

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

FER-ISOMALTOSIDE 1000 (MONOFERRIC — PHARMACOSMOS A/S)

Indication : Le traitement de l'anémie ferriprive chez l'adulte lorsque les préparations de fer destinées à l'administration orale ne sont pas efficaces ou tolérées. Le diagnostic repose sur les résultats d'analyses de laboratoire.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du fer-isomaltoside 1000 (Monoferric) dans le traitement de l'anémie ferriprive chez l'adulte lorsque les préparations de fer destinées à l'administration par la voie orale ne sont pas efficaces ou tolérées, si les conditions ci-dessous sont respectées :

Conditions de remboursement

Condition de prescription

1. Le médicament est administré dans un milieu offrant la surveillance et la prise en charge des réactions d'hypersensibilité.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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

Version : Finale

Date de publication : 27 mars 2020

Longueur du rapport : 8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par-là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, 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.

FER-ISOMALTOSIDE 1000 (MONOFERRIC – PHARMACOSMOS A/S)

Indication : Le traitement de l'anémie ferriprive chez l'adulte lorsque les préparations de fer destinées à l'administration orale ne sont pas efficaces ou tolérées. Le diagnostic repose sur les résultats d'analyses de laboratoire.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du fer-isomaltoside 1000 (Monoferric) dans le traitement de l'anémie ferriprive chez l'adulte lorsque les préparations de fer destinées à l'administration par la voie orale ne sont pas efficaces ou tolérées, si les conditions ci-dessous sont respectées.

Conditions de remboursement

Condition de prescription

1. Le médicament est administré dans un milieu qui offre la surveillance et la prise en charge des réactions d'hypersensibilité.

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Quatre essais de phase III comparatifs randomisés (ECR), multicentriques, ouverts, à groupes parallèles et comparatifs avec traitement de référence (PROPOSE [N = 351], FERWON-Nephro [N = 1 538], PROVIDE [N = 511] et FERWON-IDA [N = 1 512]) évaluent la non-infériorité du fer-isomaltoside 1000 par rapport au fer-saccharose dans le traitement de l'anémie ferriprive. Les quatre essais cliniques démontrent la non-infériorité du fer-isomaltoside 1000 par rapport au fer-saccharose dans l'augmentation et le maintien du taux d'hémoglobine (Hb).
2. Au prix indiqué de 45 \$ la solution de 100 mg/ml destinée à la perfusion intraveineuse, le fer-isomaltoside 1000 est plus couteux que le fer-saccharose en solution à 100 mg/ml dont le prix accessible au public est de 37,50 \$. Même si des différences entre les deux préparations pour ce qui est de la durée et de la fréquence de la perfusion peuvent se traduire par des couts totaux moindres pour le fer-isomaltoside 1000 que pour le fer-saccharose (p. ex., fournitures, temps au fauteuil, soins infirmiers), le CCEM estime qu'en plus des limites relevées par l'ACMTS dans l'analyse pharmacoéconomique du promoteur (particulièrement l'exclusion des événements indésirables de l'analyse), le fait de ne prendre en compte que les données de l'essai PROVIDE accroît le degré d'incertitude au sujet du rapport cout/efficacité du fer-isomaltoside 1000. En outre, le prix négocié du fer-saccharose est probablement plus bas que le prix public courant, ce qui ajoute à l'incertitude.

Considérations de mise en œuvre

- Le patient ne répond pas ou manifeste une intolérance au traitement optimal par une préparation de fer orale.

Points de discussion

- Même si le CCEM voit des avantages au fer-isomaltoside 1000 par rapport au fer-saccharose sur les plans de la qualité de vie et de la commodité (p. ex., réplétion des réserves en fer plus rapide, durée d'administration plus courte, nombre de perfusions moindre), il constate que les données probantes cliniques soumises démontrent seulement la non-infériorité du fer-isomaltoside 1000 par rapport au fer-saccharose sur la foi de la hausse de l'hémoglobine dans la période à l'étude.
- Le fer-isomaltoside 1000 peut être associé à des économies de cout découlant du temps au fauteuil et des soins infirmiers moindres pour autant que les couts de main-d'œuvre sont variables. Dans certains milieux où les soins infirmiers ne peuvent être réduits, ces économies ne se produiront pas. L'analyse pharmacoéconomique ne prend pas en compte les avantages potentiels pour le système de santé, notamment la possibilité d'accélérer le rythme de traitement des patients et d'accroître la capacité de traiter par perfusion d'autres patients. Par ailleurs, aucune économie découlant de la durée de la perfusion du fer-isomaltoside 1000 n'est escomptée pour les patients atteints d'insuffisance rénale chronique en hémodialyse qui devront être présents jusqu'à la fin de la dialyse, ou pour les patients hospitalisés.

