Revue canadienne des technologies de la santé

ACMTS

Novembre 2021 Volume 1 Numéro 11

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Chlorhydrate de trientine (MAR-Trientine)

Indication : Dans le traitement de la maladie de Wilson chez les patients qui présentent une intolérance à la pénicillamine

Promoteur : Marcan Pharmaceuticals

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

Recommandation

ACMTS

ISSN : 2563-6596

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 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'un tribunal 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 est autorisée à des fins non commerciales seulement pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dument mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMTS*.

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.

Résumé

ACMTS

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de MAR-Trientine?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser MAR-Trientine dans le traitement de la maladie de Wilson, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

MAR-Trientine ne doit être remboursé que chez les patients ayant déjà essayé la D-pénicillamine et qui présentent une intolérance.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Le traitement par MAR-Trientine ne doit être remboursé que s'il est amorcé par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson et si son cout est réduit.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Des données probantes d'une étude indiquent que l'efficacité de MAR-Trientine est comparable à celle de la D-pénicillamine (DPA) pour ce qui est des améliorations du fonctionnement du foie et du système nerveux. De plus, MAR-Trientine pourrait se révéler plus tolérable que la DPA.
- Le rapport cout/efficacité de MAR-Trientine est hautement incertain en raison des limites du modèle économique et des données probantes cliniques. Selon des analyses exploratoires, MAR-Trientine n'est pas considéré comme rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée chez les patients inclus dans l'indication autorisée par Santé Canada, comparativement à l'absence de traitement. Une réduction de prix est donc nécessaire.
- D'après des données probantes économiques d'une analyse exploratoire, une réduction du prix de 27 % est nécessaire pour que MAR-Trientine soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 $ l'AVAQ gagnée.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, MAR-Trientine devrait couter aux régimes d'assurance médicaments publics 12 958 161 $ sur trois ans.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la maladie de Wilson?

La maladie de Wilson est une affection génétique rare du métabolisme du cuivre pouvant entrainer une atteinte du foie, du système nerveux ou du cerveau, ou de plusieurs de ces systèmes. Elle peut en venir à causer une insuffisance hépatique, des troubles de la motricité ou une détérioration des facultés intellectuelles, et elle peut s'avérer mortelle. La plupart du temps, la maladie de Wilson est détectée chez les patients âgés de 5 à 35 ans. On estime qu'elle touche une personne sur 30 000.

Besoins non comblés en contexte de maladie de Wilson

Il existe un besoin de traitement efficace et tolérable par des agents chélateurs du cuivre chez les patients qui présentent une intolérance à la D-pénicillamine et chez ceux pour lesquels son usage est à éviter.

Combien coute MAR-Trientine?

Le traitement par MAR-Trientine devrait couter annuellement environ de 21 900 $ à 58 400 $ par patient chez l'adulte, en fonction de la posologie. Chez l'adolescent (de 13 à 17 ans), il devrait couter de 14 600 $ à 58 400 $, et, chez le patient de moins de 13 ans, de 14 600 $ à 43 800 $. L'écart entre les couts reflète les posologies maximale et minimale.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement du chlorhydrate de trientine dans le traitement de la maladie de Wilson chez les patients qui présentent une intolérance à la pénicillamine, sous réserve des conditions énoncées dans le tableau 1. Comme il est indiqué dans la monographie du produit, Santé Canada n'a pas autorisé son utilisation chez les enfants âgés de moins de 5 ans.

Justification

Une étude de cohorte rétrospective menée chez des patients atteints de la maladie de Wilson laisse entendre que l'efficacité du traitement par le chlorhydrate de trientine est comparable à celle du traitement par la DPA. Plus précisément, chez tous les patients, la mesure de l'amélioration hépatique est comparable pour les traitements de première intention (25 des 38 traitements par la trientine [65,8 %] et 185 des 295 traitements par la DPA [62,7 %]), tout comme pour les traitements de deuxième intention (31 des 103 traitements par la trientine [30,1 %] et 12 des 31 traitements par la DPA [38,7 %]). De même, l'amélioration du score neurologique chez tous les patients est comparable pour les traitements de première intention (11 des 38 traitements par la trientine [28,9 %] et 77 des 295 traitements par la DPA [26,1 %]), de même que pour les traitements de deuxième intention (26 des 103 traitements par la trientine [25,2 %] et 3 des 31 traitements par la DPA [9,7 %]). En outre, la trientine a une meilleure tolérabilité que la DPA. Cela a été mis en évidence par un nombre réduit d'arrêts du traitement par la trientine en raison d'effets indésirables (10 des 141 traitements [7,1 %]) comparativement au traitement par la DPA (94 des 326 traitements [28,8 %]). L'examen des données probantes présentées a aussi tenu compte de l'absence d'option de traitement efficace chez les patients qui présentent une intolérance à la DPA, et des taux élevés de morbidité et de mortalité associés à cette absence de traitement. Compte tenu du manque d'options thérapeutiques de rechange parmi les agents chélateurs du cuivre, le Comité conclut que la trientine répond à certains des besoins ciblés par les patients, sa tolérabilité notamment, meilleure que celle de la DPA.

