

Recommandation en vue du remboursement de l'ACMTS

Chlorhydrate de trientine (Waymade-Trientine)

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

Promoteur : Waymade

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.

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'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 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 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'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.

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

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

Quels sont les patients admissibles?

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

Quelles sont les conditions de remboursement?

Le traitement par Waymade-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 coût est réduit.

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

- Des données probantes d'une étude indiquent que l'efficacité de Waymade-Trientine est comparable à celle de la DPA pour ce qui est des améliorations du fonctionnement du foie et du système nerveux. De plus, ce produit pourrait se révéler plus tolérable que la DPA.
- En raison de limites touchant les données probantes cliniques et la conception du modèle économique, le rapport coût/efficacité de Waymade-Trientine comparativement à l'absence de traitement ou à d'autres traitements utilisés dans le traitement de la maladie de Wilson est hautement incertain. Des données probantes issues d'une analyse exploratoire laissent croire qu'une réduction de prix d'au moins 46 % serait nécessaire afin que Waymade-Trientine soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) gagnée.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Waymade-Trientine devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics 14 935 472 \$ 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 entraîner 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 DPA et chez ceux pour lesquels son usage est à éviter.

Combien coûte Waymade-Trientine?

Le traitement par Waymade-Trientine devrait coûter annuellement environ de 21 900 \$ à 58 400 \$ par patient adulte, et de 14 600 \$ à 58 400 \$ par patient enfant ou adolescent.

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 D-pénicillamine (DPA). Plus précisément, dans l'ensemble de la population, 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, toujours dans l'ensemble de la population, l'amélioration du score neurologique 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, notamment parce qu'elle a une meilleure tolérabilité que la DPA.

Le rapport cout/efficacité de la trientine est hautement incertain en raison des limites du modèle économique et des données probantes cliniques. Ainsi, on n'a pu établir d'estimations du rapport cout/efficacité du scénario de référence chez les patients atteints de la maladie de Wilson présentant une intolérance à la DPA. Le CCEM se penche sur des analyses exploratoires réalisées par l'ACMTS selon lesquelles le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) est de 146 927 \$ l'AVAQ gagnée par rapport à l'absence de traitement; il conclut donc que la trientine ne sera vraisemblablement pas considérée comme rentable au seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. D'après ces réanalyses, une réduction de prix serait nécessaire pour que la trientine atteigne un RCED en deçà du seuil établi.

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 renouvellement.	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'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 renouvellement 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 renouvellement 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 cette population.
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 46 % pour tenir compte de l'incertitude associée aux données probantes cliniques et au format du modèle.
Faisabilité de l'adoption	
5. Il faut aborder la faisabilité de l'adoption.	Au prix indiqué, il faut se pencher à l'ampleur de l'incertitude de l'impact budgétaire pour assurer la faisabilité de l'adoption étant donné la différence entre l'estimation du promoteur et celle de l'ACMTS.

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

Guide de mise en œuvre

Les facteurs qui pourraient influencer sur la capacité des régimes d'assurance médicaments à mettre en œuvre une recommandation de remboursement, soulevés par le CCEM et les régimes, sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Conseils de mise en œuvre du CCEM

Condition du tableau 1	Considérations et conseils
1	L'intolérance à la DPA entraîne 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, les patients chez lesquels la DPA est contraindiquée ne doivent pas être exclus du remboursement.

DPA = D-pénicillamine

Points de discussion

- Les données probantes examinées n'appuient pas 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 par divers mécanismes d'accès humanitaire et par le Programme d'accès spécial. Au cours des 30 dernières années, il s'est établi une expérience clinique de l'utilisation de la trientine dans le traitement de la maladie de Wilson.
- L'ACMTS s'est penchée précédemment sur Mar-Trientine, un autre produit à base de trientine indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson, qui a été présenté au même prix unitaire que Waymade-Trientine. Bien que les deux modèles tiennent compte d'intrants semblables et examinent les mêmes sources de données probantes sur l'innocuité et l'efficacité de la trientine, l'examen de Mar-Trientine reposait sur un modèle d'arbre décisionnel, alors que celui de Waymade-Trientine porte sur un modèle de Markov. Étant donné que l'approche de modélisation adoptée dans le dossier d'examen de Waymade-Trientine est mieux adaptée au problème décisionnel, le RCED et la réduction de prix nécessaire à l'atteinte d'un RCED de 50 000 \$ l'AVAQ réels sont vraisemblablement plus près des prédictions de l'analyse exploratoire de l'ACMTS pour Waymade-Trientine. En outre, le CCEM mentionne qu'aucune donnée probante n'appuie une différence de coût entre les deux produits.
- Les patients indiquent que la réfrigération du médicament est un facteur pertinent qui influence leur quotidien. La formulation du médicament sur lequel porte la présente recommandation (Waymade-trientine) ne répond pas à cette préoccupation. Cependant, le CCEM souligne qu'il manque de données probantes sur l'effet de la réfrigération du médicament sur les mesures de la qualité de vie liée à la santé chez les patients atteints de la maladie de Wilson qui reçoivent la trientine.

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. Le chlorhydrate de trientine est offert en gélules de 250 mg à prendre par voie orale.

Sources d'information utilisées par le Comité

Pour formuler sa recommandation, le Comité s'est penché sur les renseignements ci-dessous :

- 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);
- les 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 de patients

L'ACMTS a reçu un exposé d'observations des patients de la Fondation canadienne du foie (FCF) dans le cadre de cet examen. 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.

Les patients décrivent les effets néfastes de la maladie de Wilson sur leurs activités quotidiennes, que mentionnent aussi les aidants, plus particulièrement en ce qui concerne la capacité 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, qui minent 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 entraîne chez eux, car un traitement de chélation est essentiel à leur survie. Les patients soulignent que la trientine a pour avantage de ne pas nécessiter de réfrigération, ce qui la rend portable.

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 réponde 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 estiment qu'il serait inapproprié que la trientine soit réservée aux patients présentant une intolérance ou connaissant un échec thérapeutique à la DPA ou au zinc. Cependant, si l'on exige l'essai de ces deux substances avant d'accorder l'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 remboursement 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, voire impossibles à prévoir. Des retards importants dans l'amorce du traitement chez les patients dont la maladie est évolutive peuvent entraîner 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 de 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 pourrait tout de même stabiliser la maladie et 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 confirmé de maladie de Wilson devraient être traités; cependant, si la quantité de cuivre accumulée n'est pas excessive, il vaut mieux commencer par un traitement au zinc que par 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 ou 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 d'un 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.

Observations des régimes d'assurance médicaments

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

Questions 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.
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 oui, 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 renouvellement 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.
Cessation du traitement	
Quelle serait la définition de l'intolérance à la D-pénicillamine?	La question des critères qui définissent l'intolérance peut être traitée par chaque autorité sanitaire, en consultation avec des cliniciens experts. L'intolérance du patient ou l'inefficacité du traitement devraient être évaluées en fonction de l'incapacité subjective à tolérer le médicament, des 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 cupurie par 24 heures.

Questions de mise en œuvre	Réponse
Prescription	
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 renouvellement 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 renouvellement devraient tous être restreints aux cliniciens expérimentés dans la prise en charge de la maladie de Wilson.
Les critères de remboursement de Waymade-Trientine doivent correspondre aux critères recommandés pour Mar-Trientine.	Le CCEM prend acte de l'avis des régimes d'assurance médicaments.

CCEM = Comité canadien d'expertise sur les médicaments; EI = événements indésirables

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 (17-VIN-0021) 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 Waymade-Trientine en gélules de 250 mg comparativement à Syprine en gélules de 250 mg, menée chez 44 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 17-VIN-0021 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 l'ensemble des 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 l'ensemble des 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 l'ensemble des 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 l'ensemble des 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 selon que le patient a reçu la trientine (11 des 38 traitements [28,9 %]) ou la DPA (77 des 295 traitements [26,1 %]) chez l'ensemble des patients. En revanche, ces scores sont numériquement 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 l'ensemble des 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 avec la trientine (26 des 51 traitements [51,0 %]) qu'avec la DPA (3 des 13 traitements [23,1 %]). Néanmoins, dans toutes les comparaisons entre la trientine et la DPA en traitement de deuxième intention, tant chez l'ensemble des 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.

La fréquence de l'aggravation neurologique après un traitement de première intention est statistiquement supérieure chez les patients recevant la trientine par rapport à ceux recevant la DPA chez l'ensemble des patients (4 sur 38 [10,5 %] comparativement à 6 sur 295 [2,0 %]; $P = 0,018$) et chez les patients symptomatiques (4 sur 20 [20 %] comparativement à 6 sur 114 [90,7 %]; $P = 0,042$). En ce qui concerne le traitement de deuxième intention, la fréquence de l'aggravation neurologique après le traitement est numériquement supérieure chez les patients recevant la trientine par rapport à ceux recevant la DPA chez l'ensemble des patients (8 sur 103 [7,8 %] comparativement à 1 sur 31 [3,4 %]) et chez les patients symptomatiques (8 sur 51 [15,7 %] comparativement à 1 sur 13 [7,3 %]); ces différences ne sont toutefois 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 entraîné 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 entraînant l'arrêt du traitement (fréquence de 5 % ou plus dans l'un ou l'autre des groupes) sont l'arthralgie (29 sur 326 traitements par la DPA [8,9 %] et 4 sur 141 traitements par la trientine [2,8 %]), l'élévation des anticorps antinucléaires (22 sur 326 [6,7 %] et 1 sur 141 [0,7 %]), et l'albuminurie ou protéinurie (20 sur 326 traitements par la DPA [6,1 %] et non déclarés pour les traitements par la trientine). Les différences dans les taux d'arrêt du traitement, toutes raisons confondues, ne sont pas statistiquement significatives entre les 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 compliqués 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 entraîne 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 seront associés à une atteinte hépatique que si la répartition des patients avait été aléatoire et que chaque patient avait 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 des 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 les deux médicaments. 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 Modèle de Markov
Population cible	Patients atteints de la maladie de Wilson qui présentent une intolérance à la DPA

Aspect	Description
Traitement	Dose quotidienne de 75 mg de zinc par voie orale, 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	Chlorhydrate de trientine à 250 mg : 20 \$ la gélule
Cout du traitement	Le cout annuel du traitement va de 21 900 \$ à 58 400 \$ chez l'adulte, de 14 600 \$ à 58 400 \$ chez l'adolescent (de 13 à 17 ans), et de 14 600 \$ à 43 800 \$ chez l'enfant (de 5 à 12 ans).
Comparateur	Dose quotidienne de 75 mg de zinc par voie orale, 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 financé par les fonds publics au Canada
Critères d'évaluation	AVAQ, AV
Horizon temporel	Vie entière (68 ans)
Principales sources de données	Études de cohorte rétrospectives menées par Weiss et coll.
Résultats présentés	Comparaison du zinc suivi de la trientine et du zinc suivi de l'absence de traitement : RCED = 54 967 \$ l'AVAQ (couts différentiels : 322 049 \$, gain d'AVAQ : 5,86)
Principales limites	<ul style="list-style-type: none"> • Il est peu probable que l'absence de traitement constitue la norme de soins. • Les données cliniques probantes portant sur l'efficacité et la tolérabilité de la trientine sont limitées en raison de l'absence d'essais cliniques randomisés. • On ne connaît pas avec certitude la proportion des patients dont la maladie progressera et qui souffriront d'hépatopathie avancée, subiront une transplantation hépatique ou décèderont. • 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, et non 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. • Un point de décision unique et une adhésion de 100 % ne reflètent pas la prise en charge de la maladie de Wilson dans la pratique clinique. • Les couts et les valeurs d'utilité modélisés ne changent pas au fil du temps, alors qu'en réalité, les valeurs d'utilité ont tendance à diminuer avec l'âge, et les couts après une transplantation hépatique ne sont pas constants dans le temps. • Les valeurs d'utilité associées aux états de santé sont incertaines. • L'âge moyen des patients à leur entrée dans le modèle ne reflète pas l'âge auquel les patients reçoivent le diagnostic et auquel le traitement commence. • On ne connaît pas avec certitude la dose moyenne de trientine qui sera utilisée dans la pratique clinique.

Aspect	Description
Résultats de la réanalyse de l'ACMTS	<ul style="list-style-type: none"> • L'ACMTS ne peut dériver de scénario de référence en raison de l'ampleur de l'incertitude du modèle. • Dans une analyse exploratoire, l'ACMTS a : retiré le zinc du paradigme de traitement, abaissé l'âge des patients à leur entrée dans le modèle, réduit la vitesse à laquelle les symptômes s'aggravent progressent vers une hépatopathie avancée, réduit la vitesse à laquelle les patients atteints d'hépatopathie avancée progressent vers le décès, et augmenté la proportion de patients atteints d'hépatopathie avancée qui reçoivent une transplantation hépatique. • Dans ses réanalyses, l'ACMTS a augmenté de beaucoup les coûts associés au traitement par la trientine, mais elle a aussi augmenté le nombre d'AVAQ gagnées associées. Le modèle est très sensible aux changements dans la proportion des patients dont la maladie progressera vers une hépatopathie avancée. • Dans ses réanalyses exploratoires, l'ACMTS estime que la trientine est associée à un RCED de 146 927 \$ l'AVAQ gagnée comparativement à l'absence de traitement (coûts différentiels de 694 602 \$, gain d'AVAQ de 4,73). À partir de ce RCED, une réduction de prix de 46,5 % serait nécessaire pour obtenir un RCED en deçà du seuil de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. • L'ACMTS n'arrive pas à pallier les limites suivantes : absence de symptômes dans le modèle, absence d'un comparateur actif, risques accrus associés à non-adhésion. • L'ACMTS s'est penchée précédemment sur Mar-Trientine, un autre produit à base de trientine indiqué dans le traitement de la maladie de Wilson, qui a été présenté au même prix unitaire que Waymade-Trientine, et dont le dossier d'examen comprend les mêmes données sur l'innocuité et l'efficacité, mais se sert de différentes approches de modélisation. Ainsi, les incertitudes dans les données probantes cliniques et dans d'autres intrants n'ont pas la même influence sur chaque modèle. Dans les deux cas, l'ACMTS n'arrive pas à déterminer une analyse de scénario de référence et propose plutôt des analyses exploratoires, selon lesquelles Mar-Trientine est associé à un RCED de 87 676 \$ l'AVAQ gagnée, et Waymade-Trientine, à un RCED de 146 927 \$ l'AVAQ gagnée. Cette différence ne doit pas être interprétée comme une différence dans le rapport coût-efficacité réel des deux produits, mais plutôt comme un reflet des différentes approches de modélisation.

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

Impact budgétaire

L'ACMTS a relevé les principales limites suivantes dans l'analyse du promoteur :

- La population admissible à un traitement de chélation est sous-estimée.
- On ne tient pas compte des fonds précédemment dépensés pour l'acquisition de trientine par l'entremise du Programme d'accès spécial.
- On ne tient pas compte des coûts des médicaments en aval.
- La proportion des patients qui seraient admissibles au remboursement public est sous-estimée.
- Certains patients admissibles pourraient ne pas passer à la trientine la première année du remboursement.
- Les taux d'adhésion thérapeutique sont entachés d'une forte incertitude, et leur inclusion sous-estime vraisemblablement les coûts de médicaments.
- Les quoteparts font l'objet d'une modélisation insuffisante et inappropriée dans le scénario de référence.

Les réanalyses de l'ACMTS comprennent les modifications suivantes : retrait des quoteparts, augmentation de la proportion de patients ayant besoin d'un traitement de chélation,

augmentation de la proportion de patients admissibles au remboursement public, et hypothèse d'une adhésion de 100 %.

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 5 191 012 \$ la première année, de 5 259 144 \$ la deuxième année et de 5 327 301 \$ la troisième année, pour un impact budgétaire sur trois ans de 15 777 456 \$ (de 14 935 472 \$ en excluant les frais d'exécution d'ordonnance et les marges commerciales). Cette estimation est très différente de celle du promoteur (total sur trois ans : 3 844 144 \$). L'ACMTS n'a pas pu tenir compte des économies associées aux médicaments de prise en charge des conséquences hépatiques et neurologiques d'une maladie de Wilson instable, ni des fonds dépensés précédemment pour l'acquisition de la trientine par l'entremise du Programme d'accès spécial; ainsi, l'impact budgétaire réel du remboursement de la trientine est vraisemblablement inférieur aux estimations.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du CCEM

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 : Le 15 décembre 2021

Absences : Un membre est absent.

Conflits d'intérêts : Aucun.