- Les données probantes soumises ne portent que sur la comparaison entre le fer-isomaltoside 1000 et le fer-saccharose; aucune donnée probante n'a été soumise à propos du fer-isomaltoside 1000 comparativement à autre préparation de fer destinée à l'administration intraveineuse (IV), offerte dans le traitement de l'anémie ferriprive au Canada. Alors, la non-infériorité du fer-isomaltoside 1000 par rapport à d'autres préparations de fer IV, outre le fer-saccharose, ne peut être établie.
- Le promoteur n'incorpore pas les événements indésirables dans son modèle pharmacoeconomique en dépit du fait que des données probantes cliniques indiquent que les événements indésirables graves survenus au cours de l'essai diffèrent selon le groupe de traitement (dyspnée grave et éruption cutanée prurigineuse, et syncope modérée avec le fer-isomaltoside 1000 et réaction anaphylactique grave avec le fer-saccharose). Le CCEM estime que l'utilisation des ressources et les coûts connexes varieront selon le type d'événements indésirables graves.
- Le rapport coût/efficacité à long terme du fer-isomaltoside 1000 dans le traitement de l'anémie ferriprive est inconnu. L'évaluation économique du promoteur n'évalue les coûts que sur une période de cinq semaines dans une population de patients, qui dans bien des cas, devront recevoir un traitement de suppléance en fer IV pendant plusieurs années. À compter de la sixième semaine, le modèle présume que tous les patients répondent à la supplémentation en fer, mais il ne leur associe pas d'autres coûts de traitement (p. ex., pas de reprise du traitement). Le CCEM est d'avis que la modélisation des coûts et des effets du fer-isomaltoside 1000 à compter de la sixième semaine ne correspond pas aux coûts et aux effets escomptés de la suppléance en fer dans la pratique clinique.
- Selon des cliniciens experts, des patients tolèrent les préparations de fer orales, mais n'y répondent pas en raison d'une affection qui fait que le supplément oral ne peut combler la carence en fer (p. ex., des patients en hémorragie ou manifestant un trouble de l'absorption orale du fer). Ces patients pourraient être admissibles à un traitement plus intensif de l'anémie ferriprive comme la suppléance en fer par la voie intraveineuse.
- Les données sont rares sur le nombre et l'état des patients qui doivent recevoir une suppléance en fer par la voie IV longtemps ou de manière continue, et elles sont inexistantes quant au nombre de patients atteints d'anémie ferriprive qui doivent recevoir le traitement par la voie IV pour cause d'intolérance ou de non-réponse au fer oral.

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation de Monoferric dans le traitement de l'anémie ferriprive chez l'adulte qui n'a pas répondu ou qui a manifesté une intolérance à la préparation de fer orale. Le fer-isomaltoside 1000 est une préparation de fer parentérale sans dextran, offerte en solution aqueuse colloïdale, stérile et exempte d'agents de conservation. La solution peut être administrée en bolus ou en perfusion IV ou en injection dans un dialyseur :

- Bolus IV : jusqu'à 500 mg une fois par semaine au débit de 250 mg de fer par minute.
- Perfusion IV : une seule dose pouvant aller jusqu'à 20 mg de fer par kilogramme de poids ou le nombre de perfusions hebdomadaires nécessaire pour obtenir la dose de fer voulue.
- Injection dans le dialyseur : directement dans la ligne veineuse du dialyseur de la même façon que le bolus IV.

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 d'essais comparatifs randomisés (ECR) de phase III ou IV sur Monoferric et une critique de l'évaluation pharmacoeconomique du fabricant. Il a également pris en compte une comparaison de traitements indirecte publiée, l'opinion de cliniciens experts, spécialistes du traitement de l'anémie ferriprive, et les commentaires de groupes de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Deux groupes de défense des patients, Crohn et Colite Canada (CCC) et la Fondation canadienne du rein (FCR), ont transmis des commentaires. Dans son exposé, CCC indique que les saignements gastro-intestinaux et la malabsorption du fer provenant des aliments peuvent causer une anémie chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII). Pour sa part, la FCR mentionne que la plupart des personnes en insuffisance rénale chronique modérée à grave font de l'anémie. Pour les patients, les symptômes les plus fréquents de l'anémie ferriprive sont la faiblesse, la fatigue, le manque d'énergie, l'essoufflement, la

concentration difficile et la qualité de vie altérée. On indique également que la préparation orale de fer, ou la préparation parentérale dans les cas graves, est souvent prescrite aux patients atteints d'une MII.