Le rapport cout/efficacité de la trientine est hautement incertain en raison des limites du modèle économique et des données probantes cliniques. Par conséquent, ce rapport n'a pu être estimé dans le scénario de référence chez les patients qui présentent une intolérance à la DPA. Le Comité examine les analyses exploratoires effectuées par l'ACMTS et détermine que le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est de 87 676 $ l'AVAQ gagnée; il détermine donc que MAR-Trientine ne serait probablement pas rentable à un seuil de disposition à payer des 50 000 $ l'AVAQ. Selon l'ensemble d'analyses exploratoires, il faudrait réduire le prix de MAR-Trientine pour que le RCED passe sous ce seuil.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification
Amorce du traitement	
1. Les patients admissibles au remboursement du traitement par le chlorhydrate de trientine ont déjà essayé la DPA et ont présenté une intolérance.	Selon l'indication autorisée par Santé Canada, le chlorhydrate de trientine n'est destiné qu'aux patients qui présentent une intolérance à la DPA.
Prescription	
2. Chez l'adulte, le traitement est amorcé uniquement par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson; cette restriction ne s'applique pas au renouvèlement.	Chez l'adulte, une expertise clinique est nécessaire pour évaluer les aspects de la maladie de Wilson qui font appel à des connaissances spécialisées, notamment l'intolérance à la DPA et l'évaluation de l'aggravation neurologique. Toutefois, les cliniciens experts indiquent qu'aucune connaissance spécialisée n'est requise pour le suivi de l'adulte sous chlorhydrate de trientine dont l'état est stable. Dans ce cas, réserver le renouvèlement aux cliniciens experts possédant des connaissances spécialisées n'est pas nécessaire et pourrait imposer un fardeau pour les patients.
3. Chez l'enfant, l'amorce et le renouvèlement du traitement sont effectués par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson.	À la lumière des données limitées sur l'innocuité et l'efficacité chez l'enfant, les cliniciens experts indiquent qu'un suivi continu par un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson serait bénéfique chez l'enfant.
Prix	
4. Une baisse de prix est nécessaire.	Le rapport cout/efficacité du chlorhydrate de trientine est très incertain. Compte tenu de l'absence de données probantes concernant les paramètres économiques clés, l'ACMTS n'a pas pu réaliser d'analyse du scénario de référence. Elle a plutôt effectué des analyses exploratoires dans lesquelles elle a modifié des paramètres clés du modèle. Selon ces analyses, une réduction de prix est nécessaire pour que le RCED passe sous la barre des 50 000 $ l'AVAQ gagnée. La réduction de prix devra probablement être de plus de 26 % pour tenir compte de l'incertitude associée aux données probantes cliniques et au format du modèle.

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; DPA = D-pénicillamine; RCED = rapport cout/efficacité différentiel

Mise en œuvre

Un résumé des aspects qui pourraient rendre difficile la mise en œuvre d'une recommandation, relevés par le CCEM et les régimes d'assurance médicaments, figure au tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition	Considérations et conseils
1	L'intolérance à la DPA entraine divers effets indésirables. La question des critères qui définissent l'intolérance peut être traitée par chaque autorité sanitaire, en consultation avec des cliniciens experts. De plus, le remboursement ne doit pas exclure les patients chez lesquels la DPA est contrindiquée.

Points de discussion

- Les données probantes examinées ne sont pas favorables à la combinaison de la trientine et de la DPA ou du zinc. Toutefois, d'après les cliniciens experts, dans la pratique, le zinc pourrait parfois être combiné au chlorhydrate de trientine.
- Au Canada, la trientine est offerte aux patients atteints de la maladie de Wilson pour des raisons humanitaires ou dans le cadre de programmes d'accès spéciaux. Au cours des trente dernières années, l'expérience clinique de l'utilisation de la trientine dans le traitement de la maladie de Wilson s'est imposée.

Contexte

Le chlorhydrate de trientine est autorisé par Santé Canada dans le traitement de la maladie de Wilson chez les patients qui présentent une intolérance à la pénicillamine. Il s'agit d'un agent chélateur ayant une structure de type polyamine; le cuivre est chélaté en formant un complexe stable avec les quatre atomes d'azote constitutifs dans un anneau plan, et ensuite facilement excrété dans l'urine. Il est offert en gélules de 250 mg à prendre par voie orale.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le CCEM s'est penché sur les renseignements suivants :

- l'examen d'une étude de cohorte rétrospective menée chez des patients atteints de la maladie de Wilson;
- des observations de patients recueillies par un groupe de défense des intérêts des patients, la Fondation canadienne du foie (FCF);
- des commentaires des régimes d'assurance médicaments publics et des organismes de lutte contre le cancer participant au processus d'examen de l'ACMTS;
- les avis de deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Wilson;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.

Points de vue des parties prenantes

Observations des patients

L'ACMTS a reçu dans le cadre de cet examen un exposé des observations des patients présenté par un groupe de défense des intérêts des patients, la FCF. La FCF appuie l'éducation et la recherche au sujet de toutes les formes de maladie du foie et elle œuvre à réduire leur prévalence et leurs effets sur les personnes atteintes, ainsi qu'à protéger celles qui sont à risque, au Canada. Les renseignements fournis par la FCF proviennent des réponses à un sondage en ligne données par huit patients et par cinq aidants, ainsi que des commentaires de deux professionnels.

