

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Colchicine (Myinfla)

Indication : Dans la réduction des événements athérothrombotiques après un infarctus du myocarde chez l'adulte atteint de coronaropathie, en ajout aux traitements usuels, notamment par des antithrombotiques et des hypocholestérolémiants.

Promoteur : PENDOPHARM, une division de Pharmascience

Recommandation finale : Ne pas rembourser.

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, 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 chez un 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 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 : CADTH receives funding from Canada's federal, provincial, and territorial governments, with the exception of Quebec.

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement de Myinfla?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Myinfla dans la réduction des événements athérothrombotiques chez l'adulte atteint de coronaropathie.

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

- Des données probantes de quatre essais cliniques menés chez des patients atteints de coronaropathie indiquent que l'ajout de Myinfla à un traitement préventif de référence diminue le risque d'évènement cardiovasculaire grave.
- Il n'y a pas suffisamment de données probantes qui montrent que Myinfla réduirait la mortalité ou le taux de crises cardiaques ou d'accident vasculaires cérébraux, ou encore que le médicament améliorerait la qualité de vie liée à la santé.

Autres renseignements

Qu'est-ce que la coronaropathie?

La coronaropathie est l'une des formes les plus courantes de cardiopathie et peut mener à la crise cardiaque, à l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou au décès prématuré. On estime à environ 2,4 millions le nombre d'adultes canadiens ayant reçu un diagnostic de cardiopathie, desquels 578 000 ont subi une crise cardiaque.

Besoins non comblés en contexte de coronaropathie

Bien que de nombreux médicaments ou autres traitements soient offerts dans le traitement de la coronaropathie, cette maladie demeure la cause de décès, d'hospitalisation, de crises cardiaques ou d'AVC chez de nombreux patients. De nouvelles options thérapeutiques sont donc nécessaires.

Combien coûte Myinfla?

On s'attend à ce que le traitement par Myinfla coûte annuellement environ 182 \$ par patient.

Recommandation

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de ne pas rembourser Myinfla dans la réduction des événements athérothrombotiques chez l'adulte atteint de coronaropathie.

Justification

Quatre essais cliniques randomisés menés chez des adultes ayant subi un infarctus aigu du myocarde (essai COLCOT), atteints de coronaropathie stable (essais LoDoCo2 et LoDoCo) ou atteints de syndrome coronarien aigu (essai COPS) révèlent des différences statistiquement significatives dans le temps écoulé jusqu'à la constatation du premier événement cardiovasculaire majeur confirmé (critère d'évaluation composite) à l'avantage de la colchicine en appoint au traitement usuel de prévention secondaire, comparativement au placebo. L'infarctus du myocarde et l'intervention de revascularisation sont les événements cardiovasculaires majeurs (critère d'évaluation composite) les plus fréquents, et l'arrêt cardiaque avec réanimation, l'accident vasculaire cérébral (AVC) et le décès d'origine cardiovasculaire, les moins fréquents. Les plans d'aucun des essais ne permettent de produire des données probantes montrant les effets de la colchicine sur les taux de mortalité liée à des troubles cardiovasculaires ou de mortalité toutes causes confondues, ou encore sur la réduction du risque d'infarctus du myocarde ou d'AVC ultérieurs. De plus, les résultats associés aux critères d'évaluation secondaires et à chacun des éléments du critère d'évaluation composite ne sont pas toujours compatibles avec les résultats statistiquement significatifs du principal critère d'évaluation composite. Ces données probantes, de même que d'autres limites associées à la validité interne et externe des essais examinés, contribuent à un degré d'incertitude important au sujet de la valeur clinique ajoutée de la colchicine à 0,5 mg pour ce qui est des résultats d'importance clinique, en particulier ceux qui touchent la mortalité, l'infarctus du myocarde ou l'AVC ultérieur et la qualité de vie liée à la santé.

Point de discussion

- La courte durée des essais, pour un traitement qui dure toute la vie, soulève des préoccupations concernant l'adhésion thérapeutique, les effets indésirables et l'efficacité à long terme. Chez les patients atteints de coronaropathie, les données probantes comparatives sur l'innocuité sont limitées en raison de la collecte et de la présentation incomplètes des effets indésirables, de l'admission d'une population enrichie de patients à l'essai LoDoCo2, de la taille de l'échantillon et de la durée des essais.

Contexte

La colchicine est autorisée par Santé Canada dans la réduction des événements athérothrombotiques chez l'adulte atteint de coronaropathie, en ajout aux traitements usuels, notamment par des agents anti-thrombotiques et des hypocholestérolémiants. Ce traitement

antiinflammatoire est offert en comprimés à libération prolongée de 0,5 mg; la posologie approuvée par Santé Canada est de 0,5 mg une fois par jour.

Sources d'information utilisées par le Comité

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

- une revue systématique porte sur quatre essais cliniques randomisés menés chez des patients atteints de coronaropathie;
- les commentaires des régimes publics d'assurance médicaments qui participent au processus d'examen de l'ACMTS;
- les commentaires de deux cliniciens spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la coronaropathie;
- une analyse du modèle pharmacoéconomique et du rapport soumis par le promoteur.
- Aucun groupe de patients n'a transmis de commentaires dans le cadre de l'examen.

Points de vue des parties prenantes

Observations de cliniciens

Cliniciens experts consultés par l'ACMTS

Malgré la mise en œuvre généralisée de traitements recommandés par des lignes directrices, bon nombre de patients atteints de coronaropathie ou de syndrome coronarien aigu continuent de subir des événements cardiovasculaires après le début d'un traitement (décès, infarctus du myocarde, AVC et hospitalisation pour une intervention de revascularisation). Les cliniciens experts consultés dans le cadre de cet examen sont d'avis que la colchicine serait utilisée pendant une période prolongée en prévention secondaire d'événements cardiaques ischémiques et qu'elle convient mieux aux personnes atteintes de coronaropathie ayant déjà subi un infarctus du myocarde. La colchicine, qui serait utilisée en traitement d'appoint, ne remplacerait pas les médicaments usuels de prévention secondaire recommandés par des lignes directrices. La colchicine devrait être évitée chez les patients qui prennent déjà des médicaments métabolisés par l'enzyme cytochrome P450 (CYP3A4) ou par la voie dépendant de la glycoprotéine P en raison des risques d'effets toxiques qu'elle présente, ou encore chez les patients présentant d'autres contre-indications au traitement. Selon les experts consultés, la manifestation d'effets indésirables pourrait entraîner l'arrêt du traitement par la colchicine; de plus, il pourrait arriver que l'utilisation de la colchicine en prévention secondaire ne soit pas une option chez les patients ayant déjà présenté des effets indésirables à ce médicament.

Observations des régimes d'assurance médicaments

On a recueilli les commentaires des régimes d'assurance médicaments qui participent aux processus d'examen de remboursement de l'ACMTS. Les facteurs suivants sont considérés

comme pouvant avoir une incidence majeure sur la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement de l'ACMTS pour la colchicine :

- amorce du traitement;
- cessation du traitement;
- prescription;
- généralisabilité à partir des populations des essais aux populations des provinces et des territoires;
- prestation de soins.

Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont fourni des conseils sur les questions potentielles de mise en œuvre soulevées par les régimes d'assurance médicaments.

Les régimes ont demandé de l'information à propos des patients les plus susceptibles de recevoir une ordonnance de colchicine, de l'innocuité à long terme de ce médicament, de la tolérance à celui-ci et des possibilités de l'emploi hors indication de la colchicine à 0,6 mg en traitement de prévention secondaire. En réponse, les cliniciens experts s'attendent à ce que la colchicine soit principalement utilisée chez des patients présentant des antécédents d'infarctus du myocarde, notamment des patients exclus des essais cliniques (p. ex. ceux qui présentent une fraction d'éjection réduite ou ont subi un pontage coronarien). Un grand nombre de patients pourraient être candidats au traitement par la colchicine, car le traitement pourrait être instauré sans égard au temps écoulé depuis une ischémie myocardique. La colchicine est associée à des effets indésirables de nature gastro-intestinale; une portion des patients cesse le traitement en raison d'une intolérance. En fonction de traitements antérieurs par la colchicine, on s'attend à ce que la fréquence de l'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables soit semblable à celle associée à d'autres médicaments de prévention secondaire.

Les cliniciens experts affirment que la colchicine pourrait procurer des bienfaits en traitement de prévention primaire; toutefois, il y a insuffisamment de données probantes directes, puisqu'aucun essai clinique n'a été mené chez cette population. La prévention primaire ne cadre avec l'indication présentée à Santé Canada pour la colchicine. Les experts avancent que certains cliniciens ont déjà prescrit la colchicine en comprimés de 0,6 mg, en traitement de prévention secondaire, et cet emploi hors indication pourrait se poursuivre si la colchicine à 0,5 mg est offerte au Canada. Comme on ne connaît pas avec certitude l'innocuité à long terme de la colchicine chez les patients atteints de coronaropathie, des données supplémentaires sont nécessaires.

Données probantes cliniques

Description des études

Quatre essais cliniques randomisés respectent les critères d'inclusion dans la revue systématique : trois essais cliniques à double insu contre placebo (essais COLCOT, COPS et LoDoCo2) et un essai clinique ouvert à l'insu des observateurs (essai LoDoCo). Les participants à l'essai sont des adultes ayant subi un infarctus aigu du myocarde (essai COLCOT), atteints de syndrome coronarien aigu (essai COPS) ou atteints de coronaropathie stable (essais LoDoCo2 et LoDoCo); la taille de l'échantillon va de 532

à 5 522 patients. Les patients ont reçu la colchicine à 0,5 mg par jour ou un placebo, ou encore ils n'ont reçu aucun traitement d'appoint au traitement usuel de prévention secondaire. Dans l'essai LoDoCo2, tous les patients ont reçu la colchicine sans insu durant une période de rodage d'un mois, et ceux qui présentaient une tolérance et une adhésion au traitement ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes. Le critère d'évaluation principal de tous les essais est le temps écoulé entre le début de l'étude et la constatation d'un critère d'évaluation composite qui comprend plusieurs événements cardiovasculaires majeurs. La durée médiane de suivi des patients varie d'un à trois ans.

L'âge moyen des patients recrutés va de 59,7 ans (écart-type [ÉT] de 10,2) à 67 ans (ÉT de 9,2), et de 78 % à 89 % des patients par groupe sont de sexe masculin. À l'admission, environ la moitié des patients ont des antécédents d'hypertension (50 % à 52 %), 18 % à 33 % sont atteints de diabète et 4 % à 37 % sont fumeurs. Dans les essais LoDoCo2 et LoDoCo, respectivement 84 % et 24 % des patients, ont des antécédents de syndrome coronarien aigu. Dans l'essai COLCOT, les patients sont admis en moyenne 13,5 jours après avoir subi un infarctus du myocarde et, dans l'essai COPS, les patients sont admis pendant leur hospitalisation en raison d'un syndrome coronarien aigu.

Efficacité

L'essai COLCOT fait état du nombre de décès similaires dans le groupe de la colchicine (43 patients, 1,8 %) et les groupes placebo (44 patients, 1,8 %) durant un suivi médian de 22,6 mois (rapport des risques instantanés [RRI] de 0,98; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,64 à 1,49, $P = 0,93$) (N total = 4 745). Pour le principal critère d'évaluation composite, chez 131 patients (5,5 %) du groupe de la colchicine et chez 170 patients (7,1 %) du groupe placebo, on constate un décès d'origine cardiovasculaire confirmée, l'arrêt cardiaque avec réanimation, l'infarctus du myocarde aigu, l'AVC, ou l'intervention de revascularisation d'urgence. Le RRI non ajusté le temps écoulé entre le début de l'étude et la constatation du principal critère d'évaluation composite est de 0,77, IC à 95 % de 0,61 à 0,96 ($P = 0,02$) chez les patients ayant reçu la colchicine comparativement au placebo.

Au cours de l'essai COPS, d'une durée d'un an, 8 patients ayant reçu la colchicine sont décédés (2,0 %), comparativement à 1 patient ayant reçu le placebo (0,3 %) (RRI de 8,20, IC à 95 % de 1,03 à 65,61, $P = 0,047$, sans ajustement du risque d'erreur de type I). Dans cet essai, chez 24 patients (6,1 %) du groupe de la colchicine et chez 38 patients (9,5 %) du groupe placebo, est survenu un événement confirmé associé au principal critère d'évaluation, soit le décès, un syndrome coronarien aigu, une revascularisation d'urgence en raison d'ischémie ou un AVC ischémique non cardioembolique, dans les 12 mois ($P = 0,09$, test de Mantel-Haenszel). Le RRI estimé pour le temps écoulé jusqu'au premier événement de ce type confirmé est de 0,65, IC à 95 % de 0,38 à 1,09 (N total = 795).

L'essai LoDoCo2 fait état de 73 décès (2,6 %) dans le groupe de la colchicine et de 60 décès (2,2 %) dans le groupe placebo, après un suivi médian de 28,6 mois (RRI de 1,21 95 %; IC de 0,86 à 1,71) (N total = 5 522). Le principal critère d'évaluation composite est le temps écoulé jusqu'à la survenue du premier événement de décès d'origine cardiovasculaire confirmée, d'infarctus du myocarde sans intervention chirurgicale, d'AVC ischémique ou de revascularisation en raison d'ischémie. Chez 187 patients (6,8 %) du groupe de la colchicine et chez 264 patients (9,6 %) du groupe placebo, on constate un événement confirmé associé au principal critère d'évaluation, et un RRI par cause de 0,69, IC à 95 % de 0,57 à 0,83, $P < 0,001$.

Au total, 4 patients (1,4 %) sont décédés dans le groupe de la colchicine et 10 patients (4,0 %) sont décédés dans le groupe témoin de l'essai LoDoCo, pour lequel le suivi médian est de 36 mois (N total = 532). Chez 15 patients (5,3 %) du groupe de la colchicine et chez 40 patients (16,0 %) du groupe témoin, on constate un évènement confirmé associé au principal critère d'évaluation, soit un syndrome coronarien aigu, un arrêt cardiaque mortel ou non en milieu extrahospitalier, ou un AVC non cardioembolique (RRI non ajusté de 0,33; IC à 95 % de 0,18 à 0,59, $P < 0,001$).

Dans les essais LoDoCo2 et LoDoCo, les effets du traitement associés au principal critère d'évaluation composite sont similaires dans le sous-groupe de patients ayant des antécédents de syndrome coronarien aigu et dans la population globale de patients.

Dans l'ensemble des essais, les analyses du temps écoulé jusqu'à un évènement pour chacun des critères formant le principal critère d'évaluation composite révèlent des RRI estimés à l'avantage de la colchicine comparativement au traitement du groupe témoin. Toutefois, l'IC à 95 % ne permet pas de rejeter l'hypothèse nulle pour tous les critères d'évaluation. L'infarctus du myocarde et l'intervention de revascularisation sont les évènements cardiovasculaires majeurs (du critère d'évaluation composite) les plus fréquents, et l'arrêt cardiaque avec réanimation, l'AVC et le décès d'origine cardiovasculaire, les moins fréquents. Seul l'essai LoDoCo2 fait appel à une méthode d'analyse hiérarchique pour limiter le taux d'erreur de type I, pour les critères d'évaluation secondaires, soit le temps écoulé jusqu'à une intervention de revascularisation en raison d'une ischémie (RRI de 0,75, IC à 95 % de 0,60 à 0,94; $P = 0,01$), un infarctus du myocarde (RRI de 0,70, IC à 95 % de 0,53 à 0,93, $P = 0,01$), un AVC ischémique (RRI de 0,66, IC à 95 % de 0,35 à 1,25, $P = 0,20$) ou un décès d'origine cardiovasculaire (RRI de 0,80, IC à 95 % de 0,44 à 1,44; valeur P non indiquée en raison de l'interruption de l'analyse statistique). Les experts consultés ont souligné que tous les critères d'évaluation formant le critère composite avaient la même importance. Une réduction significative des interventions de revascularisation, bien qu'importante du point de vue des ressources en soins de santé, pourrait être moins pertinente aux yeux des patients que le décès, un AVC risquant d'entraîner des incapacités ou un infarctus du myocarde. Il est de mise de tenir compte de ces différences d'importance sur le plan clinique des paramètres au moment d'interpréter les résultats associés aux critères composites.

Innocuité

La collecte et la présentation des données sur l'innocuité sont incomplètes dans tous les essais. Aucun essai ne comporte de collecte de données au sujet de la fréquence globale des effets indésirables et seul l'essai COLCOT fait état du nombre de patients ayant présenté un ou plusieurs effets indésirables graves (16 % dans le groupe de la colchicine et 17 % dans le groupe placebo).

La fréquence globale des effets indésirables de nature gastro-intestinale est de 17 % par groupe d'intervention dans l'essai COLCOT, et de 21 % à 23 % dans l'essai COPS. Les effets indésirables de nature gastro-intestinale constituent le motif d'arrêt du traitement chez 4 % des patients traités par la colchicine dans l'essai COLCOT, chez 9 % d'entre eux dans l'essai COPS et chez 14 % d'entre eux dans l'essai LoDoCo. Au cours de la période de rodage de l'essai LoDoCo2, 9 % des patients ont abandonné l'essai en raison d'une intolérance; au cours de la phase en double insu 3 % des patients restant par groupe ont cessé le traitement.

En général, les fréquences de tumeurs et d'infections graves paraissent similaires entre les groupes des essais COLCOT et LoDoCo2. La myalgie est rapportée chez 21,2 % des patients

du groupe de la colchicine et chez 18,5 % des patients du groupe placebo, selon les données d'un sous-groupe de l'essai LoDoCo2.

Évaluation critique

Nous n'avons pas trouvé d'importante source de biais dans les essais pivots COLCOT et LoDoCo2. Parmi les limites possibles, mentionnons la dissimulation incertaine des répartitions dans l'essai LoDoCo2 et l'absence d'ajustement pour comparaisons multiples dans l'essai COLCOT.

On relève de nombreuses limites dans les deux autres essais, notamment quant aux tailles de l'échantillon (532 et 795) et au manque de puissance statistiques, ainsi qu'aux méthodologies d'insu pour tous les participants, insuffisamment précisées dans l'essai à double insu COPS et à l'indication des évaluateurs des résultats dans l'essai ouvert à l'insu des évaluateurs LoDoCo. Dans l'essai COPS, le suivi est incomplet chez de nombreux patients (nombre de patients non indiqué) au moment de l'analyse primaire prévue. Le processus de répartition aléatoire pourrait être faussé dans l'essai LoDoCo; de plus, des déséquilibres dans les caractéristiques des patients ont été relevés au début de l'étude; par conséquent, il n'est pas clair si tous les facteurs pronostiques et les modificateurs d'effet ont été ajustés pour être équilibrés entre les groupes. Le mode ouvert de l'essai LoDoCo est susceptible d'introduire de multiples biais (biais d'exécution, biais de constatation des résultats ou biais de déclaration).

Il est à remarquer que le plan et la puissance des essais visent à détecter les différences dans le principal critère d'évaluation composite et non dans chacun des critères qui le forment ni dans les taux de mortalité. Aucun essai ne comporte de collecte de données sur la qualité de vie liée à la santé, et l'essai COPS ne fait état que de données limitées sur les hospitalisations.

Les données sur l'innocuité sont limitées par la taille de l'échantillon et la durée de l'étude des principaux essais, ce qui pourrait se révéler insuffisant pour détecter les effets indésirables peu fréquents ou ceux qui prennent du temps à se manifester. En outre, la collecte et la présentation des données portant sur les effets indésirables sont incomplètes. Bien que la colchicine est offerte au Canada depuis des dizaines d'années, il demeure un certain degré d'incertitude au sujet de l'innocuité de son utilisation à long terme chez les patients atteints de coronaropathie.

En ce qui concerne la validité externe, la population de l'essai LoDoCo2, sélectionnée selon certaines caractéristiques (tolérance à la colchicine et adhésion thérapeutique), pourrait entraîner une surestimation de l'effet du traitement dans une population de patients non sélectionnés en fonction de ces critères. Les essais pivots excluent les patients atteints des formes les plus graves d'insuffisance cardiaque ou de valvulopathie, ayant eu un important pontage coronarien, ou encore ceux ayant une atteinte ou rénale. Par conséquent, les résultats pourraient ne pas être généralisables à ces catégories de patients. Bien que les patients admis ne reflètent pas le sexe, la diversité raciale ou la composition ethnique de la population canadienne, les experts ne se préoccupent pas outre mesure de la généralisabilité des résultats des populations étudiées.

Données probantes économiques

Tableau 1 : Cout et rapport cout/efficacité

Aspect	Description
Type d'évaluation économique	Analyse cout/utilité Modèle de Markov
Population cible	Patients atteints de coronaropathie
Prix indiqué	Comprimé de colchicine à 0,5 mg : 0,50 \$
Cout du traitement	Cout annuel par patient de la colchicine : 182 50 \$, les traitements usuels ne sont pas définis par le promoteur; aucun cout associé n'est donc inclus dans son analyse.
Traitement	Colchicine en ajout au traitement usuel
Comparateur	Traitement usuel ^a
Perspective	Payeur de soins de santé canadien financé par les fonds publics
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (44 ans)
Principales sources de données	Essais LoDoCo2 et COLCOT
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> Le modèle du promoteur manque de validité apparente, car après un premier évènement cardiovasculaire non mortel (infarctus du myocarde, AVC, revascularisation coronarienne), les patients ne sont pas considérés comme étant susceptibles de subir un autre évènement non mortel. Les cliniciens experts consultés par l'ACMTS ont indiqué que les évènements cardiovasculaires multiples sont fréquents dans cette population. On présume que les patients continuent de recevoir la colchicine pendant tout l'horizon temporel de la modélisation, ce qui ne tient pas compte de l'arrêt du traitement observé dans les essais cliniques. Le modèle ne comprend pas les couts associés au traitement usuel. Puisqu'il prévoit un avantage sur le plan de la survie du traitement par la colchicine en appoint au traitement usuel, l'exclusion des couts associés au traitement usuel entraîne une sous-estimation des couts totaux associés à l'utilisation de la colchicine. L'efficacité à long terme de la colchicine en appoint au traitement usuel comparativement au traitement usuel est très incertaine pour plusieurs raisons. Le promoteur présume que l'effet thérapeutique relatif observé en essai clinique demeurerait constant tout au long du traitement, ce qui est peu probable. Le modèle du promoteur prévoit un avantage sur le plan de la survie du traitement par la colchicine, ce qui n'est pas observé en essai clinique; selon les cliniciens experts consultés par l'ACMTS, la proportion des patients qui, on présume, ne subiront pas d'autres évènements cardiovasculaires est probablement surestimée. L'efficacité de la colchicine dans la réduction des évènements cardiovasculaires est fondée sur le critère d'évaluation composite de l'essai LoDoCo2 comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non mortel, l'AVC non mortel, et la revascularisation coronarienne en raison d'ischémie. (Le critère d'évaluation composite de l'essai COLCOT chez une population de patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde comprenait en plus l'arrêt cardiaque avec réanimation.) La gravité et l'importance aux yeux des patients des évènements compris dans le critère d'évaluation composite sont variables. Le promoteur présume que la distribution de chacun des évènements cardiovasculaires compris dans le critère d'évaluation composite du groupe de la colchicine en appoint au traitement usuel serait équivalente à celle du groupe du traitement usuel seul, ce qui ne correspond pas aux données des essais cliniques.

Aspect	Description
	<ul style="list-style-type: none"> • Des différences régionales dans l'efficacité du traitement sont observées dans l'essai LoDoCo2, et la généralisabilité des données de l'essai LoDoCo2 à la population canadienne de patients atteints de coronaropathie stable est incertaine en raison de l'absence de centres d'essais canadiens. • Le coût de la colchicine est sous-estimé. L'hypothèse du promoteur quant à l'adhésion au traitement par la colchicine est de 65 % et repose sur des données sur les demandes de remboursement pour les statines. On présume que l'adhésion thérapeutique réduite influe sur les coûts du médicament, mais pas sur son efficacité, ce qui entraîne une diminution inappropriée du coût de la colchicine dans le modèle. • L'incidence de la colchicine sur la qualité de vie est incertaine. La qualité de vie n'est pas évaluée dans les essais LoDoCo2 ou COLCOT et les valeurs d'utilité de l'état de santé proviennent de diverses sources documentaires. La valeur d'utilité initiale attribuée aux patients atteints de coronaropathie ou ayant subi un infarctus du myocarde manque de validité apparente, car elle est plus élevée que celle attribuée aux patients atteints de coronaropathie après un infarctus du myocarde non mortel.
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS apporte plusieurs changements au scénario de référence pour tenir compte des principales limites. Dans ses nouvelles analyses, l'ACMTS présume que l'indication approuvée par Santé Canada est représentée par deux sous-groupes : celui des patients atteints de coronaropathie stable et celui des patients ayant subi récemment un infarctus du myocarde (coronaropathie et infarctus du myocarde). En raison du manque de données portant sur l'indication complète approuvée par Santé Canada, on ignore le rapport coût/efficacité de la colchicine chez les patients atteints d'angine de poitrine instable ou d'insuffisance cardiaque grave. • Dans le sous-groupe « coronaropathie stable », les nouvelles analyses de l'ACMTS adoptent un horizon temporel de 20 ans et des distributions par traitement des événements cardiovasculaires, et présument d'une adhésion thérapeutique complète. Dans le sous-groupe « coronaropathie et infarctus du myocarde », l'ACMTS a apporté d'autres modifications, notamment l'ajout du coût annuel du traitement usuel et l'adoption de nouvelles valeurs d'utilité de l'état de santé. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier l'absence de mesure pour tenir compte des événements cardiovasculaires multiples, de la variation dans la gravité des événements cardiovasculaires compris dans le critère d'évaluation composite, de la généralisabilité des données de l'essai LoDoCo2 aux patients canadiens ou de l'incertitude de l'incidence du traitement par la colchicine sur la qualité de vie liée à la santé. • Dans le sous-groupe « coronaropathie stable », la colchicine en appoint au traitement usuel est associée à un rapport coût/efficacité différentiel (RCED) de 100 \$ l'AVAQ comparativement au traitement usuel seul (coûts différentiels de 14 \$; gain d'AVAQ de 0,14). La probabilité que la colchicine en appoint au traitement usuel soit rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée est de 63 %. Selon le RCED moyen, aucune réduction du prix ne serait nécessaire pour obtenir un RCED en deçà du seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée chez les patients atteints de coronaropathie stable; toutefois, compte tenu de la grande incertitude entourant le RCED probabiliste, une réduction du prix pourrait être tout de même nécessaire. • Dans le sous-groupe « coronaropathie et infarctus du myocarde », la colchicine est associée à un RCED de 4 922 \$ l'AVAQ comparativement au traitement usuel seul (coûts différentiels de 1 389 \$; gain d'AVAQ de 0,02). La probabilité que la colchicine en appoint au traitement usuel soit rentable à un seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée est de 47 %. Dans ce sous-groupe, une réduction de prix de 15 % serait nécessaire pour obtenir un RCED en deçà du seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée; toutefois, compte tenu de la grande incertitude entourant le RCED probabiliste, une réduction du prix plus importante pourrait être nécessaire. • Tant chez les patients atteints de coronaropathie stable que chez ceux qui sont atteints de coronaropathie et ont subi un infarctus du myocarde, la majorité (de 88 % à 97 %) des bénéfices cliniques prévus sont accumulés même après la fin de la période des essais cliniques. Pour cette raison, l'hypothèse d'un bénéfice clinique constant de la colchicine dans le critère d'évaluation composite, de même qu'une grande incertitude de paramètres du modèle (fréquence des événements formant le critère d'évaluation composite), les résultats tirés du modèle comportent une grande incertitude.

AV = année de vie; AVAQ = qualité de vie liée à la santé; RCED = rapport coût/efficacité différentiel

*La composition du traitement usuel n'est pas définie par le promoteur.

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur : sous-estimation du nombre de personnes admissibles à une couverture par un régime public d'assurance médicaments et du coût de la colchicine, grande incertitude entourant les hypothèses au sujet de la part de marché et de l'adoption de la colchicine, exclusion du coût de la survie prolongée sous traitement par la colchicine de l'impact budgétaire estimé. La nouvelle analyse de l'ACMTS utilise la proportion de patients admissibles au remboursement dans le calcul de la taille du marché et présume d'une adhésion complète au traitement par la colchicine.

Bien que le promoteur laisse entendre que la colchicine serait associée à un impact budgétaire de 24 421 794 \$ sur un horizon temporel de 3 ans, d'après la nouvelle analyse de l'ACMTS, l'impact budgétaire pour les régimes d'assurance médicaments publics du remboursement de la colchicine chez la population visée par l'indication complète de Santé Canada (patients atteints de coronaropathie) est estimé à 7 650 184 \$ la première année, à 15 021 976 \$ la deuxième année et à 30 254 348 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire prévu total sur trois ans de 52 926 508 \$. Cette estimation de l'impact budgétaire est sujette à l'influence de la proportion des patients admissibles au remboursement par les régimes d'assurance médicaments publics et à l'adhésion thérapeutique.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Emily Reynen et Peter Zed, M^{me} Heather Neville et MM. Dan Dunsky et Bob Gagné.

Date de la réunion (premier examen) : Le 28 octobre 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.

Date de la réunion (reconsidération) : Le 23 février 2022

Absences : Aucune.

Conflits d'intérêts : Aucun.