Dans le choix du traitement de suppléance en fer, les patients font face à une alternative : une réponse plus lente à se manifester, mais la commodité du traitement à la maison (comprimés oraux) ou le rendez-vous en milieu clinique et l'absentéisme au travail ou à l'école (perfusion IV). Deux patients traités par le fer-isomaltoside 1000 (Monoferric) affirment que le médicament fonctionne bien (efficace) et rapidement (atténuation des symptômes en quelques jours) et qu'il est commode (un seul traitement plutôt qu'une perfusion toutes les six à huit semaines comme auparavant); l'un d'eux n'a pas subi d'effet indésirable, alors que l'autre a manifesté des réactions (sensation de brûlure interne, rougissement du visage et des oreilles, palpitations cardiaques) au début de la perfusion. Par ailleurs, les patients s'inquiètent à la perspective de devoir payer le médicament (Monoferric) de leur poche s'ils n'avaient pas d'assurance médicaments ou d'emploi.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur quatre ECR de phase III, multicentriques, ouverts, à groupes parallèles et comparatifs avec traitement de référence qui évaluent la non-infériorité du fer-isomaltoside 1000 dans le traitement de l'anémie ferriprive. Les essais PROPOSE (N = 351) et PROVIDE (N = 511) sont les études pivots indiquées par le fabricant, tandis que les essais FERWON-Nephro (N = 1 538) et FERWON-IDA (N = 1 512) ont été relevés par le PCEM lors de sa recherche documentaire systématique.

Les patients admis aux essais PROPOSE, FERWON-Nephro, PROVIDE et FERWON-IDA sont répartis de manière aléatoire selon un rapport de 2:1 dans deux groupes : un groupe traité par le fer-isomaltoside 1000 et un groupe traité par le fer-saccharose. Pour être admis à l'essai PROPOSE les patients devaient être en insuffisance rénale chronique de stade 5, être en hémodialyse et atteints d'anémie d'origine rénale, alors que les patients admis à l'essai FERWON-Nephro sont en insuffisance rénale, mais pas en dialyse et sont atteints d'anémie ferriprive. Les patients admis aux essais PROVIDE et FERWON-IDA sont atteints d'anémie ferriprive de diverses causes, ont manifesté une intolérance ou n'ont pas répondu au traitement de suppléance par la voie orale, ou nécessitent une réplétion rapide des réserves en fer selon les investigateurs.

L'on ne sait pas dans quelle mesure les données manquantes ont eu un effet sur les constatations des analyses principales dans les essais FERWON-Nephro, PROVIDE et FERWON-IDA, car les résultats des analyses de sensibilité faisant appel à l'imputation de données ne sont pas disponibles. Dans l'essai PROPOSE, la non-infériorité qu'expriment les résultats se maintient avec diverses méthodes d'imputation, sauf lorsque les valeurs manquantes sont comptées comme des échecs, signe d'un biais potentiel, car les données sont manquantes pour un plus grand nombre de patients traités par le fer-isomaltoside 1000 (9,0 %) que pour les patients traités par le fer-saccharose (3,4 %). Près de la moitié des patients sélectionnés dans les essais PROVIDE et FERWON-IDA ont été exclus, ce qui soulève la possibilité que les constatations ne soient pas applicables aux patients non étudiés, en particulier dans l'essai pivot PROVIDE. Enfin, tous les essais procèdent à plusieurs analyses statistiques à divers moments, portant sur la supériorité et divers paramètres, sans ajustement de la valeur p.

Critères d'évaluation

Dans l'essai PROPOSE, le principal critère d'évaluation est la proportion de patients dont le taux d'hémoglobine se maintient dans l'écart allant de 95 à 125 g/l inclusivement au terme de six semaines, tandis que dans l'essai PROVIDE, il s'agit de la proportion de patients dont le taux d'hémoglobine augmente de plus 20 g/l dans la période allant de la première à la cinquième semaine. Dans les essais FERWON-Nephro et FERWON-IDA, les deux principaux critères d'évaluation sont la proportion de patients qui manifestent une réaction d'hypersensibilité marquée ou grave et l'évolution du taux d'hémoglobine en huit semaines.

Efficacité

Les essais pivots PROVIDE et PROPOSE montrent que le fer-isomaltoside 1000 est non inférieur au fer-saccharose sous l'angle de leur principal critère d'évaluation respectif de la hausse ou du maintien du taux d'hémoglobine. Dans l'essai PROVIDE, le nombre de patients manifestant une réponse importante (hausse de 20 g/l ou plus) dans la période allant de la première à la cinquième semaine est plus grand dans le groupe du fer-isomaltoside 1000 (ensemble d'analyse intégral [EAI] : 68,5 %; population conforme au protocole [PP] : 70,1 %) que dans le groupe du fer-saccharose (EIA : 51,5 %; PP : 53,8 %), et la différence de risque dans l'ensemble de données de la PP, à savoir 15,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 6,3 à 25,4), illustre que le fer-

isomaltoside 1000 est non inférieur au fer-saccharose puisque la borne inférieure de l'IC à 95 % est plus élevée que -12,5 points de pourcentage. Les résultats dans l'ensemble de données de l'EAI concordent avec ceux dans l'ensemble de données de la PP. Dans l'essai PROPOSE, la proportion de patients dont le taux d'hémoglobine se maintient dans l'écart 95–125 g/l inclusivement est du même ordre dans le groupe du fer-isomaltoside 1000 (83,9 %) et celui du fer-saccharose (82,2 %) au terme de six semaines, et la différence de risque ajustée dans l'ensemble de données de la PP, soit 2,2 points de pourcentage (IC à 95 % de -6,4 à 10,9) permet de conclure à la non-infériorité des traitements l'un par rapport à l'autre, car la borne inférieure de l'IC à 95 % est plus élevée que la marge de non-infériorité de -10 %. Ce constat de non-infériorité est le même qu'il s'agisse de l'ensemble de données de l'EAI ou de celui de la PP, ainsi qu'en fonction de diverses méthodes d'imputation des données, à l'exception de l'analyse non ajustée dans l'EAI où les valeurs manquantes sont imputées en tant qu'échecs, signe d'une source de biais potentiel.

La principale analyse dans les essais PROPOSE et PROVIDE a pour objectif d'évaluer la supériorité du fer-isomaltoside 1000; toutefois, seul l'essai PROVIDE constate que cette préparation de fer est supérieure au fer-saccharose pour ce qui est de l'augmentation du taux d'hémoglobine de 20 g/l ou plus dans la période allant de la première à la cinquième semaine dans une proportion statistiquement plus grande (EAI : $P < 0,0001$; PP : $P = 0,0002$). Le constat de supériorité dans l'essai PROVIDE tient probablement surtout à la dose de fer cumulée maximale autorisée. Les patients peuvent recevoir jusqu'à 2 000 mg de fer élémentaire (la plus haute dose cumulée de tous les essais examinés ici) et les patients traités par le fer-isomaltoside 1000 ont reçu une plus grande dose cumulée moyenne (1640,20 mg) que les patients traités par le fer-saccharose (1 127,9 mg). Les essais FERWON-Nephro et FERWON-IDA, qui ont les mêmes principaux critères d'évaluation de l'efficacité, montrent que le fer-isomaltoside 1000 est non inférieur au fer-saccharose pour ce qui est de la hausse du taux d'hémoglobine illustrée par la variation moyenne des taux d'hémoglobine en huit semaines. L'essai FERWON-IDA évalue la supériorité du fer-isomaltoside 1000 et conclut que cette préparation de fer n'est pas statistiquement supérieure au fer-saccharose pour ce qui est de hausser le taux d'hémoglobine en huit semaines, car l'IC à 95 % contient zéro.

L'essai PROPOSE étudie la hausse du taux de ferritine sérique, indication de la réplétion des réserves en fer, dans les deux premières semaines de traitement en tant que critère d'évaluation secondaire; sur ce plan, le fer-isomaltoside 1000 se révèle statistiquement mieux que le fer-saccharose comme l'illustre la différence estimée entre les traitements de 123,36 µg/l (IC à 95 % de 96,449 à 150,271; $P < 0,0001$). Ainsi, le fer-isomaltoside 1000 se révèle meilleur que le fer-saccharose à restaurer rapidement les réserves en fer. L'essai pivot PROVIDE étudie la rapidité de l'augmentation du taux d'hémoglobine à titre de critère d'évaluation secondaire; à ce chapitre, le fer-isomaltoside 1000 se révèle statistiquement meilleur que le fer-saccharose. Les analyses secondaires dans les essais FERWON-Nephro et FERWON-IDA abondent dans le même sens, à savoir que le fer-isomaltoside 1000 est mieux que le fer-saccharose pour ce qui est de la rapidité et de l'ampleur de la hausse du taux d'hémoglobine.

La vitalité, la fatigue et la qualité de vie en général sont des aspects de la qualité de vie liée à la santé qui sont importants pour les patients, et il n'y a pas de différence entre les groupes de traitement sur ces plans dans les essais examinés, à l'exception de l'essai FERWON-IDA où il y a une différence statistiquement significative entre le fer-isomaltoside 1000 et le fer-saccharose pour ce qui est de la variation moyenne du score FACIT-FS dans la première semaine. La fatigue s'atténue plus rapidement dans le groupe du fer-isomaltoside 1000. La différence n'est pas observée les semaines 2 ou 8. Selon le clinicien expert, l'absence de différence significative entre les groupes de traitements quant à la QV, la fatigue et le syndrome des jambes sans repos (SJSR) pourrait s'expliquer par le fait que la dose cumulée de fer élémentaire reçue par les patients des deux groupes est comparable, sauf dans l'essai PROVIDE.

Effets néfastes (innocuité)

La proportion globale de patients rapportant un événement indésirable apparu au traitement (EIAT) est semblable dans les essais PROPOSE et PROVIDE, et la proportion est légèrement plus grande dans le groupe du fer-isomaltoside 1000 que dans le groupe du fer-saccharose. En revanche, l'essai FERWON-IDA fait état d'une incidence d'EIAT plus basse et du même ordre dans les deux groupes de traitement. La fréquence des événements indésirables graves (EIG) est plus élevée dans les essais PROPOSE et PROVIDE que dans l'essai FERWON-IDA. La proportion de patients rapportant plus d'un EIG est comparable dans les groupes de traitement des essais PROVIDE et FERWON-IDA. Toutefois, dans l'essai PROPOSE, la proportion de patients subissant plus d'un EIG est plus grande dans le groupe du fer-isomaltoside 1000 que dans le groupe du fer-saccharose. La proportion de patients se retirant de l'essai pour cause d'événement indésirable est plus élevée dans les essais PROPOSE et PROVIDE que dans l'essai FERWON-IDA. Les EI à l'origine de la cessation du traitement ne sont pas les mêmes dans les deux groupes de traitement :

dyspnée grave et éruption cutanée prurigineuse, syncope modérée pour le fer-isomaltoside 1000 et réaction anaphylactique grave pour le fer saccharose. Les troubles cutanés et sous-cutanés et l'hypophosphatémie sont plus fréquents chez les patients traités par le fer-isomaltoside 1000 que chez les autres, alors que les troubles du système nerveux et les troubles gastro-intestinaux sont plus fréquents avec le fer-saccharose. La proportion de patients se retirant de l'étude pour cause d'EI est du même ordre dans les deux groupes de traitement des essais PROVIDE et FERWON-IDA L'incidence des réactions d'hypersensibilité marquées ou graves est faible dans tous les essais cliniques examinés.

Comparaisons de traitements indirectes

Le fabricant ne présente pas de données probantes issues de comparaisons de traitements indirectes. L'ACMTS a effectué une recherche documentaire complémentaire afin de relever des comparaisons de traitements indirectes pertinentes; elle a recensé une revue systématique et une métaanalyse en réseau (MR) potentiellement pertinentes. L'objectif de la MR d'Aksan et ses collaborateurs (2017) consiste à comparer sur les plans de l'efficacité et de la tolérabilité diverses préparations de fer intraveineuses et préparations de fer orales utilisées dans le traitement de l'anémie ferriprive chez des personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Cependant, cette MR n'inclut aucune des quatre études (deux études pivots et deux autres études) sélectionnées pour les besoins de la revue systématique de l'ACMTS, et son principal critère d'évaluation est la réponse au traitement, qui s'entend de la normalisation ou d'une hausse de 20 g/l ou plus du taux d'hémoglobine, ce qui ne correspond pas aux principaux critères d'évaluation précisés dans le protocole de la revue systématique. La MR ne constate pas de différence statistiquement significative entre le fer-isomaltoside 1000 et le fer-saccharose pour ce qui est du taux de réponse au traitement de l'anémie chez les personnes atteintes d'une maladie inflammatoire de l'intestin.

Cout et rapport cout/efficacité

Le fer-isomaltoside 1000 est offert sous la forme d'une solution injectable à 100 mg/ml de fer élémentaire en flacons de 1 ml, de 5 ml et de 10 ml au prix respectif de 45 \$, 225 \$ et 450 \$, ce qui revient à 45 \$ le millilitre. La dose totale recommandée est calculée selon la formule de Ganzoni ou le tableau simplifié dans la monographie; en général, elle va de 1 000 mg à 2 000 mg par cure au cout variant de 450 \$ à 900 \$.

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité comparant le fer-isomaltoside 1000 au fer-saccharose dans le traitement de l'anémie ferriprive chez des adultes qui ont manifesté une intolérance ou n'ont pas répondu au traitement de suppléance en fer par la voie orale; l'analyse adopte la perspective d'un système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de six mois. Au début de la modélisation, les patients sont dans l'état de santé de l'anémie ferriprive, puis, au terme de la première semaine, ils passent à l'état de la réponse ou de l'absence de réponse. Les patients peuvent passer à l'état de la réponse au traitement à n'importe quel moment des cinq premières semaines. L'efficacité du traitement considérée sous l'angle de la proportion de patients qui répondent au traitement (pourcentage de patients dont le taux d'hémoglobine augmente de 20 g/l ou plus) dans les cinq premières semaines de la modélisation repose sur les données de l'essai PROVIDE. L'état de la réponse au traitement est associé à une valeur d'utilité canadienne moyenne, alors que l'état de l'absence de réponse est associé à une désutilité correspondant à l'anémie aux États-Unis. À compter de la sixième semaine, tous les patients se voient accorder la valeur d'utilité de l'état de la réponse au traitement. Les couts pris en compte sont le cout d'acquisition du traitement de suppléance en fer calculé d'après la dose moyenne des comparateurs dans l'essai PROVIDE. Le nombre de perfusions nécessaires est calculé en divisant la dose moyenne totale par la dose maximale par perfusion (c.-à-d. 1 000 mg de fer-isomaltoside 1000 et 200 mg de fer-saccharose). Sont également pris en compte les couts liés à l'administration du médicament.

Le PCEM a relevé des limites dans le modèle soumis par le fabricant :

- Les états de santé déterminés par la réponse plutôt que par le taux d'hémoglobine absolu sont de pertinence incertaine par rapport à leur relation avec les valeurs d'utilité.
- Le nombre de perfusions de fer-saccharose nécessaires est vraisemblablement surestimé comparativement à ce qui se fait en pratique clinique, ainsi que le nombre de dosages sanguins.
- Bien que l'analyse soit probabiliste, la majorité des intrants sont déterminés en fonction de variances présumées plutôt qu'en fonction des données.

- Les répercussions des événements indésirables liés à l'administration du fer-isomaltoside 1000 et du fer-saccharose n'est pas prises en considération.

L'ACMTS a tenté de pallier certaines de ces limites en incorporant une dose de 300 mg de fer-saccharose administrée par perfusion, un nombre égal d'analyses en laboratoire pour chacun des comparateurs et une variance étayée par des données pour la rémunération infirmière. Dans son analyse de référence, l'ACMTS constate que le fer-isomaltoside 1000 est dominant, qu'il coûte 148,42 \$ de moins que le fer-saccharose, les coûts d'administration étant moindres, et qu'il est associé à un gain différentiel de 0,0026 AVAQ. Toutefois, la très légère différence de qualité de vie entre le fer-isomaltoside 1000 et le fer-saccharose demeure incertaine, de même que le rapport coût/efficacité à long terme du fer-isomaltoside 1000.

Si l'on tient compte seulement du coût du médicament, le fer-isomaltoside 1000 est plus coûteux que le fer-saccharose. Les économies associées à son utilisation sont attribuables principalement à son administration, ce qui pourrait être avantageux pour certains responsables de budget, comme les hôpitaux, alors que cela pourrait se traduire par des coûts accrus pour d'autres payeurs, comme les régimes publics d'assurance médicaments.

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 19 novembre 2019

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 19 février 2020

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

Réunion du 18 mars 2020

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun