

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

VORTIOXÉTINE (TRINTELLIX — Lundbeck Canada)

Indication : Le traitement du trouble dépressif majeur chez l'adulte.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS recommande le remboursement de la vortioxétine dans le traitement du trouble dépressif majeur chez l'adulte si les conditions ci-dessous sont respectées.

Conditions de remboursement

1. Rembourser le médicament selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres antidépresseurs dans le traitement du trouble dépressif majeur.
2. Le coût du traitement par la vortioxétine pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de l'antidépresseur le moins cher remboursé dans cette indication à l'heure actuelle.

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

Version : 1.0

Date de publication : Février 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.

VORTIOXÉTINE (TRINTELLIX — LUNDBECK CANADA)

Indication : Le traitement du trouble dépressif majeur chez l'adulte.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la vortioxétine dans le traitement du trouble dépressif majeur (TDM) chez l'adulte si les conditions ci-dessous sont respectées.

Conditions de remboursement

1. Rembourser le médicament selon les mêmes modalités que celles qui s'appliquent aux autres antidépresseurs dans le traitement du TDM.
2. Le coût du traitement par la vortioxétine pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de l'antidépresseur le moins cher remboursé à l'heure actuelle.

Motifs de la recommandation

1. La vortioxétine (5 mg, 10 mg et 20 mg) atténue dans une proportion statistiquement significative les symptômes dépressifs, mesurés à l'aide de l'échelle de Montgomery-Åsberg (MADRS) ou de l'échelle d'Hamilton (HAM-D24), comparativement au placebo dans plusieurs essais comparatifs randomisés (ECR) à double insu.
2. Il y a peu de données issues de comparaisons entre la vortioxétine et d'autres antidépresseurs offerts au Canada. Dans une comparaison indirecte publiée, la vortioxétine se révèle plus efficace que le placebo pour ce qui est de diminuer l'intensité des symptômes dépressifs. Sur la foi de cette comparaison indirecte et des autres données disponibles, le CCEM conclut que la vortioxétine est tout aussi efficace que les autres antidépresseurs remboursés dans le traitement du TDM, mais que les données probantes sont insuffisantes à démontrer qu'elle est plus efficace que l'antidépresseur le moins cher remboursé dans cette indication.
3. En raison des limites des données probantes, on ne peut tirer de conclusion quant à l'effet comparatif de la vortioxétine sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), l'incapacité, la fonction cognitive ou les effets indésirables.
4. Au coût quotidien de 2,95 \$ à 3,20 \$ (coût annuel allant de 1 077 \$ à 1 169 \$) selon le prix indiqué, la vortioxétine est plus coûteuse que d'autres antidépresseurs remboursés dans le traitement du TDM.

Considérations de mise en œuvre

- Le CCEM conclut que les données probantes sur la vortioxétine ne corroborent ni son efficacité plus grande ni sa meilleure innocuité que les traitements moins chers du TDM. Donc, la vortioxétine ne devrait être remboursée que si la condition relative au prix est respectée.

Points de discussion

- Le TDM est une maladie courante et l'une des principales causes d'incapacité au Canada et dans le monde. D'après les commentaires de groupes de défense de patients et ceux de cliniciens experts, les patients s'attendent des nouveaux traitements du TDM qu'ils améliorent la qualité de vie, la capacité de participer aux activités courantes, l'humeur et les affections comorbides comme l'anxiété, et qu'ils soient bien tolérés. Les données sur la vortioxétine ne sont suffisamment probantes que pour ce qui est de l'amélioration de l'humeur et indiquent un bénéfice d'ampleur modérée par rapport à celui du placebo selon les différences minimales d'importance clinique (DMIC) aux échelles d'évaluation des symptômes de la dépression utilisées dans les ECR.
- Selon l'essai clinique STAR-D, le premier antidépresseur choisi amènera la rémission de l'épisode dépressif majeur chez environ 30 % des patients. Il se peut donc que les patients doivent essayer plusieurs antidépresseurs avant de voir leurs symptômes s'atténuer et leur qualité de vie et état fonctionnel s'améliorer. Un clinicien expert estime que même si plusieurs antidépresseurs sont présents sur le marché, il y a un besoin à combler en matière d'options thérapeutiques de mécanismes d'action différents.

- Le Comité discute de la place potentielle de la vortioxétine dans le traitement de la maladie. Les études disponibles ne permettent pas de déterminer le rapport coût/efficacité du médicament dans d'autres usages que le traitement de première intention du TDM. Les essais sur la vortioxétine ont exclu la dépression légère, la dépression réfractaire au traitement, la dépression accompagnée d'affections mentales comorbides, l'abus de substances psychoactives et les personnes à risque suicidaire. Au vu de la prévalence des affections comorbides dans la population atteintes d'un TDM, l'exclusion de ces patients limite la possibilité de généraliser les constatations des études sur la vortioxétine. Les données probantes disponibles n'ont pas permis au Comité d'identifier un sous-groupe de patients chez qui la vortioxétine serait plus bénéfique que les autres options thérapeutiques offertes.
- Les événements indésirables sont plus fréquents avec la vortioxétine qu'avec le placebo, en particulier le malaise gastro-intestinal caractérisé principalement par la nausée. Selon le clinicien expert, les effets sont en général d'intensité légère ou modérée et de courte durée, disparaissant dans les premières semaines habituellement. D'autres cliniciens experts sont d'avis que de tels effets indésirables pourraient décourager l'observance thérapeutique; toutefois, d'autres antidépresseurs occasionnent aussi des effets indésirables susceptibles de nuire au respect du régime thérapeutique.
- Le dysfonctionnement sexuel est un effet indésirable important de plusieurs antidépresseurs. Un ECR évaluant précisément cet aspect constate que la vortioxétine est associée à une amélioration moyenne statistiquement significative par comparaison avec l'escitalopram pour ce qui est de la variation du score au questionnaire Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short-Form (CSFQ-14) pendant la période à l'étude. La pertinence clinique de la différence entre les deux médicaments est incertaine parce que la DMIC est inconnue. D'autre part, des analyses combinées de Santé Canada montrent que l'incidence de dysfonctionnement sexuel apparu au traitement est plus élevée avec la vortioxétine aux doses de 10 mg et de 20 mg qu'avec le placebo ou la vortioxétine à la dose de 5 mg. Toutefois, on ne sait pas vraiment si le dysfonctionnement sexuel est moins fréquent avec la vortioxétine qu'avec des antidépresseurs d'autres classes.
- Les résultats de la comparaison indirecte entre la vortioxétine et d'autres antidépresseurs sont variables. Les données probantes indirectes ne démontrent pas de manière concluante que la vortioxétine est plus efficace et plus sûre que les autres antidépresseurs sur le marché. Par conséquent, le CCEM estime qu'il n'y a pas suffisamment de données probantes pour justifier un prix plus élevé que celui de l'antidépresseur le moins coûteux remboursé dans le traitement du TDM.

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la vortioxétine dans le traitement du TDM chez l'adulte. La vortioxétine est un antidépresseur qui, croit-on, agit en modulant la neurotransmission sérotoninergique au système nerveux central. Elle est offerte en comprimés à 5 mg, 10 mg, 15 mg et 20 mg. La posologie initiale recommandée par Santé Canada est de 10 mg une fois par jour chez l'adulte de moins de 65 ans. Selon la réponse thérapeutique individuelle, la dose peut augmenter jusqu'à concurrence de 20 mg une fois par jour, selon la tolérance. En cas d'intolérance, il est possible de diminuer la dose jusqu'à 5 mg une fois par jour. La dose d'attaque recommandée chez la personne de plus de 65 ans est de 5 mg une fois par jour.

Historique de l'examen du médicament

En 2015, l'ACMTS a examiné la vortioxétine dans le traitement du TDM chez l'adulte; le fabricant a retiré sa demande d'examen avant que le CCEM formule une recommandation finale au sujet du médicament.

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 portant sur la vortioxétine et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement du TDM, et des commentaires de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Cinq groupes de défense des patients — la Société pour les troubles de l'humeur du Canada, l'Association canadienne pour la santé mentale, la section de l'Alberta de l'Association canadienne pour la santé mentale, la Stigma-Free Society et Hope and Me – Mood Disorders Association of Ontario — ont fait parvenir des commentaires de patients au sujet de cet examen. L'information sur le point de vue des patients a été collectée lors de groupes de discussion, de réunions, d'entrevues et de sondages en ligne. Suit le résumé des principales observations des groupes de défense des patients.

- Le TDM est une maladie chronique, complexe et invalidante qui peut avoir des répercussions néfastes sur bien des aspects de la vie. Plus précisément, les répondants au sondage indiquent que le TDM altère le sommeil, l'appétit, l'humeur, les relations interpersonnelles, l'exercice physique, le travail et la capacité d'accomplir les activités courantes. La charge financière découlant de la perte d'emploi et des défraiements peut être très lourde et nombre de patients subissent de la stigmatisation en raison de leur maladie.
- De nombreux patients sont passés par de multiples médicaments pour traiter la dépression; la plupart d'entre eux font état d'effets secondaires graves, dont la perte de mémoire, l'aggravation des symptômes ou des complications d'affections concomitantes. Ainsi, les effets secondaires des médicaments ont une incidence sur la qualité de vie en général et sur la disposition et la capacité à rechercher de nouveaux traitements. Chez certaines personnes, les médicaments n'ont eu aucun effet.
- L'accès à une plus vaste gamme de médicaments et à des médicaments abordables permettrait aux patients de trouver un antidépresseur qui est efficace pour eux et qui atténue les effets émotionnels, cognitifs et physiques du TDM.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur 22 ECR évaluant l'efficacité et l'innocuité de la vortioxétine (5 à 20 mg par jour) dans le traitement du TDM chez des adultes; le traitement s'étire sur 6 à 12 semaines (21 essais cliniques de courte durée) ou jusqu'à 64 semaines (une étude de prévention de la rechute). Les essais sont conçus pour déterminer la différence entre la vortioxétine et le placebo (17 ECR), la venlafaxine (une étude de non-infériorité) ou l'escitalopram (3 ECR). Un essai est conçu pour comparer la vortioxétine en traitement d'appoint à un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou la vortioxétine en monothérapie et un ISRS en monothérapie. Sept essais comparatifs avec placebo comptent également un groupe soumis à un traitement de référence (duloxétine, venlafaxine ou paroxétine). Le nombre de patients dans chaque étude va de 40 à 766, le nombre médian étant de 458 patients par étude.

Les principales limites des études examinées sont la brève durée dans la plupart des cas (huit semaines au maximum), la levée possible de l'insu en raison des événements indésirables gastro-intestinaux occasionnés par la vortioxétine, ce qui pourrait avoir introduit un biais dans la mesure de paramètres subjectifs, et l'étendue des abandons de traitement (plus de 19 % dans sept études) ou la disproportion des pertes de vue au suivi (quatre études). Les données issues de la comparaison entre la vortioxétine et d'autres antidépresseurs sont limitées, et, au vu des critères d'inclusion et d'exclusion des essais cliniques, les constatations ne s'appliquent qu'à une population de patients atteints d'un TDM triée sur le volet.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité s'est penché sur la gravité des symptômes de dépression, mesurée à l'aide de l'échelle MADRS ou HAM-D (17 ou 24 items); l'incapacité, mesurée à l'aide de l'échelle Sheehan Disability Scale (SDS); la fonction cognitive, mesurée par le test Digit Symbol Substitution (DSST) ou Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT); la QVLS; le délai de rechute.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans 14 essais à court terme est la variation du score à l'échelle MADRS ou HAM-D24 dans la période allant du début de l'étude à la semaine six ou huit. Quatre essais à court terme examinent la fonction cognitive en tant que principal critère d'évaluation; la fonction cognitive est mesurée par la variation du score au DSST ou à un test mixte composé du DSST et du RAVLT dans la période à l'étude. Les autres essais évaluent la fonction sexuelle (étude 318) ou l'amélioration selon l'impression clinique globale (Liebowitz et coll.), tandis qu'une étude ne précise pas son principal critère d'évaluation (Levada et coll.). Une étude (11985A) a un devis avec retrait du traitement, selon lequel les patients en rémission de la dépression dans les 12 semaines du traitement par la vortioxétine sont répartis de manière aléatoire dans un groupe recevant un

placébo et un groupe poursuivant le traitement par la vortioxétine; dans cette étude, le délai de rechute dans une période de 24 semaines représente le principal critère d'évaluation.

- L'instrument Short Form 36 Health Survey est un questionnaire générique sur la QVLS couvrant huit domaines : le fonctionnement physique, la douleur, la vitalité, le fonctionnement social, la santé mentale, la santé en général et les contraintes dans l'exercice des rôles imposées par des problèmes physiques ou émotionnels. Dans chaque domaine, le score va de 0 à 100, et plus le score est élevé, meilleur est l'état de santé.
- Le questionnaire EuroQol 5-Dimensions 3-Levels (EQ-5D-3L) porte sur cinq domaines : la mobilité, l'autonomie, les activités courantes, la douleur ou le malaise et la dépression ou l'anxiété. Chaque domaine est noté selon une échelle allant de 1 (pas de problèmes) à 3 (problèmes considérables). L'instrument comprend également une échelle visuelle analogique (ÉVA) de 20 cm dont les extrémités correspondent aux notes de 0 et de 100, où 0 désigne le pire état de santé imaginable et 100, le meilleur état de santé imaginable. Les DMIC estimées dans la population générale vont de 0,033 à 0,074.
- L'instrument Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire – Short Form est utilisé dans deux ECR (13267A et 13926A). Le questionnaire évalue le degré de jouissance et de satisfaction des patients dans divers domaines du quotidien. Il comprend 14 items, et le score total va de 14 à 70; plus le score est haut, meilleure est la qualité de vie. La DMIC n'a pas été établie.
- L'échelle SDS mesure l'étendue de l'incapacité fonctionnelle du patient attribuable aux symptômes dépressifs. Le questionnaire d'autoévaluation à trois items permet au patient de noter la mesure dans laquelle son travail, sa vie sociale ou ses activités de loisir et sa vie ou ses responsabilités familiales sont entravés par les symptômes. La note va de 0 (aucune incapacité) à 10 (incapacité considérable), et le score total va de 0 à 30; plus le score est haut, plus l'incapacité est marquée. La DMIC est inconnue.
- Les échelles MADRS et HAM-D sont des instruments utilisés par le médecin pour mesurer la gravité des symptômes de la dépression. L'échelle MADRS compte 10 items, et son score maximal est de 60. L'échelle HAM-D24 comporte 24 items, et son score maximal est de 76 points, tandis que l'échelle HAM-D17 compte 17 items et que son score maximal est de 53 points. Pour ces trois échelles, plus le score est haut, plus les symptômes sont graves. Des données probantes corroborent la validité de l'échelle MADRS et la DMIC qui est de deux. La validité de l'échelle HAM-D24 est inconnue, alors que celle de l'échelle HAM-D17, qui constitue le noyau de l'échelle HAM-D24, est établie ainsi que la DMIC qui est de deux ou trois.
- Dans les essais, la réponse s'entend d'une diminution minimale de 50 % du score MADRS ou HAM-D24 au terme de la période de traitement (semaine six ou huit). La rémission correspond à un score MADRS total de 10 ou moins ou à un score HAM-D17 total de 7 ou moins. Dans l'étude de prévention de la rechute à long terme (11985A), la rechute s'entend d'un score MADRS de 22 ou plus ou de l'absence d'efficacité selon l'opinion de l'investigateur.
- Le test DSST mesure la fonction cognitive sous l'angle de la rapidité psychomotrice. Il s'agit d'une tâche chronométrée de mise en correspondance de symboles géométriques et de nombres conformément à une clé de correction. Le nombre d'appariements symbole-nombre corrects effectués dans le délai imparti détermine le score DSST brut, qui va de 0 à 133. Le RAVLT est un test bref de la fonction cognitive qui évalue l'empan mnésique, la capacité d'un nouvel apprentissage et de reconnaissance et la sensibilité à l'interférence. Le patient doit répéter deux listes de 15 noms ou plus parmi celles qui lui ont été lues à voix haute à un certain moment et dans un certain ordre; pour chaque mot qu'il se rappelle, un point lui est accordé. Dans l'étude 14122A, le score z mixte du DSST et du RAVLT constitue le principal critère d'évaluation. Dans sa recherche documentaire, l'ACMTS n'a relevé aucune donnée probante à l'appui de la validité des tests DSST, RAVLT ou de la DMIC pour ce qui est de ces tests ou du score z mixte.

Efficacité

Bien que la QVLS et l'incapacité soient des critères d'efficacité importants aux yeux des patients, aucune des études retenues n'a été conçue ni n'a la puissance nécessaire pour évaluer ces paramètres. Dans huit essais, la QVLS est un critère secondaire ou exploratoire, mais les constatations à ce sujet varient d'un essai à un autre. En général, la QVLS s'améliore dans les groupes du placébo et les groupes du traitement à l'étude, mais seules quelques études détectent une différence statistiquement significative entre la vortioxétine et le placébo, les autres ne constatant pas de différence entre les groupes.

La variation du score SDS dans une période déterminée est un critère d'évaluation secondaire dans 13 essais cliniques à court terme et dans l'étude sur la prévention de la rechute. La plupart des études ne décèlent pas de différence statistiquement significative entre la vortioxétine et le groupe témoin. Une métaanalyse des données sur l'incapacité de 11 essais cliniques à court terme révèle une différence statistiquement significative entre la vortioxétine aux doses de 10 mg et de 20 mg et le placébo, la

différence moyenne (DM) étant de $-1,4$ point (intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-2,0$ à $-0,8$) à la dose de 10 mg et de $-1,8$ point (IC à 95 % de $-2,8$ à $-0,9$) à la dose de 20 mg. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la vortioxétine aux doses de 5 mg et de 15 mg et le placebo dans l'analyse combinée. L'importance clinique de ces constats est cependant indéterminée en raison de la validité incertaine de l'échelle SDS et de l'absence de DMIC.

Pour ce qui est de la gravité des symptômes de dépression, 6 des 13 essais à court terme comparatifs avec placebo ne décèlent pas de différence statistiquement significative entre la vortioxétine et le placebo sur le plan de ce principal critère d'évaluation de l'efficacité, selon la variation du score MADRS ou HAM-D24 du début de l'étude au terme du traitement; quatre études montrent une différence statistiquement significative entre la vortioxétine et le placebo et les trois autres observent une différence statistiquement significative entre la vortioxétine aux doses les plus élevées (20 ou 10 mg par jour) et le placebo, mais n'en détectent pas entre la vortioxétine à une dose plus basse et le placebo. Une métaanalyse de la variation des scores MADRS ou HAM-D totaux montre une différence statistiquement significative entre la vortioxétine (5, 10 et 20 mg) et le placebo. Les différences favorables à la vortioxétine sont en général de faible ampleur (moyenne des différences standardisées combinées de $-0,24$ à $-0,40$), mais elles dépassent la DMIC de deux pour le score MADRS (DM de $-2,4$ à $-3,7$), quoique l'hétérogénéité entre les études soit substantielle ($I^2 > 50$ %). Bien que la métaanalyse de l'ACMTS, qui englobe tous les essais sur l'efficacité à court terme, montre une différence statistiquement significative entre la vortioxétine à la plupart des doses et le placebo, la pertinence clinique de cette différence est incertaine en raison de la faible ampleur des différences en général et de la variabilité de l'effet du traitement d'une étude à une autre. De même, la variabilité de l'effet du traitement et l'hétérogénéité des études font en sorte que les constatations sont peu dignes de confiance. La métaanalyse des critères secondaires que sont la réponse et la rémission aboutit à des résultats similaires à ceux ayant trait au principal critère d'évaluation, soit une différence statistiquement significative entre la vortioxétine à certaines doses et le placebo, mais une hétérogénéité substantielle entre les études.

Dans l'étude 139626A, la vortioxétine se révèle non inférieure à la venlafaxine comme l'illustre la limite supérieure de l'IC à 95 % qui ne dépasse pas la marge de non-infériorité de $+2,5$ points à l'échelle MADRS (DM de $-1,2$ avec un IC à 95 % de $-3,03$ à $0,63$ dans l'ensemble d'analyse intégral; DM de $0,19$ avec un IC à 95 % de $-1,61$ à $1,99$ dans l'analyse de la population conforme au protocole). La marge de non-infériorité est peut être indument étendue si on considère la DMIC à l'échelle MADRS, estimée à deux points, et des analyses de données regroupées d'un certain nombre d'antidépresseurs montrant une DM de deux points entre le traitement de référence et le placebo. Cet essai clinique est en outre limité par le grand nombre d'abandons de traitement, différents dans les deux groupes (18 % dans le groupe de la vortioxétine et 27 % dans le groupe de la venlafaxine), et l'imputation des données manquantes par la méthode du report de la dernière observation. Les données de comparaisons directes disponibles indiquent plutôt un effet de plus petite ampleur de la vortioxétine par rapport à celui de la venlafaxine ou de la duloxétine; toutefois, on ne peut tirer de conclusion définitive à ce sujet. L'analyse combinée de l'ACMTS donne à penser que la vortioxétine serait moins efficace que la duloxétine dans l'atténuation des symptômes de dépression; cependant, les différences observées sont faibles et leur pertinence clinique incertaine.

Six études mesurent l'effet de la vortioxétine sur la fonction cognitive; leurs constatations sont hétérogènes. Ainsi, l'incidence réelle de la vortioxétine sur la cognition est indéterminée. L'étude 14122A rapporte une amélioration statistiquement significative du score z mixte DSST-RAVLT avec la vortioxétine comparativement au placebo; toutefois, trois autres études (15905A, 15906A et 15907A) ne constatent pas de différence statistiquement significative entre la vortioxétine et le groupe témoin (ISRS, escitalopram ou placebo) pour ce qui est de la variation du score DSST dans la période à l'étude, principal critère d'évaluation de ces études.

Dans l'étude sur la prévention de la rechute (11985A), les patients qui ont répondu au traitement par la vortioxétine dans la période de traitement de 12 semaines en mode ouvert et qui ont été ensuite répartis de manière aléatoire dans le groupe de la vortioxétine sont ceux qui sont le moins susceptibles de subir une rechute comparativement à ceux qui ont reçu un placebo durant la période à double insu de 24 semaines, et ce, dans une proportion statistiquement significative.

Effets néfastes (innocuité)

Les événements indésirables en général sont plus fréquents chez les patients traités par la vortioxétine que chez les patients prenant un placebo; la nausée est l'évènement indésirable le plus fréquent dans les groupes de la vortioxétine. Les abandons de traitement pour cause d'évènement indésirable sont également plus fréquents dans les groupes de la vortioxétine à une dose élevée (15 et 20 mg) que dans les groupes du placebo. L'incidence des événements indésirables graves, dont le comportement suicidaire et le syndrome sérotoninergique, est faible et du même ordre dans les groupes de traitement, quoique les études n'aient pas la puissance suffisante pour détecter des différences sur le plan des événements indésirables rares. Qui plus est, la plupart des études ne durent que six à huit semaines.

Quant à la fonction sexuelle, la vortioxétine procure une amélioration statistiquement significative sur le plan du dysfonctionnement sexuel relié au traitement d'après la variation en huit semaines du score CSFQ-14, comparativement à l'escitalopram chez des patients qui, au début de l'étude, étaient aux prises avec un dysfonctionnement sexuel attribuable à un ISRS. Les scores CSFQ-14 s'améliorent dans les deux groupes, mais la différence entre les groupes est favorable à la vortioxétine; la pertinence clinique de l'évolution des scores est inconnue. Le dysfonctionnement sexuel apparu au traitement est plus fréquent chez les patients traités par la vortioxétine aux doses de 10 à 20 mg par jour que chez les patients prenant un placebo ou que chez ceux traités par la vortioxétine à la dose de 5 mg, selon les données de l'instrument Arizona Sexual Experience Scale combinées dans l'analyse de Santé Canada. Peu de patients rapportent un dysfonctionnement sexuel, et il est probable que tous les cas n'ont pas été rapportés. Comme il n'y a pas de données probantes issues de comparaisons avec des antidépresseurs d'autres classes, on ne sait pas vraiment si la vortioxétine cause moins de dysfonctionnement sexuel que ces antidépresseurs.

On n'observe pas de gain pondéral important dans les études à court terme et, dans l'étude sur la prévention de la rechute à long terme, la proportion de patients accusant un gain de poids important sur le plan clinique est du même ordre dans le groupe de la vortioxétine et dans celui du placebo. L'arrêt brusque de la vortioxétine est associé à une incidence accrue d'évènements indésirables, dont la céphalée, l'accès de colère, les sautes d'humeur, les rêves ou cauchemars accrus, la tension ou la raideur musculaire, les étourdissements, la confusion ou la difficulté à se concentrer, l'insomnie et l'écoulement nasal.

Comparaisons de traitements indirectes

Une comparaison de traitements indirecte publiée (métaanalyse en réseau [MR]) et une analyse soumise par le fabricant offrent des données probantes qui servent à étayer l'analyse pharmacoéconomique. Cipriani et ses collègues fondent leur analyse sur un corpus de données probantes provenant de 522 ECR à court terme menés en double insu qui évaluent la réponse thérapeutique à 21 antidépresseurs et leur acceptabilité. L'analyse combine toutes les posologies autorisées des antidépresseurs, alors que l'analyse soumise par le fabricant répartit les doses de l'analyse de Cipriani en deux groupes évalués séparément, doses élevées et doses basses selon la définition de la dose quotidienne de l'Organisation mondiale de la santé. La vortioxétine se révèle plus efficace que le placebo pour ce qui est de la réponse, qui s'entend d'une réduction minimale de 50 % du score total à une échelle normalisée d'évaluation de la dépression (rapport de cotes de 1,66; intervalle de crédibilité à 95 % de 1,45 à 1,92), et aussi acceptable que le placebo (rapport de cotes de 1,01; intervalle de crédibilité à 95 % de 0,86 à 1,19) d'après la proportion de patients qui se retirent des études toutes causes confondues. Selon la principale analyse qui comprend des essais comparatifs avec placebo et avec traitement de référence, la vortioxétine est semblable aux autres antidépresseurs pour ce qui est des taux de réponse et de l'acceptabilité. Les résultats de l'analyse du fabricant en fonction de la dose sont similaires. Ces MR confirment le constat général voulant que la plupart des médicaments utilisés dans le traitement de l'épisode aigu de dépression majeure soient d'efficacité égale et tous plus efficaces qu'un placebo.

Cout et rapport cout/efficacité

La vortioxétine est offerte en plusieurs teneurs : 5, 10 et 20 mg. La posologie initiale recommandée est de 10 mg par jour chez l'adulte; la dose peut augmenter jusqu'à concurrence de 20 mg ou diminuer jusqu'à 5 mg par jour en cas d'intolérance à une dose plus élevée. La posologie initiale recommandée chez la personne âgée de 65 ans ou plus est de 5 mg par jour, et la prudence s'impose à une dose supérieure à 10 mg chez la personne âgée. Le fabricant propose son médicament au prix de 2,81 \$ le comprimé de 5 mg, de 2,95 \$ le comprimé de 10 mg et de 3,20 \$ le comprimé de 20 mg.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant la vortioxétine à d'autres antidépresseurs dans le traitement de première intention de l'épisode de TDM; l'analyse adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel d'un an. Les comparateurs comprennent des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine et venlafaxine), des ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline) et deux médicaments au mécanisme d'action différent (bupropion et mirtazapine). Le modèle combine un arbre décisionnel et un modèle de Markov et porte sur une cohorte hypothétique de patients atteints d'un TDM qui n'ont pas été traités encore. Les patients passent d'un traitement au traitement suivant en cas de rechute, d'évènements indésirables à court ou à long terme ou d'inefficacité. Le fabricant a présenté une MR pour étayer l'efficacité comparative de la vortioxétine et des comparateurs et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables. Le fabricant stratifie les traitements par dose en fonction de la rémission et de l'arrêt de traitement pour cause d'évènements indésirables. D'après l'analyse séquentielle, le fabricant rapporte que le bupropion est la meilleure option si le décideur est disposé à payer 49 000 \$ pour une année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), que la duloxétine est la meilleure option si le décideur est disposé à payer de 50 000 \$ à 89 000 \$ l'AVAQ et que la vortioxétine est la meilleure option si le décideur est disposé à payer plus de 89 000 \$ l'AVAQ.

Voici les principales limites relevées par l'ACMTS dans l'analyse économique du fabricant :

- Les examinateurs cliniques de l'ACMTS jugent inappropriée la stratification des essais en fonction de la dose dans la MR du fabricant.
- Le fabricant a opté pour des taux non ajustés d'évènements indésirables pour mettre en évidence le profil d'innocuité de la vortioxétine.
- Pour le fabricant, la valeur d'utilité est la même pour le patient qui subit une rechute et pour celui qui ne parvient pas à la rémission.
- De multiples évènements indésirables se traduisent par le même décretement d'utilité; cependant, ces évènements indésirables n'ont pas en principe une grande incidence sur la qualité de vie du patient.
- Dans le modèle, les couts d'acquisition des médicaments sont incorrectement appliqués.
- Les traitements subséquents (deuxième et troisième intention) sont inclus dans l'analyse de référence du fabricant; toutefois, pour isoler l'effet thérapeutique de la vortioxétine en première intention, l'ACMTS a opté pour une démarche thérapeutique séquentielle commune pour ce qui est des traitements de deuxième et de troisième intention.
- Le clinicien expert consulté par l'ACMTS et les lignes directrices du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments soulignent que la quétiapine est un traitement d'appoint pertinent qui n'est pas pris en considération par le fabricant dans sa modélisation.

L'ACMTS a pallié certaines de ces limites notamment en ajoutant la quétiapine comme option de traitement d'appoint, en appliquant une posologie non stratifiée, en modifiant l'utilité de la rechute et les probabilités d'évènements indésirables à long terme, en recalculant les couts des traitements et en appliquant une séquence commune des traitements. D'après la réanalyse de l'ACMTS, la vortioxétine est dominée par la duloxétine et l'escitalopram (plus couteuse pour un moins grand gain d'AVAQ). La différence d'AVAQ entre la vortioxétine et tous les comparateurs est minime, ce qui donne à penser que le bénéfice thérapeutique est en général semblable pour tous les traitements du TDM.

Le prix de la vortioxétine, dont le cout quotidien actuel va de 2,95 \$ à 3,20 \$, devrait baisser de 67 % à 70 % pour correspondre à celui de la duloxétine générique, de 80 % à 82 % pour correspondre à celui du bupropion générique ou de 89 % à 90 % pour être égal à celui de l'escitalopram générique. Le fabricant n'a pas évalué le rapport cout/efficacité de la vortioxétine au-delà du traitement de première intention du TDM.

Réunion du 18 septembre 2019 (première)

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.

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 15 janvier 2020 (reconsidération)

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.

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun