Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

MAR-TRIENTINE[MC]

Maladie de Wilson

Avis transmis au ministre en novembre 2021

Marque de commerce : Mar-Trientine
Dénomination commune : Trientine (chlorhydrate de)
Fabricant : Marcan
Forme : Capsule
Teneur : 250 mg

Inscription – Avec conditions

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Mar-Trientine[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine, si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions

- Médicament d'exception;
- Atténuation du fardeau économique.

Indication reconnue pour le paiement

- pour le traitement des personnes atteintes de la maladie de Wilson, lorsque la pénicillamine est contre-indiquée ou non tolérée.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le chlorhydrate de trientine (trientine) est un agent chélateur du cuivre qui aide à l'élimination du cuivre de l'organisme en formant un complexe stable qui est facilement excrété par les reins. La trientine peut également chélater le cuivre dans le tractus intestinal et, par conséquent, inhiber son absorption (Marcan). La trientine, administrée par voie orale, est indiquée « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ». Mentionnons que la trientine est commercialisée depuis de nombreuses années dans différents pays. Dans ce contexte, Santé Canada a autorisé sa commercialisation selon la Ligne directrice – Présentations de drogue fondées sur les données de tierces parties (Source documentaire et expérience de commercialisation).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Mar-Trientine[MC] par l'INESSS. À noter que Waymade-Trientine[MC] est présentement évalué par l'INESSS pour la même indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare du gène *ATP7B* qui entraîne une surcharge en cuivre. L'estimation de la prévalence globale de la maladie de Wilson (MW) est de 1 personne sur 30 000, ce qui équivaut à 30 cas par million de personnes à la fréquence de porteurs d'une copie anormale du gène *ATP7B* de 1 personne sur 90 (Roberts 2018, Czlonkowska 2018). La prévalence exacte au Canada n'est pas connue. Notons que la pénétrance des mutations associées à la MW semble incomplète et variable (Roberts, Schilsky février 2021). Par ailleurs, la probabilité qu'un membre de la fratrie d'un patient atteint de la MW exprime les mutations responsables de la maladie est d'environ 25 % (Ferenci 2005).

Le gène *ATP7B* code pour une protéine qui transporte le cuivre (Poujois 2018). Le dysfonctionnement de ce gène entraîne une défectuosité de l'excrétion biliaire du cuivre avec une accumulation dans plusieurs organes, notamment le foie, le cerveau et la cornée. Les manifestations cliniques de la MW sont principalement hépatiques, neurologiques et psychiatriques, et de nombreux patients vont présenter une combinaison de ces atteintes. La majorité des patients sont diagnostiqués entre 5 et 35 ans (âge moyen de 13 ans), bien que ce trouble ait déjà été diagnostiqué chez des patients plus jeunes et des octogénaires (Schilsky mai 2021).

En l'absence de traitement, la MW est mortelle. Le pronostic dépend de la sévérité des atteintes hépatiques et neurologiques. L'évolution de la maladie est généralement progressive, mais des détériorations soudaines peuvent également survenir. La majorité des patients vont décéder de complications hépatiques, alors que les autres vont décéder des complications liées à la progression des atteintes neurologiques (Schilsky mai 2021).

Le traitement de la MW se divise en deux phases; la phase initiale, qui vise à rétablir l'équilibre en réduisant le cuivre, et la phase de maintien, qui a pour but d'éviter une accumulation future. Dans tous les cas, les patients doivent éviter de consommer des aliments à haute teneur en cuivre et ils doivent prendre un traitement à vie.

Chez les patients symptomatiques, le traitement consiste à utiliser un chélateur du cuivre, soit la pénicillamine ou la trientine. La pénicillamine (Cuprimine[MC]) est approuvée au Canada pour le traitement de la MW depuis 1964. Elle est inscrite sur les listes des médicaments au Québec. En ce qui concerne la trientine, elle a été autorisée par le Programme d'Accès spécial de Santé Canada (PAS) pendant plusieurs années, et ce, jusqu'à son homologation en 2020. Environ 40 utilisateurs de trientine au Canada se la procuraient dans le cadre du PAS, selon une estimation sur la période de 2013 à 2014 (Roberts 2015). Notons que le médicament novateur Syprine[MC] n'a jamais obtenu d'autorisation de commercialisation au Canada. Néanmoins, la trientine a été approuvée dans d'autres pays (États-Unis, Royaume-Uni) depuis 1985 pour le traitement de la MW. Pendant la phase de traitement initiale, les patients reçoivent généralement un chélateur à dose élevée sur une période variant de six mois à cinq

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

ans. Par la suite, le chélateur est généralement poursuivi pendant la phase de maintien, à une dose plus faible.

Chez les patients asymptomatiques, un supplément de zinc peut aussi être une alternative aux chélateurs du cuivre. Notons que plusieurs formes de sels de suppléments de zinc par voie orale, en vente libre au Québec, inhibent l'absorption intestinale du cuivre.

Pour ce qui est des patients qui reçoivent et adhèrent au traitement de la MW, dont les chélateurs du cuivre, le pronostic est excellent, même chez certains patients qui ont déjà une maladie hépatique avancée. Chez ceux sans maladie hépatique avancée, l'espérance de vie est proche de celle d'une personne non atteinte de la MW, bien que le traitement puisse entraîner une aggravation des symptômes neurologiques chez une fraction des patients, le plus souvent au début du traitement (Schilsky mai 2021).

Besoin de santé

La pénicillamine, lorsqu'elle est bien utilisée, est très efficace pour le traitement de la MW. Malheureusement, environ 30 % des patients ne tolèrent pas ce chélateur en raison de la survenue d'effets indésirables graves, notamment de réactions d'hypersensibilité, de dyscrasies sanguines, de néphrite et de lupus érythémateux. Actuellement, il n'y a pas d'alternative de traitement pour les personnes atteintes de la MW qui présentent des symptômes de la maladie et qui sont intolérantes à la pénicillamine. Pour cette maladie génétique rare, mortelle et à prédominance pédiatrique, il y a un grand besoin de santé non comblé de traitements qui offriraient une efficacité au moins comparable à celle de la pénicillamine, mais avec un profil d'innocuité plus favorable.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de Weiss (2013) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, les affiches de l'étude UNV-TRI-002 (Weiss 2018, Weiss 2019, HAS 2020) et la revue systématique d'Appenzeller-Herzog (2019) ont également été considérées.

<u>Étude de Weiss (2013)</u>

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la pénicillamine et de la trientine. Elle a été réalisée sur 405 patients ayant eu un diagnostic de la MW. Parmi ceux-ci, 380 patients étaient suivis dans des centres de soins tertiaires en Europe centrale. De plus, 25 patients supplémentaires du registre de patients EUROWILSON ont été inclus dans cette analyse rétrospective. Les patients ont été classés en fonction du statut de la maladie au moment du diagnostic, soit asymptomatique, présentant une atteinte hépatique, présentant une atteinte neurologique ou présentant des symptômes hépatiques et neurologiques combinés. Le diagnostic était confirmé avec le score de Leipzig. Ce score tient compte de la présence et de la sévérité de certains signes et symptômes de la MW. Un score plus élevé est associé à des probabilités plus élevées que la personne soit atteinte d'une MW. Les patients qui présentaient un score de Leipzig inférieur à quatre ont été exclus. Le choix de l'agent chélateur a été laissé à la discrétion du personnel médical traitant. Aucune restriction quant à la posologie de la pénicillamine et de la trientine n'a été spécifiée et les posologies utilisées n'ont pas été rapportées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Aux fins de l'analyse de l'étude, deux schémas thérapeutiques chez les patients ont été identifiés pour cette analyse rétrospective : la pénicillamine en monothérapie ou la trientine en monothérapie. Considérant les changements fréquents de thérapie entre les deux chélateurs du cuivre, 471 blocs de traitements en première ou deuxième intention avec un chélateur du cuivre en monothérapie ont été analysés chez les 405 patients inclus dans l'étude (326 blocs pour la pénicillamine et 141 blocs pour la trientine). Notons que pour être analysés, les résultats devaient porter sur une période de suivi d'au moins six mois consécutifs, pendant laquelle le patient ne devait pas recevoir de supplément de zinc. Les paramètres d'évaluation principaux sont l'évolution des symptômes hépatiques, l'évolution des symptômes neurologiques et les effets indésirables liés à l'abandon du traitement. Notons que les résultats concernant l'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques ont été stratifiés en fonction de l'utilisation du médicament en première ou en deuxième intention, la deuxième intention signifiant ici que le patient a cessé le premier traitement utilisé afin de recevoir une alternative, notamment en raison d'une intolérance et sans nécessairement qu'un échec thérapeutique soit en cause. L'évaluation des atteintes hépatiques est basée sur les symptômes cliniques, l'évolution des enzymes hépatiques et autres tests de la fonction hépatique, selon le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. L'évaluation des atteintes neurologiques est basée sur le jugement des investigateurs sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. Les résultats hépatiques et neurologiques ont été classés comme inchangés, revenus à la normale, améliorés sans être devenus normaux, détériorés ou asymptomatiques, sur la période évaluée. Les résultats hépatiques et neurologiques ont été évalués à partir des dossiers des patients à 6, 12, 24, 36 mois, et jusqu'à un maximum de 48 mois, après le début de chaque bloc de traitement. L'efficacité a été déterminée lors de la dernière évaluation de suivi d'une période de 6 à 48 mois. Le suivi médian pour les effets indésirables liés à un abandon de traitement est de 13,3 ans. Les principaux résultats pour les patients qui recevaient le traitement en deuxième intention afin d'être en adéquation avec l'indication de Santé Canada sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Principaux résultats d'efficacité de la publication de Weiss (2013)

ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 103)**	**Pénicillamine (n =31)**	**Différence Valeur p[b]**
Amélioration des symptômes hépatiques[c]	31 (30,1 %)	12 (38,7 %)	-8,6 % 0,386
Aggravation des symptômes hépatiques[c]	4 (3,9 %)	0 (0,0 %)	3,9 % 0,573
Amélioration des symptômes neurologiques[d]	26 (25,2 %)	3 (9,7 %)	15,5 % 0,082
Aggravation des symptômes neurologiques[d]	8 (7,8 %)	1 (3,4 %)	4,4 % 0,684
ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS SYMPTOMATIQUES POUR L'ÉTAT HÉPATIQUE EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 45)**	**Pénicillamine (n =16)**	**Valeur p[a]**
Amélioration des symptômes hépatiques[c]	31 (68,9 %)	12 (75 %)	-6,1 % 0,757
Stabilisation des symptômes hépatiques[c]	10 (22,2 %)	4 (25 5 %)	-3,3 % nd
Aggravation des symptômes hépatiques[c]	4 (8,9 %)	0 (0,0 %)	8,9 % 0,565
ANALYSE SUR LE SOUS-GROUPE DE PATIENTS SYMPTOMATIQUES POUR L'ÉTAT NEUROLOGIQUE EN DEUXIÈME INTENTION DE TRAITEMENT[a]			
Paramètre d'efficacité	**Trientine (n = 51)**	**Pénicillamine (n =13)**	**Valeur p[a]**
Amélioration des symptômes neurologiques[d]	26 (51,0 %)	3 (23,1 %)	27,9 % 0,082
Stabilisation des symptômes neurologiques[d]	17 (33,3 %)	9 (69,2 %)	-35,9 % nd
Aggravation des symptômes neurologiques[d]	8 (15,7 %)	1 (7,3 %)	8,4 % 0,672

nd : non disponible.

a La deuxième intention signifiant ici que le patient a cessé le premier traitement utilisé afin de recevoir une alternative, notamment en raison d'une intolérance, sans nécessairement impliquer l'échec du traitement en première intention.

b La valeur de p est établie selon un test de Fisher bilatéral, avec un seuil de signification fixé à 0,05.

c L'évaluation des atteintes hépatiques est basée sur les symptômes cliniques, l'évolution des enzymes hépatiques et autres tests de la fonction hépatique, selon le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. Un patient qui présentait une anomalie à l'une des trois composantes mentionnées était considéré comme symptomatique. L'investigateur classait les patients selon les cinq statuts cliniques suivants : inchangé, amélioration sans atteindre la normale, amélioration jusqu'à la normale, asymptomatique pendant la durée du traitement ou aggravation. Les analyses sont effectuées selon la dernière observation disponible après 6, 12 ,24,36 ou 48 mois de suivi.

d L'évaluation des atteintes neurologiques est basée sur le jugement des investigateurs, sans spécification sur les objectifs thérapeutiques. L'investigateur classait les patients selon les cinq statuts cliniques suivants : inchangé, amélioration sans atteindre la normale, amélioration jusqu'à la normale, asymptomatique pendant la durée du traitement ou aggravation. Les analyses sont effectuées selon la dernière observation disponible après 6, 12 ,24,36 ou 48 mois de suivi.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les éléments clés relevés lors de l'analyse de la validité interne de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible qualité méthodologique. Notons qu'il s'agit d'un devis rétrospectif non contrôlé.
- Les risques de biais de sélection, de détection, de performance et d'attrition sont considérés comme importants. En effet, il n'y a pas d'insu, et il n'y avait aucun critère systématique pour déterminer si le patient allait recevoir la pénicillamine ou la trientine. De plus, la posologie des médicaments n'est pas rapportée, tant pour la phase initiale que pour celle de maintien.
- Aucune correction n'a été faite pour les facteurs confondants, notamment le respect de la diète pauvre en cuivre.
- L'étude inclut un nombre adéquat de sujets, surtout en considérant qu'il s'agit d'une maladie rare.
- Les groupes ne sont pas équilibrés; notamment, le groupe recevant la pénicillamine est surreprésenté (n = 326 contre n = 141). Une proportion beaucoup plus importante de patients du groupe recevant la trientine la recevait en deuxième intention de traitement, soit 73 % (n = 103/141 patients) comparativement à 9,5 % (n = 31/326 patients) du groupe recevant la pénicillamine. Ainsi, ce déséquilibre laisse suspecter que les patients qui reçoivent la trientine pourraient présenter une atteinte plus sévère de la maladie. Par ailleurs, cette étude n'était pas conçue et n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence spécifiquement en deuxième intention de traitement.
- Cette étude inclut des patients dont le diagnostic de MW a été établi entre 1956 et 2010 (Appenzeller 2019). Notons que les pratiques et lignes directrices ont beaucoup évolué durant cette période.
- Les objectifs thérapeutiques spécifiques pour juger de l'efficacité n'ont pas été mentionnés et il n'y a aucun outil standardisé pour guider l'évaluation des atteintes neurologiques.

En ce qui concerne la validité externe, les éléments suivants ont été soulevés :

- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci étaient majoritairement des femmes (60,6 %), 207 (51,1 %) présentaient des symptômes hépatiques uniquement, 92 (22,7 %) présentaient des symptômes neurologiques uniquement, 52 (12,8 %) présentaient à la fois des symptômes hépatiques et neurologiques, et 54 (13,3 %) étaient asymptomatiques. Au moment du diagnostic, 21 patients (5,2 %) présentaient une insuffisance hépatique avec une évolution de la maladie fulminante, environ 55 % des patients chez qui l'information était disponible présentaient des anneaux de Kayser–Fleischer, et environ 30 % une cirrhose. Par ailleurs, 64 patients (15,8 %) ont été diagnostiqués par dépistage familial.
- La population étudiée est somme toute représentative de celle traitée au Québec. Il n'y a pas de raison de croire que les soins pour la MW diffèrent grandement entre le Canada, l'Allemagne et l'Autriche.
- En ce qui a trait au traitement comparateur, le choix de la pénicillamine n'est pas le plus pertinent, puisqu'au Canada la trientine est homologuée seulement lorsque la pénicillamine est non tolérée. Par conséquent, c'est une comparaison de la trientine par rapport à un placebo avec les meilleurs soins de soutien en deuxième intention de traitement qui aurait été la plus adéquate. Notons que pour des raisons éthiques, une telle comparaison n'est pas envisageable considérant l'issue fatale de la maladie en l'absence de traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Après un suivi de 6 à 48 mois, les résultats d'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques suggèrent une absence de différence entre l'efficacité de la trientine et celle de la pénicillamine. En effet, chez les patients présentant une maladie hépatique symptomatique, 69 % de ceux ayant reçu la trientine comme traitement de deuxième intention, en raison d'une intolérance ou d'une réponse inadéquate au traitement de première intention, ont montré une amélioration hépatique sous l'effet de la trientine, comparativement aux atteintes de la MW observées durant la période de traitement de première intention, alors que 51 % des patients présentant une maladie neurologique symptomatique au début de l'étude ont montré une amélioration de ces symptômes sous l'effet de la trientine lorsqu'elle était utilisée comme traitement de deuxième intention. Par ailleurs, aucune aggravation de l'état hépatique n'a été observée chez les patients qui ne présentaient initialement aucun symptôme hépatique. Également, aucune aggravation de l'état neurologique n'a été observée chez les patients qui ne présentaient initialement aucun symptôme neurologique.

Étude UNV-TRI-002 (Weiss 2018, Weiss 2019 et HAS)

Il s'agit d'une étude multicentrique, ouverte et non contrôlée qui a pour but d'évaluer de manière non comparative l'efficacité et le profil de tolérance de la trientine chez les patients intolérants à la pénicillamine. La première partie rétrospective a été réalisée sur 77 patients atteints de la MW présentant un score de Ferenci supérieur à 3. Ce score tient compte de la présence et de la sévérité de certains signes et symptômes de la MW. Un score plus élevé est associé à des probabilités plus élevées que la personne soit atteinte d'une MW. Les patients devaient avoir reçu du dichlorhydrate de trientine (Cufence[MC]), un sel de trientine différent de Mar-Trientine[MC], pendant une période d'au moins six mois. Cinquante-et-un patients ayant terminé la première partie rétrospective ont poursuivi avec la deuxième partie prospective de l'étude, d'une durée de 12 mois. Les résultats de l'évolution des symptômes hépatiques et neurologiques ont été classés comme inchangés, revenus à la normale, améliorés, mais pas encore devenus normaux, détériorés ou asymptomatiques, sur la période évaluée. Après une durée médiane de traitement de 56,7 mois pour la partie rétrospective, plusieurs patients (49,4 %) semblaient présenter une amélioration ou une normalisation des symptômes hépatiques et certains (14,3 %) semblaient présenter une amélioration ou une normalisation des symptômes neurologiques. Par ailleurs, seulement 5,2 % et 2,6 % des patients semblaient présenter une aggravation des symptômes hépatiques et neurologiques, respectivement. Pour la deuxième partie prospective de l'étude, après un suivi additionnel de 12 mois, seuls 2 % des patients semblaient présenter une aggravation des symptômes hépatiques, tout comme pour les symptômes neurologiques. Notons qu'il n'est pas attendu que la différence de sel de trientine utilisé dans l'étude UNV-TRI-002 influence la portée de ces résultats.

Revue systématique

En appui aux données précédentes, la revue systématique d'Appenzeller-Herzog a été considérée. Les investigateurs de cette revue systématique, qui semble inclure la majorité des études pertinentes disponibles sur la MW, n'ont trouvé aucune différence d'efficacité entre la trientine et la pénicillamine. Cela appuie l'ensemble des données évaluées, qui, globalement, montrent l'utilité de la trientine dans le traitement des patients atteints de la MW comme thérapie de deuxième intention chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Innocuité

En ce qui a trait à l'innocuité, la publication de Weiss (2013) montre un taux statistiquement plus important d'aggravation des symptômes neurologiques pour le traitement en première intention des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

patients qui présentaient initialement de tels symptômes, avec 4 patients (20 %) et 6 patients (5,3 %) respectivement pour la trientine et la pénicillamine. De façon plus générale, sur une période de suivi médian de plus de 13 ans, 28,8 % des patients ont cessé la pénicillamine en raison d'effets indésirables, comparativement à 7,1 % pour la trientine. Notons que ces résultats ne sont pas stratifiés selon l'intention de traitement. De plus, les résultats de l'étude de UNV-TRI-002 montrent que, lors de la dernière observation individuelle disponible, le traitement par la trientine se poursuivait chez 65 patients (84,4 %). Par ailleurs, les résultats de la revue systématique d'Appenzeller-Herzog semblent montrer un risque plus faible d'effets indésirables avec la trientine qu'avec la pénicillamine. Somme toute, le profil d'innocuité de la trientine semble favorable comparativement à celle de la pénicillamine.

Perspective du patient

Au cours l'évaluation de la trientine, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou d'association de patients.

Perspective du clinicien

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Ils estiment que le nombre de patients traités actuellement pour la MW au Québec est bien en deçà de la prévalence globale attendue. Ainsi, il est plausible de croire qu'il y a au Québec des personnes qui sont atteintes de la MW et qui ne sont pas diagnostiquées. Notons que les patients asymptomatiques ou avec un phénotype plus léger sont probablement sous-diagnostiqués, ce qui pourrait expliquer cet écart.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens par rapport à la prise en charge de la MW sont les suivants :

- Lorsqu'une MW est suspectée, le patient est dirigé vers un médecin spécialiste dans un centre tertiaire possédant l'expertise pour cette maladie, afin d'établir le diagnostic, de prescrire les traitements et d'assurer le suivi de la thérapie. Ainsi, advenant l'inscription de la trientine, il est attendu que les prescriptions du médicament seront faites par un très petit nombre de médecins expérimentés.
- La MW est le plus souvent diagnostiquée avant l'âge adulte et nécessite un traitement à vie; les patients traités peuvent envisager une espérance de vie similaire à celle de la population générale. Ainsi, les patients doivent prendre et tolérer leur traitement durant une période ininterrompue de 50 à 60 ans, voire plus. Par conséquent, les options de traitements doivent offrir un profil d'effets indésirables acceptable qui permet aussi une bonne adhésion au traitement à très long terme.
- Les atteintes neurologiques de la MW, contrairement à certaines atteintes hépatiques, semblent moins réversibles. Cela semble être davantage le cas lorsque les atteintes sont présentes depuis longtemps. Cependant, l'apparition ou l'aggravation des symptômes neurologiques associée à l'introduction d'un chélateur du cuivre serait le plus souvent transitoire. Notons que l'utilisation d'un chélateur du cuivre, peu importe lequel, serait associée à un risque d'apparition ou d'aggravation des atteintes neurologiques chez les patients atteints de la MW. Cette apparition ou aggravation des atteintes neurologiques ferait foi d'une accumulation de cuivre très importante et exigerait une optimisation rapide du traitement afin de réduire la surcharge en cuivre. Par ailleurs, advenant ce cas de figure, il est possible de réduire la dose de chélateur du cuivre de façon

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

temporaire ou d'ajouter du zinc en combinaison avec le chélateur du cuivre afin d'atténuer les symptômes.

- Les cliniciens consultés sont d'avis que les conséquences d'une MW non adéquatement traitée pourraient être importantes. En effet, ils citent des cas de patients avec des atteintes neurologiques irréversibles qui altèrent grandement la qualité de vie. Par exemple, certains patients se retrouvent notamment institutionnalisés, avec des dystonies importantes, de l'hypersialorrhée, des atteintes psychiatriques, sont immobilisés au lit ou en perte d'autonomie, ce qui peut imposer un fardeau important pour le patient, leur famille et la société. Notons que, malgré la gravité des symptômes, il est possible que ces patients survivent très longtemps à leur maladie.
- Il n'y a aucune donnée étayant la combinaison d'un chélateur du cuivre avec un supplément de zinc. Néanmoins, les cliniciens consultés mentionnent envisager parfois cette combinaison dans certaines situations particulières, notamment chez un patient présentant une accumulation importante de cuivre malgré l'utilisation d'un chélateur du cuivre et chez un patient présentant une apparition ou une aggravation des atteintes neurologiques à l'introduction d'un chélateur du cuivre.

Les principaux éléments mentionnés par les cliniciens par rapport à la place potentielle de la trientine pour le traitement de la MW sont :

- L'utilisation de la pénicillamine est associée à plusieurs effets indésirables. Par ailleurs, certains effets indésirables sont très aigus et d'une intensité importante. Par conséquent, plus de visites et de tests sont prévus chez les patients qui reçoivent la pénicillamine, surtout durant les premières années de traitement. Notons que les intolérances à la pénicillamine surviennent le plus souvent dans la première année de traitement.
- La trientine serait un médicament relativement facile à tolérer, selon l'expérience du clinicien. En effet, les effets indésirables seraient davantage rapportés par des résultats anormaux de test de laboratoire que par des plaintes de patients. Ainsi, advenant l'inscription de la trientine sans restriction, ils jugent que certains médecins seraient tentés de prioriser son utilisation par rapport à la pénicillamine en raison d'un profil d'effets indésirables qui semble plus favorable.
- La trientine est utilisée au Québec pour le traitement de la MW depuis plusieurs années. En effet, les patients, avec leur médecin, se procuraient la trientine dans le cadre du PAS jusqu'à l'homologation de la trientine en 2020. Depuis sa commercialisation au Canada, et dans l'attente des recommandations de l'INESSS, la trientine serait actuellement fournie gratuitement aux patients par certains établissements de santé, à l'aide de budgets spéciaux. Notons que la situation actuelle présente un risque d'inégalité d'accès au traitement qui pourrait varier selon les régions du Québec, particulièrement les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires.
- Notons qu'il ne semble y avoir aucune raison de prioriser la trientine par rapport à la pénicillamine par souci d'efficacité.

Principaux constats et incertitudes – Valeur thérapeutique

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur la valeur thérapeutique :

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Contexte

- La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare, majoritairement diagnostiquée dans l'enfance. L'estimation de la prévalence globale de la MW est de 1 personne sur 30 000. La prévalence exacte pour le Québec n'est pas connue, mais la MW semble sous-diagnostiquée au Québec par rapport aux données épidémiologiques.
- En l'absence de traitement, la MW est mortelle. En effet, il ne peut y avoir que deux issues, soit la mort prématurée ou une greffe hépatique avec les complications qui en découle.
- Pour les patients atteints de la MW qui présentent des symptômes (hépatiques ou neurologiques), le standard de traitement est un chélateur du cuivre. La pénicillamine (Cuprimine[MC]), chélateur qui augmente l'élimination urinaire du cuivre, est inscrite sur les listes des médicaments au Québec. Ce traitement est approuvé au Canada pour le traitement de la MW depuis 1964. Notons qu'avec la disponibilité d'un traitement efficace depuis 1964, les données de cohorte historique sur l'évolution naturelle de la MW en l'absence de traitement sont rares.
- Un supplément de zinc peut être utilisé dans le traitement de la MW, mais son utilisation est généralement réservée au traitement des patients asymptomatiques, présymptomatiques ou qui ne présentent plus de symptômes actifs de la maladie, et parfois en combinaison de traitement avec un chélateur du cuivre dans certaines circonstances exceptionnelles.
- La trientine a été autorisée par le PAS pendant plusieurs années au Canada pour traiter la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine. Depuis son homologation, celle-ci est remboursée par certains établissements de santé afin d'assurer la continuité des soins. Notons que le médicament novateur Syprine[MC] n'a jamais obtenu d'autorisation de commercialisation au Canada. Néanmoins, la trientine a été approuvée dans d'autres pays (États-Unis, Royaume-Uni) depuis 1985 pour le traitement de la MW.
- L'indication reconnue de la trientine par Santé Canada est « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ».

Besoin de santé

- La pénicillamine, lorsqu'elle est bien utilisée, est très efficace. Malheureusement, environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves.
- Selon les cliniciens consultés, l'adhésion au traitement par chélateur, pourtant essentiel à la survie des patients, présente des difficultés. Par conséquent, une alternative de traitement qui serait mieux toléré représenterait un bénéfice clinique important.

Bénéfices cliniques

- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de faible qualité méthodologique (Weiss 2013, Weiss 2019, Appenzeller-Herzog).
- Il n'existe aucune étude à répartition aléatoire et contrôlée qui évalue l'efficacité et l'innocuité de la trientine.
- Les seules données comparatives disponibles sont celles de la publication de Weiss (2013), qui est une étude à devis rétrospectif comparant la trientine à la pénicillamine. Notons que la pénicillamine n'est pas le comparateur le plus pertinent considérant l'indication reconnue par Santé Canada. Par ailleurs, il ne serait pas éthique de comparer la trientine à un placebo, qui serait le comparateur le plus pertinent en l'absence d'alternative, considérant l'issue fatale de la maladie en l'absence de traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Les résultats des études semblent montrer un maintien de l'efficacité à la suite du passage de la pénicillamine vers la trientine.
- L'étude de Weiss (2013) semble montrer un signal d'apparition ou d'aggravation des atteintes neurologiques sous l'effet de la trientine, comparativement à la pénicillamine. Notons toutefois que cette augmentation est statistiquement significative uniquement en première intention de traitement, ce qui est exclu de l'indication reconnue. Par ailleurs, selon les cliniciens, l'apparition ou l'aggravation des atteintes neurologiques à la suite de l'introduction d'un chélateur du cuivre serait généralement transitoire et réversible, comparativement aux atteintes neurologiques de longue date, qui sont plus souvent irréversibles.
- L'étude de Weiss (2013) et la revue systématique d'Appenzeller-Herzog semblent montrer un profil d'innocuité plus favorable pour la trientine comparativement à la pénicillamine, ce qui a été confirmé par les cliniciens consultés. Notons également que l'utilisation à l'international et dans le cadre du PAS depuis plusieurs années ne semble pas avoir révélé de signal d'innocuité majeur lié à l'utilisation de la trientine.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont majoritairement d'avis que la valeur thérapeutique de la Mar-Trientine[MC] est reconnue pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Motifs de la position majoritaire

- Une étude de faible qualité méthodologique ne semble pas montrer de différence d'efficacité entre la trientine et la pénicillamine.
- La trientine est utilisée par les cliniciens depuis plusieurs années au Canada pour le traitement de la MW. Le recul qu'offre l'expérience clinique contrebalance, en partie du moins, la faible robustesse des données cliniques.
- Les membres sont sensibles au fait que l'évaluation de la trientine repose sur des données de tierces parties et sur l'expérience de sa commercialisation ailleurs dans le monde.
- Globalement, la trientine est bien tolérée et semble présenter un profil d'innocuité favorable comparativement à la pénicillamine.
- La population ciblée est une population vulnérable sur laquelle peu d'études cliniques robustes sont effectuées. La trientine est indiquée exclusivement pour les personnes atteintes de la MW intolérantes à la pénicillamine. L'ampleur du besoin de santé est importante chez ces patients, d'autant plus qu'il n'existe actuellement pas d'autre alternative de traitement. En ce sens, l'inscription de la trientine permettrait de combler ce besoin.

Motifs de la position minoritaire

- Les données proviennent d'une étude de faible qualité méthodologique. L'incertitude sur les résultats ne permet pas de démontrer l'efficacité de la trientine sur la MW. Le contexte d'évaluation sur des données de tierces parties et de l'expérience de commercialisation, et le recul qu'offre l'expérience clinique ne contrebalancent pas la faible robustesse des données cliniques.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- La trientine semble associée à un risque d'aggravation des symptômes neurologiques chez les patients qui présentent déjà ces symptômes.

JUSTESSE DU PRIX

Le prix de vente garanti d'une capsule de 250 mg de Mar-Trientine[MC] est de 20,00 $. Son coût d'acquisition mensuel, selon une posologie quotidienne de 750 à 2 000 mg, varie de 1 825 à 4 867 $, respectivement. En considérant que la dose moyenne quotidienne, selon les experts consultés, est de 1 000 mg, son coût mensuel s'élève à 2 433 $.

RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

L'analyse soumise par le fabricant a entre autres pour objectif d'estimer le ratio coût-utilité incrémental (RCUI) du zinc suivi de Mar-Trientine[MC] comparativement au zinc suivi d'aucun traitement, pour le traitement de la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine. Cette analyse se concentre sur les atteintes hépatiques de la MW traduites par quatre états de santé distincts, soit la stabilité de la maladie, l'aggravation des symptômes hépatiques, l'état postgreffe de foie ainsi que le décès. À partir des données d'efficacité de Weiss (2013) pour le zinc suivi de la trientine et de Weiss (2011) pour le zinc suivi d'aucun traitement, le fabricant intègre dans son modèle pharmacoéconomique les probabilités de transition des patients entre ces différents états de santé.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse n'est pas adéquate. En effet, plusieurs limites importantes ont été relevées, les principales étant présentées ci-dessous.

- Séquence de traitement : Selon la documentation scientifique et les experts consultés par l'INESSS, le zinc et la trientine ne seraient pas utilisés pour la même population. En effet, un supplément de zinc peut être utilisé dans le traitement de la MW, mais son utilisation est généralement réservée au traitement des patients asymptomatiques**,** tandis que la trientine est utilisée majoritairement chez des patients symptomatiques qui présentent une intolérance à la pénicillamine. Chez ces patients, il s'agit d'ailleurs de la seule option de traitement. Ainsi, la séquence de traitements modélisée par le fabricant, soit l'utilisation de la trientine à la suite d'un traitement au zinc, n'est pas adéquate; elle devrait plutôt être comparée à l'absence de traitement chez ces patients. Toutefois, considérant que les patients atteints de la MW intolérants à la pénicillamine sont traités par la trientine depuis plusieurs décennies, aucune donnée de cohorte historique réalisée chez de tels patients n'est disponible pour documenter l'histoire naturelle de la maladie en l'absence de traitement.
- Intrants cliniques : L'INESSS émet d'importantes réserves quant à la robustesse des données cliniques retenues dans le modèle, ces dernières reposant notamment sur des données rétrospectives de faible qualité méthodologique qui comportent des risques de biais importants.
- Structure du modèle : La représentation de la maladie dans le modèle est incomplète, puisque les conséquences à long terme des atteintes neurologiques n'y sont pas intégrées; seuls les symptômes hépatiques de la MW sont modélisés, ce qui représente une limite.

En somme, l'INESSS n'est pas en mesure de retenir le modèle du fabricant et ne peut évaluer l'efficience de la trientine, puisqu'il lui est impossible de déterminer si son coût de traitement est justifié par les bénéfices de santé incrémentaux observés en pratique clinique chez les patients intolérants à la pénicillamine.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Notons, à titre informatif, qu'avant l'octroi d'un avis de conformité pour la trientine par Santé Canada, les patients avaient accès, dans le cadre du PAS, à une formulation de ce produit, remboursée par les établissements de santé. Selon l'INESSS, cette formulation pourrait représenter un comparateur à considérer, puisque Mar-Trientine[MC] viendrait dans les faits la remplacer en pratique clinique. Pour cette raison, et à titre indicatif seulement, une analyse de minimisation des coûts est réalisée afin de mettre en parallèle les données économiques de Mar-Trientine[MC] comparativement à la formulation de la trientine qui était jusqu'à récemment disponible dans le cadre du PAS et remboursée chez certains patients.

Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Mar-Trientine[MC] à la trientine disponible jusqu'à récemment dans le cadre du PAS et remboursée pour le traitement de la maladie de Wilson chez les patients intolérants à la pénicillamine (INESSS)

Médicament	Mar-Trientine[MC]	Trientine[a]
SCÉNARIO DE BASE		
Coût moyen mensuel	2 491 $[b]	[redacted] $

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada.

a Le prix de vente de la formulation de la trientine autorisée par le Programme d'accès spécial de Santé Canada est de [redacted] $ par capsule. Ce prix correspond à celui payé en 2021 par le [redacted].

b Les estimations incluent les coûts d'acquisition du médicament ainsi que ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Il en ressort que, mensuellement, le traitement d'un patient par Mar-Trientine[MC] plutôt qu'avec la formulation de la trientine précédemment remboursée constitue une option [redacted] ([redacted] $). Toutefois, il est important de noter que les patients n'ont plus accès actuellement à cette précédente formulation de trientine depuis l'octroi d'un avis de conformité par Santé Canada. De plus, l'INESSS n'ayant jamais procédé à l'évaluation de cette formulation, il ne peut évaluer son efficience au prix présenté dans l'analyse de minimisation des coûts.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES

Il y a actuellement un risque d'inégalité d'accès à la trientine qui pourrait varier entre les régions du Québec selon les décisions locales, particulièrement pour les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins. De plus, ce mode de distribution nécessite que les patients se procurent leur médicament directement à l'établissement de santé qui accepte de la rembourser. Il est possible qu'ils doivent également se rendre dans une pharmacie communautaire pour se procurer le reste de leurs médicaments, le cas échéant. Par ailleurs, il y a un risque de mésentente sur l'établissement qui doit payer le traitement, soit l'établissement le plus près du domicile du patient, celui référent pour la consultation ou celui dans lequel le diagnostic a été posé et le traitement instauré.

Certains patients atteints de la MW vont nécessiter une greffe hépatique urgente pour leur survie. Il est à noter que cette procédure est associée à un risque chirurgical important, nécessite la prise à vie d'immunosuppresseurs et est tributaire de la disponibilité des organes qui sont rares.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse est soumise par le fabricant visant à évaluer l'incidence budgétaire de l'inscription sur les listes de Mar-Trientine[MC] pour le traitement de la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine. Elle repose notamment sur des données d'utilisation de la trientine dans le cadre du PAS de Santé Canada, des écrits scientifiques, ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	**Valeurs** (valeurs alternatives)	
	Fabricant	**INESSS**
POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT		
Nombre de patients recevant la trientine au Québec, autorisée par le PAS	[redacted]	s. o.
Croissance annuelle du nombre de patients recevant la trientine	[redacted] %	s. o.
Proportions de patients âgés de < 65 ans ≥ 65 ans	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Taux de couverture du régime public d'assurance médicaments < 65 ans ≥ 65 ans	 [redacted] % [redacted] %	s. o.
Nombre de personnes atteintes de la maladie de Wilson et recevant de la pénicillamine (sur 3 ans)	s. o.	26, 27 et 27 (19, 19, 19 et 34, 35, 35)
Proportion de patients intolérants à la pénicillamine	s. o.	30 % (50 %)
Nombre annuel de personnes admissibles au traitement (sur 3 ans)	[redacted], [redacted] et [redacted]	8, 8 et 8
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Parts de marché de Mar-Trientine[MC] (sur 3 ans)	100 %	100 %
Provenance de ses parts de marché	Aucun traitement	Aucun traitement et trientine[a,b]
COÛT DES TRAITEMENTS ET FACTEURS INFLUENÇANT CE COÛT		
Dose moyenne quotidienne de trientine	1 000 mg	1 000 mg
Coût moyen annuel de traitement par patient avec Mar-Trientine[MC] [c] Trientine[a]	 29 791 $ s. o.	 29 903 $ [redacted] $

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada; s. o. : Sans objet.

a Elle correspond à la formulation de trientine qui était autorisée par le PAS jusqu'à tout récemment et remboursée par les établissements de santé.

b Considérant les difficultés d'accès à la trientine, une hausse de patients est estimée advenant le remboursement de Mar-Trientine[MC]. De plus, il assume que tous les patients qui recevaient auparavant la trientine en établissements de santé le recevront dorénavant par leurs assurances privées ou la RAMQ.

c Ces coûts incluent ceux d'acquisition du médicament, ceux des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

Selon le fabricant, le traitement de [redacted] patients aurait une incidence budgétaire sur trois ans de [redacted] $ pour la RAMQ.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la structure du modèle du fabricant permet de représenter adéquatement l'impact budgétaire attendu à la lumière des hypothèses formulées à l'égard du nombre de patients admissibles au traitement et des parts de marché attendues de la trientine. Néanmoins, il ne peut adhérer à l'ensemble des hypothèses formulées. En effet, bien que la structure du modèle soit adéquate, l'INESSS estime que l'approche du fabricant sous-estime le nombre de patients admissibles à la trientine, puisqu'elle est basée sur les données d'utilisation de la trientine au Canada dans le contexte du PAS de Santé Canada. Selon les experts consultés par l'INESSS, la formulation de la trientine disponible jusqu'à tout récemment dans le cadre du PAS demeurait difficile d'accès pour les patients au Québec et ne permettrait pas d'estimer adéquatement le nombre de personnes qui y recourraient en cas d'inscription. Ainsi, l'INESSS a préféré s'appuyer sur l'utilisation des données médico-administratives auxquelles il a accès et réalisé son propre modèle d'analyse à partir de celles-ci. Il estime donc le nombre de patients admissibles à la trientine en se fondant sur les données portant plus précisément sur l'utilisation de la pénicillamine chez les patients atteints de la MW. Sachant que ce médicament est inscrit dans la section régulière des listes des médicaments et qu'il est indiqué notamment pour l'intoxication au plomb, la cystinurie et la polyarthrite rhumatoïde, les patients ayant reçu de tels diagnostics ont été exclus afin de circonscrire la population admissible à la trientine. Bien que cette approche comporte quelques limites, elle a été jugée somme toute adéquate. Enfin, à cette estimation, il émet l'hypothèse, selon l'avis d'experts consultés, qu'une fraction de ces patients seraient intolérants à la pénicillamine. Considérant la possibilité d'un besoin rehaussé, une valeur alternative est retenue en analyse de sensibilité.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Impacts budgétaires de l'inscription de Mar-Trientine[MC] sur les listes de médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson chez les patients intolérants à la pénicillamine (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT				
RAMQ[a,b]	233 626 $	233 626 $	233 626 $	700 877 $
Nombre de personnes	8	8	8	8[c]
IMPACT NET				
RAMQ[d]	239 220 $	239 220 $	239 220 $	717 661 $
Établissements[b,e]	-388 010 $	-388 010 $	-388 010 $	-1 164 029 $[f]
Total	-148 790 $	-148 790 $	-148 790 $	-446 370 $
Analyses de sensibilité déterministes		Scénario inférieur[g]		-625 784 $
		Scénario supérieur[h]		390 904 $

PAS : Programme d'accès spécial de Santé Canada.

a À des fins de simplification, ces coûts sont présumés entièrement assumés par la RAMQ. Dans les faits, certaines catégories de bénéficiaires en assument une partie par le biais de leur franchise et coassurance, tout comme les établissements de santé, si l'usage du médicament est requis lors d'une hospitalisation.

b Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Ce nombre indique le nombre total de patients distincts qui auront amorcé le traitement sur trois ans.

d Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

e Les estimations sont réalisées en tenant compte du remboursement par les établissements de santé des demandes de trientine autorisées par le PAS chez [redacted] patients annuellement. Il est important de noter qu'advenant le remboursement de Mar-Trientine[MC], ces patients ne la recevront plus par les établissements de santé, mais plutôt par leurs assurances privées ou la RAMQ, ce qui aboutit indirectement à des économies sur le budget des établissements. Également, considérant la difficulté d'accès de la trientine, une hausse de patients est considérée advenant le remboursement.

f Les économies sont réalisées en tenant compte du remplacement complet de la trientine accessible dans le cadre du PAS par Mar-Trientine[MC], lequel sera accessible en milieu communautaire plutôt qu'en établissement de santé.

g Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une réduction de 30 % du nombre de patients atteints de la MW et traités par la pénicillamine (19, 19 et 19 sur 3 ans).

h Les estimations sont réalisées en tenant compte d'une augmentation de 30 % du nombre de patients atteints de la MW et traités par la pénicillamine (34, 35 et 35 sur 3 ans) et d'une augmentation de 20 % de la proportion de patients intolérants à la pénicillamine (50 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts de 717 661 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Mar-Trientine[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle huit patients seraient traités. Par ailleurs, des économies de l'ordre de 1,16 M$ sont attendues sur le budget des établissements de santé dans les trois premières années si l'on considère les frais assumés par ces derniers avec la formulation de la trientine autorisée jusqu'à très récemment par le PAS de Santé Canada. Globalement, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait des économies d'environ 446 370 $ sur trois ans.

PRINCIPAUX CONSTATS ET INCERTITUDES – ENSEMBLE DES ASPECTS PRÉVUS PAR LA LOI

Les constats dégagés et les préoccupations soulevées sont issus de l'analyse des données scientifiques, à la lumière des données contextuelles et expérientielles. Ils servent d'assise à la délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi :

Valeur thérapeutique

- La MW est une maladie génétique autosomique récessive rare qui est souvent diagnostiquée en bas âge. Elle est mortelle sans traitement.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

- Environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves. Il a y un besoin de santé important pour cette population restreinte, puisqu'aucune alternative de traitement n'est disponible.
- L'indication de la trientine reconnue par Santé Canada est « pour le traitement des patients atteints de la maladie de Wilson qui sont intolérants à la pénicillamine ».
- La trientine est utilisée depuis plusieurs années au Canada pour traiter la MW chez les patients intolérants à la pénicillamine, par le biais du PAS.
- L'ensemble des résultats d'efficacité et d'innocuité repose sur des études de faible qualité méthodologique.
- Les résultats des études semblent montrer un maintien de l'efficacité à la suite du passage de la pénicillamine vers la trientine.
- Bien que l'apparition ou l'aggravation des atteintes neurologiques semble plus fréquente avec la trientine qu'avec la pénicillamine, le profil d'innocuité semble globalement plus favorable pour la trientine par rapport à la pénicillamine selon les résultats des études, ce qui est corroboré par les cliniciens consultés.

Effets sur la santé de la population

- L'accès à la trientine est actuellement très difficile au Québec. Il y a un risque d'inégalité d'accès au diagnostic et au traitement qui pourrait varier entre les régions du Québec selon les décisions locales, particulièrement pour les régions éloignées des centres hospitaliers universitaires. Le mécanisme de remboursement sur des budgets spéciaux des établissements ne permet pas d'assurer la continuité ni l'universalité des soins.
- En l'absence de traitement efficace, certains patients vont développer des atteintes neurologiques et hépatiques de la MW. Les atteintes neurologiques peuvent s'avérer irréversibles et altérer grandement la qualité de vie des patients et leurs proches. Des atteintes hépatiques graves peuvent nécessiter une greffe hépatique urgente pour leur survie.

Justesse du prix et rapport entre le coût et l'efficacité

- Le prix de vente garanti d'une capsule de 250 mg de Mar-Trientine[MC] est de 20,00 $. Son coût d'acquisition mensuel, à raison d'une dose moyenne quotidienne de 1 000 mg, est de 2 433 $.
- Considérant les limites structurelles du modèle soumis par le fabricant, de la séquence des traitements considérés qui ne reflète pas la pratique au Québec et l'absence de données de cohorte historique comparant la trientine à l'absence de traitement, l'INESSS ne peut retenir le modèle ni donc évaluer l'efficience de la trientine.
- En considérant que la trientine était autorisée par le PAS de Santé Canada jusqu'à tout récemment, l'INESSS a réalisé une analyse de minimisation des coûts, à titre informatif, pour mettre en parallèle les données économiques de Mar-Trientine[MC] comparativement à la formulation de la trientine disponible en PAS. Mensuellement, le traitement d'un patient par Mar-Trientine[MC] plutôt que par la formulation de la trientine autorisée par le PAS constitue une option [redacted] ([redacted] $).

Fardeau budgétaire

- Des coûts d'environ 720 000 $ pourraient s'ajouter sur le budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Mar-Trientine[MC]. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle huit patients seraient traités. Cependant, lorsque l'on considère que les

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

établissements de santé assumaient déjà des coûts pour la trientine, l'impact budgétaire net sur le système de santé serait plutôt des économies d'environ 450 000 $ sur trois ans.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Mar-Trientine[MC] sur les listes des médicaments pour le traitement de la maladie de Wilson (MW) chez les patients intolérants à la pénicillamine.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Environ 30 % des patients ne tolèrent pas le traitement à la pénicillamine en raison de la survenue d'effets indésirables graves. En l'absence de traitement, la MW est mortelle. Il y a un besoin de santé important pour cette population restreinte, puisqu'aucune alternative de traitement n'est disponible.
- Les données appréciées et les différentes perspectives et analyses évaluées montrent l'utilité de la trientine pour le traitement des patients atteints de la MW intolérants à la pénicillamine.
- Les membres sont sensibles au fait que l'inscription de la trientine pourrait contribuer à réduire les risques d'inégalité d'accès au traitement.
- Bien que les membres remarquent qu'au prix soumis, le coût de traitement mensuel de Mar-Trientine[MC] est [redacted] à celui de la trientine antérieurement remboursée par les établissements de santé, les limites évoquées de l'analyse pharmacoéconomique ne leur permettent pas de juger de l'efficience de Mar-Trientine[MC].
- L'inscription de Mar-Trientine[MC] engendrerait des coûts pour la RAMQ. Les membres remarquent toutefois que les frais actuellement assumés par les établissements de santé pour le remboursement de la trientine autorisée par le Programme d'accès spécial de Santé Canada [redacted] ces coûts supplémentaires.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Mar-Trientine[MC] constituerait une décision responsable, juste et équitable, si son utilisation était encadrée par une indication de paiement et si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Il convient de préciser que Waymade-Trientine[MC] fait aussi l'objet d'une recommandation au ministre pour la même indication de paiement au sein du présent avis.
- À titre informatif, selon des informations publiées dans la documentation scientifique, le coût en 2013 de la trientine autorisée par le PAS de Santé Canada s'élevait à environ 963 $ mensuellement, ce qui représente un coût annuel de 11 556 $ par patient (Roberts 2015).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Appenzeller-Herzog C, Mathes T, Heeres MLS, et coll.** Comparative effectiveness of common therapies for Wilson disease: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. Liver Int. 2019;39(11):2136-52
- **Czlonkowska A, Litwin T, Dusek P, et coll.** Wilson disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):21.
- **Ferenci P.** Wilson's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005;3(8):726-33.
- **Haute Autorité de Santé (HAS).** Commission de la Transparence, Avis 4 mars 2020, trientine dichlorhydrate, CUFENCE 200 mg, gélule, Première évaluation. [En ligne] https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18086_CUFENCE_PIC_INS_Avisdef_CT18086.pdf.
- **Marcan Pharmaceuticals Inc (Marcan).** Monographie de produit MAR-Trientine[MC]. Ottawa, ON Canada; septembre 2020.
- **Poujois A, Chaine P et Woimant F**. La maladie de Wilson en 2018. Prat. Neurol. - FMC 2018;**9**(3):173-85.
- **Roberts EA.** Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. Curr Gastroenterol Rep 2018;20(12):56.
- **Roberts EA, Herder M, Hollis A**. Fair pricing of "old" orphan drugs: considerations for Canada's orphan drug policy. CMAJ. 2015 Apr 7;187(6):422-25.
- **Schilsky ML.** (février 2021). Wilson disease: Epidemiology and pathogenesis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 31 août 2021.] https://www.uptodate.com.
- **Schilsky ML.** (mai 2021). Wilson disease: Clinical manifestations, diagnosis, and natural history. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 31 août 2021.] https://www.uptodate.com.
- **Schilsky ML.** (octobre 2020). Wilson disease: Treatment and prognosis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. [En ligne. Page consultée le 1 septembre 2021.] https://www.uptodate.com.
- **Weiss KH, Manolaki N, Zuin MG, et coll**. Long term outcomes of treatment with trientine in Wilson disease: final results from a multicentre study in patients withdrawn from d penicillamine therapy. J Hepatol. 2018;68:S106- 07.
- **Weiss KH, Pfeiffenberger J, Mohr I, et coll.** Safety and efficacy of trientine treatment in Wilson disease in patients withdrawn from d-penicillamine: final results from a prospective study. J Hepatol. 2019;70:e383-e624.
- **Weiss KH, Thurik F, Gotthardt DN, et coll.** Efficacy and safety of oral chelators in treatment of patients with Wilson disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(8):1028-35 e1021-1022.

Note : D'autres données, publiées ou non publiées, soumises par le fabricant ou répertoriées par l'INESSS, ont été considérées. Dans un souci de concision, seules les plus pertinentes sont présentées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant, ou encore obtenus par l'INESSS, et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).