Des patients décrivent comment la maladie de Wilson nuit à leurs activités quotidiennes, et les aidants abondent en ce sens, notamment pour ce qui est de la capacité des personnes atteintes à travailler et à se déplacer. Les effets psychologiques et émotionnels associés à la maladie de Wilson sur les patients et leurs aidants se traduisent par une peur et un stress constants, de même que par des symptômes psychiatriques comme l'anxiété et la dépression, ce qui mine leur qualité de vie. Les effets secondaires des traitements offerts actuellement, notamment la fatigue, la perte d'appétit, la nausée et la douleur sont décrits comme étant complètement ou relativement intolérables. Les répondants sondés trouvent qu'il est important d'avoir accès à des traitements de la maladie de Wilson, de pouvoir choisir parmi les options thérapeutiques et de sélectionner en fonction des effets secondaires connus. Les aspects importants pour les patients sont les suivants : l'atténuation à court et à long terme des effets secondaires, la qualité de vie globale, la stabilité à long terme de la maladie et l'adhésion au traitement. Deux patients et deux aidants ont une expérience de la trientine; ils soulignent les difficultés d'y avoir accès par l'intermédiaire du Programme d'accès spécial, et d'obtenir un remboursement de l'assurance privée. Si les patients ne parviennent pas à obtenir la trientine, ils pourraient devoir se tourner vers la DPA malgré les effets secondaires qu'elle entraine chez eux, car un traitement de chélation est essentiel à leur survie. Un autre bénéfice de la trientine relevé par les patients est qu'elle ne requiert pas de réfrigération, ce qui facilite son transport.

Dans leurs réponses, les deux professionnels de la santé plaident en faveur de l'amélioration de l'accès aux médicaments, et ils décrivent les difficultés d'accès à la trientine que connaissent leurs patients. De plus, sans remboursement, la trientine demeure inaccessible pour de nombreuses personnes. C'est selon eux inacceptable, car ces patients ont besoin d'un traitement de chélation efficace et sûr pour vivre.

Observations de cliniciens

Deux cliniciens spécialistes possédant une expertise dans le diagnostic et le traitement de la maladie de Wilson, l'un chez l'adulte et l'autre chez l'enfant, ont contribué à cet examen. De l'avis des cliniciens, ce ne sont pas tous les patients qui présentent une réponse ou une tolérance à la DPA ou au zinc. En outre, des patients canadiens ayant besoin d'un traitement de chélation et ne pouvant pas recevoir la DPA en raison de ses effets toxiques ou de leur intolérance (soit environ de 20 % à 40 % des patients) n'ont actuellement aucune option de traitement de chélation puisque, d'après l'expérience du spécialiste, le zinc ne convient pas chez environ 30 % des patients et il est plutôt mal toléré. Les traitements offerts ont un effet limité sur l'insuffisance rénale aigüe, et aucun d'entre eux ne peut inverser les manifestations neurologiques ou psychiatriques de la maladie de Wilson. Le clinicien spécialiste chez l'enfant

soulève un besoin non comblé particulier : l'absence de forme galénique (p. ex. forme liquide) qui répond aux besoins en contexte pédiatrique.

Actuellement, la trientine est utilisée après des traitements par la DPA en raison principalement de problèmes d'accès. Selon les cliniciens experts, si la trientine était accessible en traitement de première intention, elle serait l'option privilégiée par de nombreux fournisseurs de soins, étant donné son administration deux fois par jour, son petit nombre d'effets indésirables (EI), sa bonne tolérabilité et son efficacité. Les cliniciens experts sont d'avis qu'il est inapproprié de limiter l'utilisation de la trientine aux seuls patients présentant une intolérance à la DPA ou au zinc, ou chez qui ces traitements échouent; cependant, s'il faut essayer un traitement par la DPA ou le zinc avant d'avoir accès à la trientine, l'intolérance du patient ou l'inefficacité du traitement devraient être évaluées en fonction de l'incapacité subjective à tolérer le médicament (EI), de la faible adhésion au traitement ou du manque d'efficacité vérifiée d'après la progression des symptômes, la réduction inadéquate de la fraction libre du cuivre (mesure du cuivre non lié à la céruloplasmine) ou la cuprurie par 24 heures. Il ne devrait pas être nécessaire d'essayer à maintes reprises le traitement par la DPA ou le zinc avant d'obtenir l'autorisation de la trientine, car les effets toxiques de la DPA pourraient être plus graves après le premier essai; de plus certains EI qui y sont associés sont irréversibles ou mettent du temps à se résorber, et ils sont difficiles à prévoir, voire impossibles. Des retards importants dans l'amorce du traitement chez les patients dont la maladie est évolutive peuvent entrainer une déficience irréversible, notamment pour ce qui est des symptômes neurologiques associés à la maladie de Wilson.

La réponse attendue à la trientine chez tous les patients devrait se traduire par l'élimination de cuivre accumulé dans l'ensemble de l'organisme. Chez l'adulte et l'enfant dont l'atteinte touche principalement le foie, il est probable que les manifestations hépatiques réagissent au traitement de chélation, notamment au traitement par la trientine. Par ailleurs, le patient ayant une atteinte neurologique pourrait voir ses symptômes neurologiques s'aggraver à l'amorce tout traitement de chélation en raison de la libération trop rapide de cuivre au cerveau. Certaines données probantes et des rapports anecdotiques indiquent que l'aggravation neurologique se produit plus souvent dans le traitement par la DPA que dans le traitement par la trientine, bien que cela n'ait pas été évalué rigoureusement. D'après les experts, les patients ayant une atteinte neurologique ou psychiatrique avancée et évolutive seraient ceux à qui le traitement par la trientine conviendrait le moins, quoique la trientine parviendrait tout de même à stabiliser la maladie et à prévenir sa progression. Les patients ayant une insuffisance hépatique aigüe ont souvent besoin d'une transplantation hépatique immédiate; il est donc moins probable que la trientine profite aux patients en période de crise aigüe. Les patients asymptomatiques ayant reçu un diagnostic de maladie de Wilson devraient être traités; toutefois, si l'accumulation de cuivre n'est pas excessive, un premier traitement par le zinc est approprié, plutôt qu'un traitement de chélation.

La réponse au traitement, chez l'adulte comme chez l'enfant, est habituellement évaluée à l'aide de la mesure du cuivre non lié à la céruloplasmine, de la cuprurie par 24 heures, de même que des enzymes hépatiques et du bilan fonctionnel hépatique. Il est aussi important d'évaluer les améliorations des scores neurologique et hépatique après le traitement. Bien que certaines évaluations soient subjectives, elles peuvent le plus souvent être appuyées d'autres évaluations, objectives. La réponse au traitement devrait faire l'objet d'une évaluation subjective (donc inclure le point de vue des patients sur les symptômes), sur une base mensuelle au début du traitement, puis tous les 6 à 12 mois une fois la maladie stable. Les méthodes objectives comme l'évaluation neurologique comprenant ou non l'IRM cérébrale, l'amélioration aux épreuves de laboratoire (cuivre non lié à la céruloplasmine, cuprurie par

24 heures, enzymes hépatiques et bilan fonctionnel hépatique) devraient être utilisées au moins annuellement, mais pourraient être nécessaires plus fréquemment, notamment au début du traitement. Chez l'enfant, la réponse au traitement devrait être évaluée plus fréquemment (p. ex. tous les 3 à 6 mois) en raison du besoin de réévaluer plus souvent la posologie (selon le poids) et l'efficacité du traitement.

Les cliniciens experts rappellent que le traitement de la maladie de Wilson dure toute la vie et que, dans tous les cas, à l'arrêt d'un traitement de chélation, il faut trouver un remplacement immédiatement, de façon à ne jamais laisser un patient sans traitement. Le principal motif d'arrêt du traitement serait qu'il ne convient pas en raison de son manque d'efficacité ou de problèmes d'intolérance du patient. Les experts s'entendent sur le fait que la maladie de Wilson doit être diagnostiquée par un spécialiste, et qu'un spécialiste devrait aussi faire partie de l'équipe de soins, mais que celui-ci n'a pas besoin d'être le seul à pouvoir prescrire la trientine. Une fois le diagnostic établi, le suivi des patients peut être fait localement, car il pourrait leur être difficile d'avoir accès à un centre spécialisé ou à un spécialiste ayant de l'expérience dans le traitement de la maladie de Wilson.

La situation actuelle au Canada concernant la trientine pourrait nuire à l'atteinte des résultats souhaités chez les patients. L'autorisation de MAR-Trientine par Santé Canada a entrainé la suspension immédiate du Programme d'accès spécial sans qu'il soit prévu d'assurer l'accès à la trientine aux patients canadiens recevant déjà des médicaments importés. L'accès à la trientine a ainsi disparu presque immédiatement, et des traitements ont dû être interrompus, ce qui a occasionné de l'anxiété chez les patients et leur fournisseur de soins. Les cliniciens experts plaident pour une amélioration du processus pour que les patients qui reçoivent un médicament par l'entremise du Programme d'accès spécial continuent d'avoir accès à leur médicament pendant les démarches d'examen aux fins d'autorisation de Santé Canada et le processus d'ajout du médicament à la liste des médicaments assurés.

Observations des régimes d'assurance médicaments

Tableau 3 : Réponses aux questions des régimes d'assurance médicaments

Question de mise en œuvre	Réponse
Amorce du traitement	
Les cliniciens pourraient vouloir utiliser la trientine avant la DPA en raison de son meilleur profil de tolérabilité. Est-il raisonnable d'en permettre l'utilisation en traitement de première intention? Si c'est le cas, quels critères devraient s'appliquer?	Selon les observations des cliniciens experts et les données probantes disponibles, le traitement de première intention par le chlorhydrate de trientine pourrait être raisonnable. Cependant, compte tenu des nombreuses limites des données probantes disponibles et de l'indication autorisée par Santé Canada, il est approprié de restreindre l'utilisation du chlorhydrate de trientine au traitement de deuxième intention.

Question de mise en œuvre	Réponse
L'autorisation de la trientine ne porte que sur les enfants âgés de 5 ans et plus. Les cliniciens pourraient vouloir l'utiliser chez les enfants de moins de 5 ans. Cette utilisation devrait-elle être autorisée? Si c'est le cas, quels critères devraient s'appliquer?	Selon les observations des cliniciens experts, à priori, aucun facteur biologique ne porte à penser que le chlorhydrate de trientine serait moins efficace chez l'enfant de moins de 5 ans. Cependant, ces experts indiquent que des difficultés de posologie se présentent pour la forme galénique actuelle du chlorhydrate de trientine. Les données probantes examinées par le CCEM ne donnent pas de résultats quant à l'innocuité et à l'efficacité du chlorhydrate de trientine chez l'enfant de moins de 5 ans. Compte tenu des limites des données probantes, et de l'indication autorisée par Santé Canada, le CCEM recommande de restreindre l'utilisation du chlorhydrate de trientine aux patients de 5 ans et plus.
La monographie précise que le traitement par la trientine devrait être amorcé uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson. Comment déterminer qui sont ces médecins? Y a-t-il des médecins expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson dans toutes les provinces et tous les territoires?	Le diagnostic, l'amorce du traitement et le passage d'un traitement à l'autre devraient être réservés à des cliniciens expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson. Étant donné qu'il s'agit d'une affection rare, il existe peu de centres spécialisés. Par conséquent, le renouvèlement du traitement chez l'adulte dont la maladie est stable devrait pouvoir être fait par d'autres que les cliniciens spécialistes. Les consignes de surveillance du traitement devraient provenir d'un clinicien expérimenté dans la prise en charge de la maladie de Wilson. Chez l'enfant toutefois, le suivi devrait être assuré par un pédiatre spécialisé, étant donné l'incertitude quant à l'innocuité et à l'efficacité dans cette population.
Est-ce que seuls certains types de spécialistes devraient prescrire le traitement (p. ex. gastroentérologue, hépatologue, interniste), ou est-ce que tous les médecins pourraient le prescrire?	L'amorce du traitement et le passage d'un traitement à l'autre devraient être réservés à des cliniciens expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson. Le renouvèlement du traitement chez l'adulte dont la maladie est stable ne devrait pas être restreint de la même façon. Chez l'enfant toutefois, l'amorce du traitement, le passage d'un traitement à l'autre et le renouvèlement devraient tous être restreints aux cliniciens expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson.

Données probantes cliniques

Études pivots et études de protocole acceptable

Description des études

Deux essais pivots présentés par le promoteur sont inclus dans la revue systématique. Aucun autre essai tiré de la recherche documentaire ne respectait les critères d'inclusion dans la revue systématique, et aucune comparaison indirecte ni aucune autre donnée probante pertinentes n'ont été recensées. La première étude retenue (Weiss et coll., 2013) est une analyse de cohorte rétrospective évaluant l'innocuité et l'efficacité de la trientine comparativement à la DPA chez 405 patients atteints de la maladie de Wilson en fonction des manifestations hépatiques et neurologiques, et de l'arrêt du traitement en raison d'EI. L'analyse a été menée sur 380 patients examinés dans des centres de soins tertiaires en Allemagne (Heidelberg, Dresde et Düsseldorf) et en Autriche (Vienne, Graz et Linz), ainsi que

25 autres patients, sélectionnés au moyen du registre EUROWILSON, ayant reçu la trientine en monothérapie. Aucun critère d'inclusion des patients n'est indiqué, ni aucun renseignement sur l'échéancier de l'étude ou sur les années civiles pendant lesquelles les patients ont été traités. Il semble que les résultats quant à l'efficacité sont fonction de la dernière évaluation de suivi disponible sur une période de 6 à 48 mois. La collecte des données sur l'arrêt du traitement et sur l'arrêt en raison d'un EI a été réalisée pendant une période médiane de 13,3 ans, mais aucun intervalle de temps n'est indiqué. Les résultats de l'analyse sont déclarés en fonction du nombre de traitements de chélation (326 traitements par la DPA et 141 traitements par la trientine) plutôt que du nombre de patients, et les chercheurs ont établi les catégories de traitements par la trientine ou la DPA, de première ou de deuxième intention; cependant, on ne sait pas comme ont été établies les catégories. La deuxième étude (16-VIN-0315) est une étude croisée ouverte de bioéquivalence, en deux périodes et en deux séquences, portant sur deux traitements selon une seule dose prise à jeun de MAR-Trientine en gélules de 250 mg comparativement à Syprine (trientine) en gélules de 250 mg, menée chez 36 volontaires adultes de sexe masculin en santé. Cette étude visait à comparer le taux et l'importance de l'absorption de la trientine des deux formes pour déterminer leur bioéquivalence. Comme le but de l'étude 16-VIN-0315 était d'évaluer la bioéquivalence chez des volontaires en santé, et non l'innocuité et l'efficacité de la trientine chez des personnes atteintes de la maladie de Wilson, elle n'a pas fait l'objet d'un examen détaillé dans le cadre de ce rapport.

Selon les cliniciens experts de l'équipe d'examen, les caractéristiques de départ des patients de l'étude de Weiss et coll. (2013) sont assez semblables à celles des patients canadiens qui seraient admissibles à la trientine, à l'exception, possiblement, des enfants (de moins de 18 ans). L'âge médian des patients admis au moment du diagnostic de maladie de Wilson (le seul paramètre lié à l'âge mentionné dans l'étude) est de 17 à 19 ans. Bien que des patients âgés de moins de 18 ans soient inclus, il n'y a pas de précisions sur leur nombre ou leur âge. Au départ, selon le tableau clinique, environ la moitié des patients (207 [51,1 %]) n'avaient que des symptômes hépatiques, 92 d'entre eux (22,7 %) n'avaient que des symptômes neurologiques, 52 (12,8 %) avaient des deux types de symptômes (hépatiques et neurologiques), et 54 (13,3 %) étaient asymptomatiques. Une distribution similaire est attendue en pratique clinique au Canada.

Efficacité

Atteinte hépatique

Dans l'étude de Weiss et coll. (2013), les scores d'amélioration hépatique après un traitement de première intention sont comparables chez tous les patients (25 des 38 traitements par la trientine [65,8 %] et 185 des 295 traitements par la DPA [62,7 %]), et chez les patients asymptomatiques (25 des 27 traitements par la trientine [92,6 %] et 185 des 204 traitements par la DPA [90,7 %]); les différences ne sont pas statistiquement significatives. Après un traitement de deuxième intention, les scores d'amélioration hépatique sont généralement plus faibles qu'après un traitement de première intention chez tous les patients (soit 31 des 103 traitements par la trientine [30,1 %] et 12 des 31 traitements par la DPA [38,7 %]) ainsi que chez les patients asymptomatiques (31 des 45 traitements par la trientine [68,9 %] et 12 des 16 traitements par la DPA [75,0 %]). Là encore, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les traitements. Chez les patients symptomatiques, une atteinte hépatique stable, déterminée par des symptômes hépatiques inchangés, est observée dans 7,4 % des traitements de première intention dans les deux groupes (2 des 27 traitements par la trientine, et 15 des 204 traitements par la DPA). Après le traitement de deuxième intention, une atteinte hépatique stable est déclarée dans 10 des 24 traitements par la trientine (22,2 %) et dans 4

des 16 traitements par la DPA (25 %). Aucune comparaison statistique n'a été déclarée pour le nombre de traitements associés à des symptômes hépatiques stables ou inchangés.

Aucun traitement de première intention par la trientine n'est associé à une aggravation hépatique (déterminée par une diminution du fonctionnement hépatique ou une évolution de l'hépatopathie chronique), alors que les traitements de première intention par la DPA sont associés à quelques cas d'aggravation; on observe la même chose, chez tous les patients (0 des 38 traitements par la trientine [0 %] et 4 des 295 traitements par la DPA [1,4 %]) et chez les patients symptomatiques (0 des 27 traitements par la trientine [0 %] et 4 des 204 traitements par la DPA [2,0 %]). Des traitements de deuxième intention par la trientine sont associés à une aggravation hépatique, alors que ce n'est le cas d'aucun traitement de deuxième intention par la DPA; on observe la même chose chez tous les patients (4 des 103 traitements par la trientine [3,9 %] et 0 des 31 traitements par la DPA [0,0 %]) et chez les patients symptomatiques (4 des 45 traitements par la trientine [8,9 %] et 0 des 16 traitements par la DPA [0,0 %]). Les différences entre la trientine et la DPA, après un traitement de première ou de deuxième intention, ne sont toutefois pas statistiquement significatives. Dans l'ensemble, 12 traitements sont associés à une transplantation hépatique (3 traitements par la trientine [2,1 %] et 9 traitements par la DPA [2,7 %]).

Atteinte neurologique

Dans l'étude de Weiss et coll. (2013), les scores d'amélioration neurologique après un traitement de première intention sont comparables chez tous les patients (11 des 38 traitements par la trientine [28,9 %] et 77 des 295 traitements par la DPA [26,1 %]), mais plus élevés pour la DPA (77 des 114 traitements [67,5 %]) que pour la trientine (11 des 20 traitements [55,0 %]) chez les patients symptomatiques; toutefois, les différences ne sont pas statistiquement significatives. Chez tous les patients, après un traitement de deuxième intention, les taux d'amélioration neurologique sont comparables aux taux après un traitement de première intention, pour la trientine (26 des 103 traitements [25,2 %]), mais ils sont moins élevés pour la DPA (3 des 31 traitements [9,7 %]). Chez les patients symptomatiques, les taux d'amélioration neurologique après un traitement de deuxième intention sont plus élevés après la trientine (26 des 51 traitements [51,0 %]) qu'après la DPA (3 des 13 traitements [23,1 %]). Néanmoins, dans toutes les comparaisons de traitement de deuxième intention entre la trientine et la DPA, tant chez tous les patients que chez les patients symptomatiques, les différences ne sont pas statistiquement significatives. Chez les patients symptomatiques, l'atteinte neurologique stable, déterminée par des symptômes neurologiques inchangés, est observée pour 5 des 20 traitements par la trientine (25,0 %), et pour 31 des 114 traitements par la DPA (27,2 %), après un traitement de première intention, et pour 1 des 51 traitements par la trientine (33,3 %) et 9 des 13 traitements par la DPA (69,2 %), après un traitement de deuxième intention. Aucune comparaison statistique n'est déclarée pour les symptômes neurologiques stables ou inchangés.

Les taux d'aggravation neurologique après un traitement de première intention sont statistiquement plus élevés pour la trientine que pour la DPA, chez tous les patients (4 des 38 traitements par la trientine [10,5 %] et 6 des 295 traitements par la DPA [2,0 %]; P = 0,018) et chez les patients symptomatiques (4 des 20 traitements par la trientine [20,0 %] et 6 des 114 traitements par la DPA [5,3 %]; P = 0,042). Après un traitement de deuxième intention, les taux d'aggravation neurologique sont plus élevés pour la trientine que pour la DPA, chez tous les patients (8 des 103 traitements par la trientine [7,8 %] et 1 des 31 traitements par la DPA [3,4 %]) et chez les patients symptomatiques (8 des 51 traitements par la trientine [15,7 %] et 1

des 13 traitements par la DPA [7,3 %]); néanmoins, les différences ne sont pas statistiquement significatives.

Innocuité

Dans l'étude de Weiss et coll. (2013), les seuls effets néfastes signalés sont les proportions de traitements de chélation associés à un EI ayant entrainé l'arrêt du traitement. L'arrêt du traitement en raison d'EI est plus fréquent pour la DPA (94 des 326 traitements [28,8 %]) que pour la trientine (10 des 141 traitements [7,1 %]). La différence entre la DPA et la trientine est statistiquement significative (P = 0,039), comme indiqué dans la publication. Les EI sont plus fréquents pour la DPA; les EI les plus courants entrainant l'arrêt du traitement (fréquence de 5 % ou plus dans les deux groupes) sont l'arthralgie (29 des 326 traitements par la DPA [8,9 %] et 4 des 141 traitements par la trientine [2,8 %]), l'élévation des anticorps antinucléaires (22 des 326 traitements par la DPA [6,7 %] et 1 des 141 traitements par la trientine [0,7 %]), et l'albuminurie ou protéinurie (20 des 326 traitements par la DPA [6,1 %] et non déclarés pour les traitements par la trientine). Les différences entre les taux d'arrêt du traitement, toutes raisons confondues, ne sont pas statistiquement significatives, pour ce qui est des agents chélateurs (P = 0,360), comme indiqué dans la publication.

Évaluation critique

Les principales limites de l'étude de Weiss et coll. (2013) concernant la validité interne sont : le devis rétrospectif, sa limite résidant dans l'absence de répartition aléatoire et la collecte non prospective des données sur l'efficacité et l'innocuité, et la période inconnue de l'étude. De plus, l'analyse n'a pas été effectuée en insu, ce qui peut être à l'origine d'un biais dans l'établissement des catégories de résultats hépatiques et neurologiques, et dans la détermination des patients symptomatiques, car toutes les évaluations ont été faites subjectivement par les chercheurs. La présentation des résultats selon le nombre de traitements de chélation en monothérapie plutôt que selon le nombre de patients complique l'interprétation des caractéristiques de départ et des critères d'évaluation de l'efficacité et l'innocuité; en effet, un patient donné pourrait avoir été compté plus d'une fois dans les résultats. Cette situation entraine un double comptage des données qui compromet la validité de l'ensemble de données. Par exemple, si un patient présente une caractéristique particulière, comme une atteinte hépatique, davantage de traitements sont associés à cette atteinte hépatique que si la répartition des patients avait été aléatoire et chaque patient avait donc été comptabilisé une seule fois dans l'ensemble de données. Il n'y avait aucune définition ou validation claires des critères d'évaluation de l'efficacité quant à la fiabilité, à la validité, à la sensibilité ou à la différence minimale d'importance; l'interprétation des résultats s'en trouve compliquée.

Les principales limites de l'étude de Weiss et coll. (2013) concernant la validité externe sont le manque de données sur les patients canadiens, l'absence de données probantes sur l'utilisation de la trientine en combinaison avec le zinc, courante en pratique clinique, et le manque de données probantes chez l'enfant. Le diagnostic et le traitement de la maladie de Wilson peuvent se révéler complexes chez l'enfant, car cette population ne présente pas toujours les mêmes caractéristiques cliniques et les mêmes résultats d'analyses en laboratoire que les adultes. Aucun renseignement n'a été déclaré sur la posologie et l'administration de la trientine ou de la DPA utilisées dans l'étude; on ne sait donc pas si les schémas posologiques de l'étude respectent la posologie autorisée par Santé Canada pour la trientine et la DPA. Enfin, il n'y a pas non plus de données disponibles pour la plupart des critères d'évaluation de l'efficacité déterminés dans le protocole d'examen, notamment ceux

auxquels les patients accordent de l'importance comme la qualité de vie liée à la santé et l'adhésion thérapeutique.

Données probantes économiques

Cout et rapport cout/efficacité

Tableau 4 : Résumé de l'évaluation économique

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Arbre décisionnel
Population cible	Patients atteints de la maladie de Wilson qui présentent une intolérance à la DPA
Traitement	Dose quotidienne de 75 mg de zinc par voie orale pendant 6 mois, suivie de 1 000 mg par jour de trientine chez les patients dont les symptômes hépatiques ne se sont pas stabilisés malgré le traitement par le zinc
Prix indiqué	20,00 $ la gélule de 250 mg
Cout du traitement	Adulte : de 21 900 $ à 58 400 $ par année Adolescent (de 13 à 17 ans) : de 14 600 $ à 58 400 $ par année Enfant : (de 5 à 12 ans) : de 14 600 $ à 43 800 $ par année
Comparateur	Dose quotidienne de 75 mg de zinc par voie orale pendant 6 mois, suivie de l'absence de traitement chez les patients dont les symptômes hépatiques ne se sont pas stabilisés malgré le traitement par le zinc
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (41 ans)
Principale source de données	Études de cohorte rétrospectives menées par Weiss et coll.

Aspect	Description
Principales limites	• L'absence de traitement n'équivaut probablement pas aux soins usuels. • Les données cliniques probantes portant sur l'efficacité et la tolérabilité de la trientine sont limitées en raison du manque d'essais cliniques randomisés. • La population modélisée ne correspond pas à celle ciblée par l'indication autorisée par Santé Canada et la demande de remboursement. La trientine est indiquée en traitement de deuxième intention après la DPA, plutôt qu'en traitement de troisième intention après la DPA et le zinc. • Le modèle ne tient pas compte des symptômes neurologiques et psychologiques associés à la maladie de Wilson. • Une seule décision relative au traitement, accompagnée d'une adhésion thérapeutique de 100 %, ne reflète pas adéquatement la prise en charge de la maladie de Wilson en pratique clinique. • L'âge moyen de début du traitement chez les patients du modèle (âge de début) est trop avancé comparativement à l'âge où les patients reçoivent un diagnostic de maladie de Wilson et où l'amorce du traitement s'effectue. • Les proportions de patients traités chez lesquels on n'observe aucune amélioration et qui présenteraient une insuffisance hépatique aigüe, puis recevraient une transplantation hépatique, sont incertaines. • Les coefficients d'utilité associés aux états de santé sont incertains. • Les répercussions de l'insuffisance hépatique aigüe et d'une chirurgie de transplantation hépatique sur la qualité de vie ne sont pas prises en compte.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	• Dans une réanalyse exploratoire, l'ACMTS : a retiré le zinc de la voie thérapeutique, a abaissé l'âge où les patients sont intégrés au modèle, a réduit la proportion des patients atteints d'insuffisance hépatique aigüe et a augmenté la proportion des patients recevant une transplantation hépatique. • Dans ses réanalyses, l'ACMTS a augmenté considérablement les couts associés au traitement par la trientine, mais elle a aussi augmenté le nombre d'AVAQ gagnées associées. Le modèle est très sensible aux variations de la proportion des patients atteints d'insuffisance hépatique. • Dans ses réanalyses exploratoires, l'ACMTS estime que la trientine est associée à un RCED de 87 676 $ l'AVAQ gagnée comparativement à l'absence de traitement (couts différentiels de 682 754 $, gain d'AVAQ de 7,79). À partir de ce RCED, une réduction de prix de 27 % serait nécessaire pour obtenir un RCED en deçà du seuil de 50 000 $ l'AVAQ gagnée. • L'ACMTS n'a pu tenir compte de l'absence de symptômes neurologiques dans le modèle, de l'augmentation des risques associés à la non-adhésion au traitement, ou encore des répercussions de l'insuffisance hépatique aigüe ou de la chirurgie de transplantation sur la qualité de vie.

Impact budgétaire

La réanalyse par l'ACMTS de l'AIB du promoteur comprend : le recours à une méthode épidémiologique pour estimer le nombre de patients atteints de la maladie de Wilson au Canada qui seraient admissibles au traitement par la trientine, et l'augmentation de la proportion des patients admissibles au remboursement par un régime d'assurance médicaments public.

D'après les réanalyses de l'ACMTS, l'impact budgétaire du remboursement de la trientine chez les patients qui présentent une intolérance à la DPA devrait être de 2 780 886 $ la première année, de 4 496 691 $ la deuxième année et de 5 680 583 $ la troisième année, pour un impact budgétaire sur trois ans de 12 958 161 $ (de 13 681 776 $ en ajoutant les frais d'exécution d'ordonnance et les marges commerciales). L'ACMTS ne peut tenir compte de la compensation pour les médicaments requis pour traiter les conséquences hépatiques

et neurologiques de la maladie de Wilson instable, ou pour les fonds déjà engagés pour obtenir la trientine par l'entremise du Programme d'accès spécial; conséquemment, le véritable impact budgétaire du remboursement de la trientine pourrait être moindre que ce qui est estimé.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

Membres du Comité

Les Drs James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Sally Bean, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Kerry Mansell, Danyaal Raza, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, Mme Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre

Date de la réunion : Le 22 septembre 2021

Absences : Deux membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.