essais cliniques

La revue systématique porte sur cinq ECR multicentriques, à double insu, avec groupes parallèles et contrôle par placebo, menés auprès de patients ayant un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> à 45 kg/m<sup>2</sup>, ou un IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> à 45 kg/m<sup>2</sup> associé à un trouble comorbide lié au poids. Quatre ECR sont des essais pivots de phase III d'une durée de 56 semaines (comportant une phase d'augmentation graduelle de la dose de 4 semaines et une phase d'entretien de 52 semaines) :

- Dans l'étude COR-I (n = 1 742), on a réparti aléatoirement les patients selon un rapport 1:1:1 dans trois groupes recevant quotidiennement soit l'association de naltrexone à 16 mg et de bupropion à 360 mg (posologie non recommandée dans la monographie du produit), l'association de naltrexone à 32 mg et de bupropion à 360 mg ou un placebo apparié.
- Dans l'étude COR-II (n = 1 496), on a réparti aléatoirement les patients selon un rapport 1:1 dans deux groupes recevant quotidiennement soit l'association de naltrexone à 32 mg et de bupropion à 360 mg ou un placebo apparié. Les patients qui n'avaient pas obtenu une diminution d'au moins 5 % de leur poids corporel entre les semaines 28 et 44 ont été soumis à une nouvelle répartition aléatoire au terme de laquelle ils ont poursuivi le même traitement ou sont passés à la prise quotidienne de naltrexone à 48 mg et de bupropion à 360 mg (posologie non recommandée dans la monographie du produit). L'analyse primaire a été réalisée à la semaine 28.
- Dans l'étude COR-BMOD (n = 793), on a réparti aléatoirement les patients selon un rapport 3:1 dans deux groupes recevant quotidiennement soit l'association de naltrexone à 32 mg et de bupropion à 360 mg ou un placebo apparié.
- Dans l'étude COR-DM (n = 505), on a réparti aléatoirement les patients atteints de diabète de type 2 selon un rapport 2:1 dans deux groupes recevant quotidiennement soit l'association de naltrexone à 32 mg et de bupropion à 360 mg ou un placebo apparié.

Dans les études COR-I, COR-II et COR-DM, tous les patients ont reçu des consignes pour suivre un régime alimentaire hypocalorique et une prescription d'exercice physique consistant en une marche d'au moins 30 minutes par jour, trois fois par semaine, tandis que dans l'étude COR-BMOD, les patients ont participé à un programme intensif de modification comportementale comprenant un régime alimentaire, 28 séances de conseils en groupe et la prescription d'exercice physique. Certains patients des études COR-I, COR-II et COR-DM n'étaient pas atteints de diabète, avaient un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> à 45 kg/m<sup>2</sup> et souffraient d'obésité non compliquée, tandis que d'autres avaient un IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> à 45 kg/m<sup>2</sup> et présentaient une hypertension maîtrisée et (ou) une dyslipidémie. Les patients de l'étude COR-DM étaient atteints de diabète de type 2 non traité par des antidiabétiques injectables ou de l'insuline par inhalation et avaient un IMC compris entre 27 kg/m<sup>2</sup> et 45 kg/m<sup>2</sup>. Parmi les patients répartis au hasard dans les essais pivots, entre 41,2 % et 50,1 % ont arrêté le traitement à l'étude.

Dans l'étude LIGHT (n = 8 910), on a réparti aléatoirement les patients selon un rapport 1:1 dans deux groupes recevant quotidiennement soit l'association de naltrexone à 32 mg et de bupropion à 360 mg ou un placebo apparié et on a évalué les issues cardiovasculaires chez des patients ayant un IMC compris entre 27 kg/m<sup>2</sup> et 45 kg/m<sup>2</sup> et présentant une maladie cardiovasculaire ou un diabète de type 2 et au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire. Tous les patients ont participé à un programme en ligne complet de gestion du poids. L'étude LIGHT est un essai de non-infériorité évaluant le temps écoulé avant la première occurrence confirmée d'évènement cardiovasculaire majeur (ECVM), en utilisant une marge de non-infériorité de 1,4 pour le rapport des risques instantanés afin d'exclure un risque accru d'ECVM associé au NB. La durée de suivi requise pour accumuler le nombre d'évènements suffisant dans le plan de l'analyse statistique était de trois à quatre ans. En raison de la publication de 25 % des résultats préliminaires, l'étude LIGHT a été arrêtée prématurément par les chercheurs dès la survenue de 64 % des évènements prévus. Dans les groupes ayant reçu le NB ou le placebo, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement à l'étude pour des raisons autres que la décision du promoteur (ce qui comprenait les abandons dus à l'arrêt de l'étude) étaient de 77,1 % et de 84,7 %, et le suivi des ECVM n'était pas disponible pour 11,6 % des patients.

Aucun essai de comparaison entre le NB et un traitement actif n'a satisfait aux critères de la revue.

La principale limite de toutes les études tient à l'importante proportion de patients ayant abandonné le traitement et à l'arrêt de l'étude. Dans chacune des études, on observe également un déséquilibre entre les groupes de traitement ayant trait aux taux d'abandons du traitement dus à un effet indésirable (EI) ou à un manque d'efficacité. Les abandons pour cause d'EI ont été plus fréquents dans les groupes traités par le NB, alors que ceux liés à un manque d'efficacité se sont produits plus souvent dans les

groupes recevant le placebo. Des analyses primaires de tous les paramètres liés à l'efficacité ont été effectuées dans les essais pivots, dans le cadre de l'analyse de l'ensemble intégral (pour tous les patients randomisés, on disposait d'une mesure du poids corporel au début de l'étude et d'au moins une mesure pendant la période de traitement). La méthode du report en aval de la dernière observation a permis d'imputer les données manquantes. Le recours à une analyse de l'ensemble intégral plutôt qu'à une analyse en intention de traiter a pour conséquence d'exclure tous les patients ayant arrêté le traitement avant la visite de la semaine 4. Compte tenu des déséquilibres importants liés aux abandons durant les quatre premières semaines, le recours à une analyse de l'ensemble intégral plutôt qu'à une analyse de tous les patients randomisés fausse probablement les résultats en faveur du NB, car un traitement que l'on arrête au cours des quatre premières semaines a probablement moins de chances d'être bénéfique. Selon le clinicien expert, on s'attend à ce que les patients qui arrêtent le traitement reviennent à leur poids de départ, et il n'existe aucune preuve de l'effet bénéfique global d'une perte pondérale de courte durée. Par conséquent, la méthode du report en aval de la dernière observation, qui n'attribue aucun bénéfice global résultant d'une perte pondérale aux patients ayant arrêté le traitement, et qui prend en compte tous les patients randomisés (analyse de l'ensemble intégral dans le cas de l'étude COR-BMOD), s'avère la méthode d'analyse la plus pertinente des critères d'évaluation primaires.

D'après les commentaires du clinicien expert, les résultats des études COR-I, COR-II et COR-DM sont probablement plus facilement généralisables au contexte clinique canadien que ceux de l'étude COR-BMOD, car cette dernière comportait une combinaison d'interventions plus intensives que celles proposées aux patients canadiens en règle générale.

La fin prématurée de l'étude LIGHT et le fait de ne pas pouvoir tirer de conclusions de l'analyse provisoire de 50 % des résultats ou de l'analyse finale des données à leur date de collecte constituent les deux limites majeures de cette étude. De plus, l'arrêt prématuré du traitement par une grande proportion de patients pourrait introduire un biais en faveur d'une hypothèse nulle (ce qui pose problème dans le cas d'une étude de non-infériorité), car cela permet d'établir une corrélation positive entre le risque d'événements cardiovasculaires et la durée de l'exposition au traitement ou une corrélation négative avec le temps écoulé depuis l'arrêt du traitement.

Les essais pivots ne fournissent pas de résultats sur l'efficacité du traitement au-delà d'une année, et la plupart des patients de l'étude LIGHT ont arrêté le traitement après moins d'un an, ce qui limite la quantité de données appuyant l'efficacité à long terme du NB au-delà d'une année.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Parmi ces critères, le Comité a abordé la question de la perte pondérale (notamment, sa variation en pourcentage ainsi que la proportion de patients obtenant une diminution d'au moins 5 % et 10 % de leur poids corporel), la qualité de vie liée à la santé propre à la maladie mesurée par le score IWQOL-Lite (Impact of Weight on Quality of Life – Lite version) et les ECVM. Les deux principaux critères d'évaluation des quatre essais pivots sont la variation de la perte de poids en pourcentage par rapport aux valeurs de départ et le pourcentage de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids, qui ont été évalués à la semaine 56 (ou à la semaine 28, dans l'étude COR-II). Le pourcentage de patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids corporel à la semaine 56 (ou à la semaine 28, dans l'étude COR-II) a été évalué en tant que critère secondaire. Dans l'étude LIGHT, le critère d'évaluation principal est le temps écoulé jusqu'à la survenue d'un premier ECVM (défini comme un décès de cause cardiovasculaire, un infarctus du myocarde non mortel ou un AVC non mortel). Dans les essais pivots, les critères d'évaluation secondaires ont été évalués à l'aide d'une méthode séquentielle hiérarchique fermée.

Les commentaires transmis par les patients et le clinicien expert soulignent l'importance d'atténuer les troubles comorbides liés au poids chez les patients souffrant d'obésité, mais ce paramètre n'a pas fait l'objet d'une évaluation complète lors des essais. Les essais pivots évaluent les symptômes de dépression à l'aide d'une échelle d'autoévaluation de la symptomatologie dépressive (Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report), mais la validité de cette échelle dans cette population de patients n'est pas clairement établie. L'étude COR-DM analyse les modifications apportées aux médicaments antidiabétiques sans recourir à une analyse hiérarchique fermée. Les changements concernant les médicaments utilisés pour traiter d'autres troubles comorbides liés au poids ne sont pas non plus évalués. La diminution de l'envie impérieuse et irrésistible de manger est également considérée comme un résultat d'importance, et dans ce cas également, la validité des échelles utilisées dans les essais pivots est remise en question. D'autres résultats rapportés par les patients comme ayant de l'importance à leurs yeux, tels que la fatigue, la douleur, la productivité, le sommeil et la mobilité, n'ont pas fait l'objet d'une évaluation dans le cadre des essais.

## Efficacité

Les deux principaux critères d'évaluation des quatre essais pivots ont été satisfaits, ce qui montre la supériorité du NB par rapport au placebo en ce qui concerne la perte pondérale :

- Les différences entre les moyennes des moindres carrés pour ce qui de la variation en pourcentage du poids corporel du début de l'étude à la semaine 56 (semaine 28 dans l'étude COR-II) pour la comparaison entre le NB et le placebo sont les suivantes : - 4,81 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -5,63 % à -3,99 %) dans l'étude COR-I, -4,56 % (IC à 95 % de -5,19 % à -3,93 %) dans l'étude COR-II, -4,21 % (IC à 95 % de -5,56 % à -2,86 %) dans l'étude COR-BMOD et -3,28 % (-4,34 % à -2,22 %) dans l'étude COR-DM. Les résultats obtenus selon la méthode d'imputation par report en aval de la dernière observation concordent avec ceux de l'analyse primaire, bien que l'ampleur des effets soit systématiquement plus faible que dans les analyses fondées sur cette méthode.
- Les rapports de cotes pour le pourcentage de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids corporel entre les valeurs de départ et la semaine 56 (semaine 28 dans l'étude COR-II) pour la comparaison entre le NB et le placebo sont les suivants : 4,86 (IC à 95 % de 3,60 à 6,57) dans l'étude COR-I, 6,61 (IC à 95 % de 4,95 à 8,84) dans l'étude COR-II, 2,89 (IC à 95 % de 2,02 à 4,13) dans l'étude COR-BMOD et 3,44 (IC à 95 % de 2,15 à 5,50) dans l'étude COR-DM. Les résultats obtenus selon la méthode d'imputation par report en aval de la dernière observation concordent avec ceux de l'analyse primaire, bien que l'ampleur des effets soit systématiquement plus faible dans les analyses fondées sur le report en aval de la dernière observation. Le pourcentage de patients ayant perdu au moins 5 % de leur poids corporel selon les analyses fondées sur le report en aval de la dernière observation varie de 11,5 % à 14,1 % dans les groupes sous placebo et de 28,1 % à 42,1 % dans les groupes sous NB, dans les études COR-I, COR-II et COR-DM.

On note également une différence statistiquement significative entre les groupes quant au pourcentage de patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids corporel (critère d'évaluation secondaire) entre les valeurs de départ et la semaine 56 dans les études COR-I, COR-II et COR-BMOD, et la semaine 28 dans l'étude COR-II. Pour ce critère, les rapports de cotes obtenus avec le NB comparativement au placebo sont les suivants : 4,19 (IC à 95 % de 2,82 à 6,23) dans l'étude COR-I, 5,36 (IC à 95 % de 3,60 à 7,98) dans l'étude COR-II et 2,89 (IC à 95 % de 2,02 à 4,13) dans l'étude COR-BMOD. Le pourcentage de patients ayant perdu au moins 10 % de leur poids corporel selon la méthode d'imputation par report en aval de la dernière observation dans l'analyse de l'ensemble intégral varie de 5,7 % à 7,4 % dans les groupes sous placebo et de 18,5 % à 27,3 % dans les groupes sous NB, pour les études COR-I, COR-II et COR-DM. Ce critère n'est pas soumis à une analyse statistique dans l'étude COR-DM ni à une analyse fondée sur le report en aval de la dernière observation.

Dans les études COR-I, COR-II et COR-BMOD, la variation du score total obtenu au questionnaire IWQOL-Lite (critère d'évaluation secondaire), entre les valeurs de départ et la semaine 56 (semaine 28 dans l'étude COR-II), est statistiquement différente entre les groupes de traitement et donne l'avantage au NB. Dans l'étude COR-DM, ce critère n'est pas non plus soumis à une analyse statistique. Les différences entre les groupes de traitement dans les quatre essais pivots n'ont pas atteint la limite inférieure de l'intervalle des différences minimales d'importance établies pour le score total du questionnaire IWQOL-Lite. En outre, l'expert clinique n'a pas considéré ces différences comme importantes sur le plan clinique.

Outre le score total au questionnaire IWQOL-Lite, le seul autre paramètre associé à une différence statistiquement significative entre les groupes de traitement lors des essais pivots est le score obtenu à la question 19 du questionnaire « Control of Eating questionnaire » dans l'étude COR-I. On ignore toutefois la validité d'utiliser une seule question de ce questionnaire.

À la date finale de collecte des données de l'étude LIGHT, le rapport des risques instantanés pour le critère d'évaluation principal du NB comparativement au placebo est de 0,95 (IC à 99,7 % de 0,65 à 1,38), avec une valeur  $p$  de 0,0013 pour exclure un rapport des risques instantanés d'au moins 1,4 et une valeur  $p$  de 0,6953 pour démontrer la supériorité.

## Effets néfastes (innocuité)

Dans les essais pivots, les effets indésirables (EI) ont été plus courants dans le groupe sous NB que dans le groupe sous placebo. Parmi ces EI figurent la constipation, la sécheresse buccale, les nausées, les vomissements, les étourdissements, les maux de tête et l'insomnie. Des événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés chez moins de 5 % des patients dans chaque groupe de traitement. Les EIG signalés chez plus de 1 % des patients de chaque groupe de traitement sont l'angine de poitrine et la fibrillation auriculaire, survenue chacune chez deux patients du groupe placebo de l'étude COR-DM. Dans l'étude LIGHT, 9,7 % des patients

du groupe placebo et 10,4 % du groupe sous NB ont déclaré un EIG. Aucun EIG spécifié n'a été rapporté à une fréquence d'au moins 1 % dans chaque groupe de traitement.

Le protocole de la revue systématique mentionne à titre d'effets néfastes les troubles gastro-intestinaux et psychiatriques, qui sont survenus à une fréquence plus élevée dans le groupe sous NB que dans celui sous placebo lors des essais pivots. Dans tous ces essais, les augmentations depuis les valeurs de départ, mesurées à deux visites consécutives, de la fréquence cardiaque (d'au moins 5 bpm ou 10 bpm), de la pression artérielle systolique (d'au moins 10 mm Hg ou 15 mm Hg) et de la pression artérielle diastolique (d'au moins 5 mm Hg ou 10 mm Hg) ont été plus courantes avec le NB qu'avec le placebo.

## Comparaisons de traitements indirectes

La revue porte sur une métaanalyse en réseau (MAR) englobant 28 ECR comparant différents médicaments approuvés par la FDA pour une utilisation prolongée sur le plan de la perte pondérale et des abandons de traitement en raison d'EI chez des patients souffrant d'obésité (IMC d'au moins 30 kg/m<sup>2</sup>) ou de surpoids (IMC d'au moins 27 kg/m<sup>2</sup>) et atteints d'au moins un trouble comorbide. L'orlistat et le liraglutide sont deux des médicaments comparateurs utilisés dans la MAR et considérés comme pertinents aux fins de la revue systématique. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité utilisé dans la MAR est le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 5 % de leur poids corporel après une année de suivi, comparativement au poids de départ. Les autres critères d'évaluation de l'efficacité étaient la proportion de patients ayant obtenu une réduction d'au moins 10 % de leur poids corporel et la variation du poids en kilogrammes comparativement au poids de départ et au poids obtenu avec le placebo après une année de suivi.

Dans les analyses principales des trois critères d'évaluation de l'efficacité, les intervalles crédibles (ICr) à 95 % excluent l'un des critères à cause des rapports de cotes obtenus, mais aucun en ce qui concerne les différences moyennes pour les comparaisons entre le NB et le placebo et entre le NB et l'orlistat (mais pas pour la comparaison entre le NB et le liraglutide), les différences entre les groupes donnant l'avantage au NB. Dans les analyses principales des paramètres d'évaluation de l'innocuité (abandons pour cause d'EI), les ICr à 95 % excluent un critère en raison des rapports de cotes obtenus pour les comparaisons entre le NB et le placebo, ainsi qu'entre le NB et l'orlistat (mais pas pour la comparaison entre le NB et le liraglutide), les différences entre les groupes n'étant alors pas favorables au NB.

Les principales limites ayant une incidence sur l'interprétation des résultats de la MAR sont le risque élevé de biais d'attrition dans chacun des ECR primaires, attribuable aux proportions d'abandons allant de 30 % à 45 % selon les études. Ce biais attribue un avantage au NB sur le plan de l'efficacité, mais un désavantage en ce qui concerne les effets indésirables, qui s'explique par le recours à une analyse d'ensemble intégral plutôt qu'à une analyse selon l'intention de traiter modifiée dans les autres ECR, ainsi que par les caractéristiques méthodologiques différentes des études et les facteurs de modification pouvant remettre en cause l'hypothèse de la similitude clinique entre les comparaisons par paires. Outre les limites relevées, les incohérences entre les analyses principales et les analyses de sensibilité du scénario le plus défavorable se rapportant aux réductions de 5 % et de 10 % du poids corporel (c.-à-d. que les ICr à 95 % associés aux rapports de cotes n'excluent plus la valeur 1) ne permettent pas de conclure que le NB est plus efficace que l'orlistat. Ces limites ne permettent pas non plus de conclure à la supériorité de l'orlistat par rapport au NB sur le plan des abandons pour cause d'EI. Pour ce qui est de la comparaison entre le NB et le liraglutide, les données ne révèlent aucune différence quant à l'un quelconque des critères d'évaluation.

## Cout et rapport cout/efficacité

Le NB est présenté sous la forme d'un comprimé renfermant 8 mg de chlorhydrate de naltrexone et 90 mg de chlorhydrate de bupropion. La posologie recommandée est de deux comprimés deux fois par jour. Au prix soumis de 2,21 \$ le comprimé, le cout annuel du traitement est de 3 234 \$.

Le promoteur a présenté une analyse cout/utilité comparant le NB combiné à une prise en charge standard (définie comme la combinaison d'un régime alimentaire hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique) à la prise en charge standard (PCS) seule. Le modèle intègre la perspective d'un payeur public canadien de soins de santé et un horizon temporel équivalant à la durée de vie (environ 61 ans). Il se fonde sur une décision analytique mesurant les événements survenus chez des patients classés dans l'une des trois catégories de poids mutuellement exclusives : poids normal (IMC : de 18,5 à 24,9 kg/m<sup>2</sup>), surpoids (IMC : de 25 à 29,9 kg/m<sup>2</sup>) et obésité (30 kg/m<sup>2</sup> ou plus). Les troubles comorbides sur lesquels le poids corporel a des répercussions (p. ex.,

infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque chronique, AVC, diabète, divers cancers) ont été inclus en tenant compte des risques relatifs pour chaque catégorie de poids. On a appliqué le risque relatif le plus faible aux patients ayant un IMC normal, et le risque le plus élevé à ceux atteints d'obésité. Les caractéristiques initiales des patients et les taux de réponse sont issus du regroupement des données des études COR-I et COR-II. Les patients ayant répondu au NB combiné à la PCS ou à la PCS seule (définie par une perte de poids corporel d'au moins 5 %) ont également obtenu une réduction de l'IMC (environ 2 kg/m<sup>2</sup> chez les patients suivant le traitement par NB et la PCS; 0,5 kg/m<sup>2</sup> chez ceux suivant la PCS seule), d'après les données individuelles des patients admis aux études COR-I et COR-II. On a supposé que la diminution de l'IMC mesuré une seule fois se maintenait pendant toute la durée de l'horizon temporel et réduisait le risque de troubles comorbides, et qu'inversement, l'absence de réponse au traitement se traduisait par un gain de poids annuel constant (0,22 kg/m<sup>2</sup>) et restait associée à un risque plus élevé et croissant de troubles comorbides. Les variations de l'IMC ont été associées à des variations des valeurs d'utilité, indépendamment de leur association avec des troubles comorbides. Dans le scénario de référence du promoteur, le NB a un rapport cout/efficacité différentiel de 13 697 \$ par année de vie gagnée ajustée en fonction de la qualité, comparativement à la PCS. Les analyses par sous-groupe réalisées par le promoteur chez les patients ayant un IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus et au moins un trouble comorbide donnent des résultats similaires. Les résultats sont sensibles à d'autres hypothèses portant sur l'horizon temporel, les valeurs d'utilité associées à la variation de l'IMC et la variation du poids corporel en réponse au traitement.

Voici les aspects, qui de l'avis de l'ACMTS, constituent les principales limites de l'analyse économique du promoteur :

- La structure du modèle manque de validité concernant la population de patients la plus susceptible de se voir prescrire le NB (IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> ou plus, en présence d'au moins un trouble comorbide) lorsque le traitement cible la perte de poids visant à réduire le fardeau associé aux troubles comorbides existants.
- L'efficacité clinique du NB est très incertaine. Notamment, l'hypothèse du maintien à long terme de la perte de poids observée durant la brève durée des essais et le recours à l'IMC pour modéliser l'évolution de l'obésité et le risque découlant des troubles comorbides associés n'est pas démontrée.
- Le modèle suppose que chaque augmentation de l'IMC de 1 kg/m<sup>2</sup> entraîne une réduction de l'utilité de 0,04, qui est indépendante des répercussions des troubles comorbides, ce qui semble mener à une surestimation des bénéfices du NB.
- L'évaluation pharmacoéconomique ne prend pas en considération les comparateurs pertinents, de sorte qu'on ne peut pas comparer leur rapport cout/efficacité à celui du NB.
- Le modèle économique du promoteur s'avère inutilement complexe et manque de transparence, ce qui en complique l'évaluation et la validation.

Compte tenu des préoccupations relevées quant à l'application des résultats des essais cliniques au modèle, à l'exclusion des comparateurs pertinents et à l'incertitude concernant la validité de plusieurs données d'entrée et hypothèses clés du modèle, l'ACMTS n'est pas en mesure d'effectuer une analyse de référence appropriée. Les analyses exploratoires qu'elle a pu mener montrent que les facteurs ayant la plus grande influence sur le modèle sont les effets d'une variation de l'IMC de 1 kg/m<sup>2</sup> sur la qualité de vie et la durée de l'effet du traitement. Ces limites ne permettent pas de déterminer le rapport cout/efficacité du NB au Canada.

## Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> 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<sup>me</sup> Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

## Réunion du 15 janvier 2020

### Absences

Deux membres sont absents.

## Conflits d'intérêts

Aucun.

## Réunion du 20 mai 2020

### Absences

Aucune.

## Conflits d'intérêts

Aucun.