

## VELPHORO<sup>MC</sup> – Hyperphosphatémie lors d'insuffisance rénale chronique

Avis transmis à la ministre en décembre 2018

**Marque de commerce :** Velphoro

**Dénomination commune :** Oxyhydroxyde sucro-ferrique

**Fabricant :** Vifor

**Forme :** Comprimé croquable

**Teneur :** 500 mg (Fe)

### Inscription – Avec conditions

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Velphoro<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments, si les conditions suivantes sont respectées.

#### Conditions

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

#### Indication reconnue pour le paiement

- ◆ comme chélateur du phosphate chez les personnes en insuffisance rénale grave lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphatémie.

Il est à noter que la prise concomitante de ce médicament avec le sévélamer ou le lanthane hydraté n'est pas autorisée.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Velphoro<sup>MC</sup> est un complexe ferrique pratiquement insoluble et très faiblement absorbé, qui agit comme chélateur du phosphate. Chaque comprimé croquable contient 500 mg de fer équivalant à 2 500 mg d'oxyhydroxyde sucro-ferrique. Ce médicament est indiqué « pour la maîtrise du taux de phosphore sérique chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse ». D'autres chélateurs du phosphate sont inscrits sur les listes des médicaments, notamment le carbonate de calcium à la section régulière, ainsi que le chlorhydrate de sévélamer (Renage<sup>MC</sup>), le carbonate de sévélamer (Renvela<sup>MC</sup> et Accel-Sevelamer<sup>MC</sup>) et le lanthane hydraté (Fosreno<sup>MC</sup>) à la section des médicaments d'exception. Il s'agit de la première évaluation de Velphoro<sup>MC</sup> par l'INESSS.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

## **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, l'étude PA-CL-05A (Floege 2014) et sa phase de prolongation PA-CL-05B (Floege 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude PA-CL-05A est un essai de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert, qui comprend deux volets. Il regroupe 1 059 patients dialysés dont la phosphatémie est supérieure ou égale à 1,94 mmol/l après une période de sevrage de deux à quatre semaines. Tous les patients devaient avoir reçu un chélateur du phosphate à dose stable sur une période minimale d'un mois précédant l'inclusion dans l'étude. Le premier volet de l'étude, d'une durée de 24 semaines, a pour objectif d'évaluer la non-infériorité de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique par rapport au carbonate de sévélamer selon une répartition aléatoire 2:1. Les doses de chélateurs étaient définies selon la réponse et la tolérance; elles étaient de 1 à 3 g par jour pour l'oxyhydroxyde sucro-ferrique et de 2,4 à 14,4 g par jour pour le carbonate de sévélamer, ces doses étaient réparties en deux à trois prises par jour. Par la suite, les 100 premiers patients traités à l'oxyhydroxyde sucro-ferrique et ayant atteint une phosphatémie normale à la semaine 20 ont été soumis à une deuxième répartition aléatoire (1:1) afin d'être inclus dans le volet 2 de l'étude. Celui-ci a pour objectif d'évaluer la supériorité de la dose utilisée à la semaine 24 (dose de maintien) comparativement à une dose de 250 mg par jour (faible dose) d'oxyhydroxyde sucro-ferrique.

Le paramètre d'évaluation principal correspond à la comparaison de la dose de maintien à la faible dose d'oxyhydroxyde sucro-ferrique sur la variation de la phosphatémie entre les semaines 24 et 27. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est la comparaison de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique par rapport au carbonate de sévélamer sur la variation de la phosphatémie entre les semaines 0 et 12. Le critère de non-infériorité pour ce volet est satisfait lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 % (IC97,5 %) de la différence de variation de la phosphatémie entre les deux groupes est inférieure à 0,19 mmol/l. Les principaux résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

### Principaux résultats d'efficacité de l'étude PA-CL-05A (Floege 2014)

Volet 1	Oxyhydroxyde sucro-ferrique	Carbonate de sévélamer	Différence, IC95 % ou valeur p
Variation de la phosphatémie à la semaine 12 <sup>a</sup>	- 0,71 mmol/l	- 0,79 mmol/l	0,08 mmol/l (0,15 mmol/l) <sup>b</sup>
Proportion de patients atteignant la cible de phosphatémie selon le KDOQI, à 12 semaines (1,13 à 1,78 mmol/l) <sup>c,d</sup>	44,8 %	54,7 %	0,69 (0,52 à 0,91) <sup>e</sup> p = 0,010
Proportion de patients atteignant la cible de phosphatémie selon le KDOQI à 24 semaines (1,13 à 1,78 mmol/l) <sup>c,d</sup>	52,6 %	54,4 %	0,99 (0,73 à 1,34) <sup>e</sup> p = 0,949
Observance jusqu'à la semaine 24 <sup>f</sup>	82,6 %	77,2 %	n.d.
Volet 2	Oxyhydroxyde sucro-ferrique dose de maintien	Oxyhydroxyde sucro-ferrique faible dose (250 mg/jour)	Différence, IC95 %, valeur p
Variation de la phosphatémie entre les semaines 24 et 27 <sup>g,h</sup>	+ 0,08 mmol/l	+ 0,62 mmol/l	- 0,54 mmol/l (0,37 à 0,71) p < 0,001

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; KDOQI : *Kidney disease outcomes quality initiative*; n.d. : Non disponible.

a Résultat exprimé par la différence de la moyenne, calculée avec la méthode des moindres carrés, selon l'analyse *per protocole* (oxyhydroxyde sucro-ferrique n = 461, carbonate de sévélamer n = 224).

b Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % (IC97,5 %). Le seuil de non-infériorité préspecifié au protocole est de 0,19 mmol/l).

c Selon l'ensemble d'analyse intégral (*full analysis set*) (oxyhydroxyde sucro-ferrique n = 694, carbonate de sévélamer n = 347).

d EMA Assessment report, Velphoro<sup>MC</sup>, p. 72.

e Rapport de cote (*odds ratio*).

f Résultat exprimé en pourcentage de patients présumés avoir pris entre 70 et 120 % des doses prévues. Analyse exploratoire, selon l'analyse des ensembles de sécurité (*safety set*) (oxyhydroxyde sucro-ferrique n = 707, carbonate de sévélamer n = 348).

g Paramètre d'évaluation principal de l'étude. Analyse selon l'ensemble d'efficacité primaire (*primary efficacy set*) (oxyhydroxyde sucro-ferrique n = 44, carbonate de sévélamer n = 49).

h HAS, Avis Velphoro<sup>MC</sup>, p. 16.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Cependant, elle est à devis ouvert; cela constitue une limite qui pourrait favoriser le groupe traité à l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, en particulier pour les résultats d'innocuité, de qualité de vie et d'observance. Cependant, un devis en double insu aurait été difficilement réalisable, en raison de la nécessité d'un essai à double placebo et du changement de la coloration des selles causée par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, qui aurait pu lever l'insu.
- Le paramètre d'évaluation principal est peu pertinent dans le contexte d'un essai de phase III. Le paramètre d'évaluation secondaire clé est plus intéressant d'un point de vue clinique. Il est considéré par l'INESSS comme un paramètre intermédiaire adéquat, car une corrélation entre la diminution du phosphate sérique et certains paramètres cliniques est démontrée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Un biais d'attrition est possible puisque les patients du groupe oxyhydroxyde sucro-ferrique qui ont quitté prématurément l'étude sont plus nombreux que dans le groupe carbonate de sévéramer (27,5 % contre 16,0 %). Un biais de sélection est également possible. En effet, 34,8 % des sujets inclus dans l'étude avaient reçu le sévéramer pendant au moins un mois avant la répartition aléatoire; chez ces sujets, l'efficacité de ce médicament et sa tolérance étaient possiblement bonnes. Ainsi, les résultats d'efficacité et d'innocuité du bras comparateur pourraient être favorisés.
- La marge de non-infériorité a été déterminée *a priori*. Bien que le choix ne soit pas basé sur des différences cliniquement significatives, les experts la considèrent comme acceptable en raison de l'absence de telles données et des variations interlaboratoires.
- Le comparateur utilisé dans le volet 1 est adéquat puisqu'il représente une option de traitement fréquemment prescrite au Québec pour les patients qui présentent une hyperphosphatémie.
- Cette étude inclut un nombre élevé de sujets. La répartition aléatoire a été réalisée adéquatement et la population est généralement comparable entre les groupes. Les caractéristiques de base des sujets sont suffisamment détaillées. Ils avaient un âge moyen de 56 ans, 57,8 % étaient des hommes, hémodialysés dans 91,8 % des cas et dialysés depuis 52 mois en moyenne. La population étudiée correspond à celle qui serait traitée au Québec.
- L'observance est une analyse exploratoire de cette étude. La méthode d'évaluation de ce paramètre, soit le calcul de la différence entre le nombre de comprimés devant être administrés et ceux retournés au centre d'étude, est considérée comme sous-optimale. En effet, elle crée pour les sujets un incitatif important à se conformer à la conduite souhaitée par les investigateurs.

Les résultats du volet 2, évaluant le paramètre principal, montrent que la dose de maintien est plus efficace qu'une faible dose d'oxyhydroxyde sucro-ferrique pour diminuer la phosphatémie. Bien que statistiquement significatif, ce résultat est jugé peu pertinent cliniquement, en particulier dans le contexte d'une étude de phase III et puisque des comparateurs actifs sont inscrits aux listes des médicaments.

Dans le volet 1, évaluant le paramètre secondaire clé, les résultats démontrent que l'oxyhydroxyde sucro-ferrique est non inférieur au carbonate de sévéramer quant à la diminution de la phosphatémie à 12 semaines. On observe une différence statistiquement significative en défaveur de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique pour la proportion de patients atteignant la cible déterminée par le *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) recommandée à 12 semaines, mais pas à 24 semaines. Cela peut s'expliquer par le fait que la dose initiale d'oxyhydroxyde sucro-ferrique de 1 g par jour était inférieure à la dose actuellement recommandée dans la monographie de (1,5 g/jour). La différence observée entre les deux groupes quant à l'observance n'est pas jugée cliniquement significative. Par ailleurs, le nombre de comprimés pris quotidiennement par les patients est moindre dans le groupe oxyhydroxyde sucro-ferrique que dans le groupe carbonate de sévéramer (3,1 comprimés/jour contre 8,1 comprimés/jour).

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables de tous grades, d'incidence plus élevée dans le groupe oxyhydroxyde sucro-ferrique que dans le groupe carbonate de sévéramer, incluent la diarrhée (20,1 % contre 7,5 %), un changement de coloration des selles (15,4 % contre 0,3 %) et l'hyperphosphatémie (11,2 % contre 7,8 %). La diarrhée causée par l'oxyhydroxyde sucro-ferrique est généralement de faible intensité, transitoire et résolue de manière spontanée, sans mesure spécifique.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

D'autres effets indésirables gastro-intestinaux ont cependant été rapportés moins fréquemment avec le carbonate de sévélamer, telles la nausée (11,2 % contre 7,2 %) et la constipation (7,2 % contre 3,8 %). Les pourcentages d'effets indésirables considérés comme sévères ou sérieux sont comparables entre les deux groupes. Néanmoins, il y a eu plus d'abandons de traitements en raison de la toxicité dans le groupe oxyhydroxyde sucro-ferrique (15,7 % contre 6,6 %). En conclusion, le profil d'innocuité de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique est considéré comme acceptable, bien que jugé légèrement défavorable par rapport à celui du carbonate de sévélamer.

Une phase de prolongation de l'étude pivot a été publiée (Floege 2015). L'effet sur la phosphatémie semble se maintenir jusqu'à 52 semaines dans les groupes oxyhydroxyde sucro-ferrique et carbonate de sévélamer. Notons toutefois un taux d'abandons de traitement élevé dans les deux groupes (17,6 % contre 14,9 %) dans le contexte d'une étude de prolongation, principalement en raison d'effets indésirables autres que ceux liés au contrôle de la kaliémie, de la calcémie et de la phosphatémie.

### **Perspective du clinicien**

Un contrôle approprié de la phosphatémie représente un défi pour les patients souffrant d'insuffisance rénale grave, tant pour les patients dialysés que pour ceux en pré-dialyse. Les causes d'un contrôle sous-optimal de la phosphatémie sont multiples et incluent le non-respect de la diète, l'oubli d'une dose, la réduction ou l'omission de la dose de chélateur du phosphate, la difficulté de prise des comprimés (goût, dimensions, comprimés à croquer ou à avaler, nombre de comprimés), les convictions personnelles du patient et l'intolérance à ces agents. Finalement, le fardeau de traitement est important chez les patients insuffisants rénaux, entre autres en raison du nombre élevé de comprimés à prendre quotidiennement. Comme la plus grande proportion de ces comprimés concerne les chélateurs, les cliniciens estiment qu'une réduction de 5 ou 6 comprimés de chélateurs par jour représente un avantage appréciable pour les patients.

### **Perspective du patient**

Pendant l'évaluation de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou de groupes de patients.

### **Besoin de santé**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave et présentant de l'hyperphosphatémie, le risque d'ostéodystrophie rénale, d'hyperparathyroïdie secondaire, d'événements cardiovasculaires et de décès (Block 2004, Kalantar-Zadeh 2006, Slinin 2005) est plus élevé. Les patients doivent prendre des chélateurs du phosphate puisqu'une restriction de l'apport alimentaire est généralement insuffisante. Malgré les différentes options disponibles, la proportion de patients n'atteignant pas les cibles recommandées de la phosphatémie est importante, notamment en raison de l'inobservance aux chélateurs. Il existe un besoin de santé pour de nouveaux chélateurs; ces derniers devraient avoir une haute sélectivité pour se lier aux phosphates, une absorption systémique minimale et un profil d'innocuité favorable (en particulier une bonne tolérance digestive). Une amélioration de la facilité d'administration, se traduisant par exemple par la prise quotidienne d'un nombre de comprimés plus faible comparativement au sévélamer, pourrait représenter un avantage pour certains patients. Notons toutefois que cet avantage est également présent pour le lanthane hydraté, déjà inscrit aux listes de médicaments. L'oxyhydroxyde sucro-ferrique est non inférieur au carbonate de sévélamer pour réduire la phosphatémie. Cependant, ce médicament cause plus de diarrhée que le carbonate de sévélamer.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ainsi, il représenterait une option thérapeutique additionnelle aux autres chélateurs actuellement inscrits aux listes des médicaments.

### Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que l'oxyhydroxyde sucro-ferrique satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie en cas d'insuffisance rénale chronique.

#### Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude PA-CL-05A démontrent que l'oxyhydroxyde sucro-ferrique est non inférieur au carbonate de sévélamer pour le contrôle de la phosphatémie chez les patients dialysés.
- Le profil d'innocuité de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique est jugé globalement légèrement défavorable par rapport à celui du carbonate de sévélamer, notamment en raison d'une incidence plus élevée de diarrhée.
- Les résultats concernant l'observance sont empreints d'incertitude. Par ailleurs, ce médicament permet d'obtenir une réponse adéquate avec un nombre moindre de comprimés à prendre quotidiennement, comparativement au carbonate de sévélamer.
- Plusieurs options de traitements sont actuellement inscrites aux listes des médicaments. L'oxyhydroxyde sucro-ferrique représente un choix de traitement supplémentaire qui pourrait combler un besoin de santé chez certains patients, particulièrement lorsque ceux-ci prennent un nombre important de comprimés de chélateurs du phosphate dans une journée et que cela nuit à leur observance.

#### JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé croquable d'oxyhydroxyde sucro-ferrique, contenant 500 mg de fer, est de ■■■ \$. Le coût mensuel de traitement, à une posologie de 1 à 2 comprimés trois fois par jour, varie de ■■■ \$ à ■■■ \$. Cet intervalle de coûts est globalement supérieur à celui des autres chélateurs du phosphate remboursés par la RAMQ lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphatémie. En considérant la totalité de l'intervalle posologique possible, le coût mensuel du chlorhydrate de sévélamer varie de 139 \$ à 832 \$, celui du carbonate de sévélamer de 114 \$ à 682 \$ et celui du lanthane hydraté de 96 \$ à 580 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée. Elle a pour but d'estimer le ratio coût-utilité incrémental de l'utilisation de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique pour le traitement de l'hyperphosphatémie chez les patients en insuffisance rénale terminale sous dialyse. Celle-ci évalue la stratégie de traitement d'oxyhydroxyde sucro-ferrique (et sévélamer comme traitement alternatif) comparativement à une stratégie de sévélamer (et lanthane hydraté en traitement alternatif). L'avantage différentiel principal qui est intégré dans le modèle pharmacoéconomique est le risque relatif de mortalité en fonction du niveau de phosphate sérique, tel que rapporté dans une étude rétrospective (Block 2004). Un risque relatif de mortalité a été associé à chaque produit sur la base des études PA-CL-05A/PA-CL-05B pour le sévélamer et l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, ainsi qu'à partir d'une étude sélectionnée par le fabricant et décrite dans la monographie de produit de Fosrenol<sup>MC</sup> pour le

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

lanthane hydraté. L'INESSS juge qu'il n'est pas possible, avec les données disponibles, de statuer qu'un chélateur est meilleur qu'un autre pour le contrôle du phosphate. De plus, aucune donnée ne permet de conclure à une différence de mortalité entre les différents traitements. Ainsi, l'INESSS ne retient pas le modèle pharmacoéconomique soumis ni les résultats qui en découlent.

L'INESSS conclut que l'oxyhydroxyde sucro-ferrique et le sévélamer ont une efficacité similaire. De plus, bien que le profil d'innocuité soit jugé légèrement défavorable pour l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, les experts sont d'avis que l'impact sur l'utilisation des ressources est négligeable. En conséquence, l'INESSS retient plutôt une analyse de minimisation des coûts. Il estime également que le lanthane hydraté est comparable au sévélamer, car il présente des bénéfices d'ampleur similaires à celui-ci (INESSS 2009) et dès lors, ceux-ci seraient aussi semblables à ceux de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique. L'analyse réalisée a donc pour objectif de comparer le coût de traitement de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique à celui des chélateurs du phosphate inscrits à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments.

**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant l'oxyhydroxyde sucro-ferrique aux chélateurs du phosphate chez les personnes en insuffisance rénale grave, lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphatémie (INESSS)**

Médicament	Coût mensuel <sup>a</sup>	Parts de marché <sup>b</sup>
Oxyhydroxyde sucro-ferrique	\$	s.o.
Coût moyen pondéré	394 \$	
Carbonate de sévélamer	383 \$	69 %
Chlorhydrate de sévélamer	467 \$	16 %
Lanthane hydraté	366 \$	15 %

s.o. : Sans objet.

a Seuls les coûts d'acquisition en médicament sont considérés. Les doses retenues sont les doses moyennes du début de la période d'extension (semaine 24) jusqu'à la semaine 52, soit 2 000 mg pour l'oxyhydroxyde sucro-ferrique et 8 080 mg pour le sévélamer (Floege 2015). Le facteur d'équivalence entre le sévélamer et le lanthane hydraté, calculé selon les doses quotidiennes de l'Organisation mondiale de la Santé (WHOCC 2017), est de 2,84.

b Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2018, selon le nombre de bénéficiaires.

Il ressort de cette analyse que le coût mensuel de traitement à l'oxyhydroxyde sucro-ferrique est plus élevé que le coût moyen pondéré des formulations de sévélamer et de lanthane hydraté. Il est donc jugé non efficient pour cette indication de paiement.

**CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)**

Il a été relevé que l'oxyhydroxyde sucro-ferrique présenterait un avantage quant au nombre quotidien de comprimés à prendre pour obtenir une réponse adéquate, compte tenu du fait que ce nombre serait inférieur à celui du sévélamer. Il n'a par contre pas été possible de valoriser l'impact de l'avantage de cette réduction du fardeau posologique, notamment en ce qui concerne la qualité de vie. De plus, il apparaît que la consommation de grandes quantités de comprimés concerne une minorité de patients. Selon les données de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2018, environ 22 % des personnes traitées au sévélamer prenaient plus de 6 comprimés par jour.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Il convient également de noter que cette réduction du nombre de comprimés et ses avantages potentiels ne sont pas aussi fermement attendus avec le lanthane hydraté. Selon la posologie recommandée, un nombre quotidien comparable à celui avec l'oxyhydroxyde sucro-ferrique semblerait être indiqué. De plus, selon les statistiques de facturation de la RAMQ, seulement 10 % des patients recevant le lanthane hydraté prennent plus de 6 comprimés quotidiennement.

### Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire réalisée à partir de données de réclamation des chélateurs du phosphate à base de sévélamer et de lanthane hydraté. Les hypothèses importantes retenues par le fabricant et l'INESSS se trouvent dans le tableau ci-dessous.

#### Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS</b>		
Nombre d'ordonnances standardisées (3 ans) <sup>a</sup>	■, ■ et ■	49 491, 52 328 et 55 227
Parts de marché de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (3 ans)	■ %, ■ % et ■ %	4,3 %, 9 % et 14,2 %
Provenance de ces parts de marché	Carbonate de sévélamer, chlorhydrate de sévélamer et lanthane hydraté (■)	Carbonate de sévélamer, chlorhydrate de sévélamer et lanthane hydraté (proportionnellement)
Proportion de personnes recevant au moins deux teneurs différentes de lanthane hydraté	s.o.	27 %
<b>FACTEURS INFLUENÇANT LE COÛT DES TRAITEMENTS</b>		
Nombre moyen de comprimés par jour de :		
▪ Carbonate de sévélamer	■	4,7
▪ Chlorhydrate de sévélamer	■	4,5
▪ Lanthane hydraté (équivalent 1 000 mg)	■	2,4
▪ Oxyhydroxyde sucro-ferrique	■	1,9

s.o. : Sans objet.

a Le nombre d'ordonnances, extrapolé à partir des données de facturation, a été standardisé selon les posologies quotidiennes moyennes estimées par le fabricant et selon une durée de 30 jours par l'INESSS.

Selon le fabricant, des coûts de ■ \$ sont estimés sur le budget de la RAMQ, pour un total de ■ ordonnances.

Selon l'INESSS, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a préféré se baser sur un nombre d'ordonnances extrapolé à partir des données de facturation de la RAMQ, selon une durée standard de 30 jours. Les principales modifications par rapport à l'analyse du fabricant sont les suivantes :

- Proportion de personnes recevant au moins deux teneurs différentes de lanthane hydraté : Le nombre d'ordonnances de lanthane hydraté a été ajusté pour prendre en considération qu'un patient peut recevoir plus d'une teneur, selon une proportion basée sur les statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2018.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).



- Posologie quotidienne moyenne (carbonate de sévéler, chlorhydrate de sévéler et lanthane hydraté) : L'INESSS retient les valeurs issues des statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période du 1<sup>er</sup> septembre 2017 au 31 août 2018.
- Posologie quotidienne moyenne de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique : Celle-ci a été déterminée par extrapolation à partir du ratio des doses administrées dans l'étude PA-CL-05B (2 000 mg d'oxyhydroxyde sucro-ferrique par rapport à 8 080 mg de carbonate de sévéler).

**Impacts budgétaires de l'inscription de Velphoro<sup>MC</sup> comme chélateur du phosphate chez les personnes en insuffisance rénale grave, lorsqu'un sel de calcium est contre-indiqué, non toléré ou ne permet pas un contrôle optimal de l'hyperphosphatémie (INESSS)**

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	548 417 \$	1 213 648 \$	2 020 954 \$	3 783 019 \$
Nombre d'ordonnances	2 128	4 709	7 842	14 679
<b>IMPACT NET<sup>b</sup></b>				
RAMQ	138 012 \$	312 487 \$	530 794 \$	981 293 \$
Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles <sup>c</sup>			785 034 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés <sup>d</sup>			3 456 739 \$

- a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.  
 b Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.  
 c Les estimations sont réalisées en tenant compte de parts de marché plus faibles de 20 % pour l'oxyhydroxyde sucro-ferrique (3,4 %, 7,2 % et 11,4 %).  
 d Les estimations sont réalisées en considérant une posologie moyenne de 3 comprimés par jour pour l'oxyhydroxyde sucro-ferrique, qui est la posologie initiale recommandée selon la monographie de produit de Velphoro<sup>MC</sup>.

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 981 000 \$ sont prévus pour le budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique selon l'indication de paiement proposée. Toutefois, lorsque la posologie quotidienne moyenne considérée est de 1 comprimé trois fois par jour, selon la dose de départ recommandée, les coûts attendus seraient plutôt estimés autour de 3,5 M\$.

**Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi**

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis d'inscrire Velphoro<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie en cas d'insuffisance rénale chronique, si certaines conditions sont respectées.

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

**Motifs de la position unanime**

- L'oxyhydroxyde sucro-ferrique est non inférieur au carbonate de sévéler pour le contrôle de la phosphatémie.
- Ce médicament permet d'obtenir un bon contrôle de la phosphatémie. Comparativement au sévéler, il nécessite une quantité moindre de comprimés à prendre quotidiennement, ce qui pourrait représenter un avantage pour certains patients. Par contre, il est possible qu'il entraîne plus de diarrhée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Plusieurs options de traitements sont actuellement disponibles; l'oxyhydroxyde sucro-ferrique représente une option supplémentaire.
- L'oxyhydroxyde sucro-ferrique n'est pas une option efficiente par rapport aux autres chélateurs du phosphate inscrits à la section des médicaments d'exception.
- Des coûts d'environ 981 000 \$ sont estimés au budget de la RAMQ durant les trois premières années suivant l'inscription du produit à l'étude.

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Velphoro<sup>MC</sup> pour le traitement de l'hyperphosphatémie en cas d'insuffisance rénale chronique constitue une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participe à l'atténuation du fardeau économique. Par ailleurs, une indication reconnue encadrant son utilisation, à l'instar des autres chélateurs du phosphate, favoriserait un usage approprié.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de l'oxyhydroxyde sucro-ferrique réduit de 40 289 \$ l'impact budgétaire net sur trois ans.
- Advenant une entente d'inscription pour Velphoro<sup>MC</sup>, les critères de paiement de Renvela<sup>MC</sup>, Accel-Sevelamer<sup>MC</sup>, Renagel<sup>MC</sup> et Fosrenol<sup>MC</sup> devraient être harmonisés afin d'empêcher l'utilisation concomitante du Velphoro<sup>MC</sup> avec les autres chélateurs précédemment cités, en raison de l'absence de données probantes.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et coll.** Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- **European Medicines Agency**, EMA Assessment report, Velphoro<sup>MC</sup>, Londres, Royaume-Uni, 26 juin 2014.
- **Floege J, Covic AC, Ketteler M, et coll.** A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int* 2014;86:638-47.
- **Floege J, Covic AC, Ketteler M, et coll.** Long-term effects of iron-base binder, sucroferric oxyhydroxide, in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1037-46.
- **Haute autorité de santé**, Avis Velphoro<sup>MC</sup>, Paris, France, 4 février 2015.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS 2009)**. Fosrenol<sup>MC</sup>. Québec. Qc : INESSS;2009. Disponible au [www.inesss.qc.ca/index.php?id=42](http://www.inesss.qc.ca/index.php?id=42).
- **Kalantar-Zadeh L, Kuwae N, Regidor DL, et coll.** Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70(4):771-80.
- **Shire Pharma Canada ULC**. Monographie de produit de Fosrenol<sup>MC</sup>. Toronto, Ontario; 10 août 2018.
- **Slinin Y, Foley RN, Collins AJ, et coll.** Calcium, phosphorus, parathyroid hormone and cardiovascular disease in hemodialysis patients; the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(6):1788-93.
- **Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.** Monographie de produit de Velphoro<sup>MC</sup>. Oakville, Ontario; 5 janvier 2018.
- **WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHOC)**. ATC/DDD Index 2018. Oslo, Norvège, 20 décembre 2017. Disponible au [www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index](http://www.whocc.no/atc_ddd_index).

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant 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 (L.R.Q., chapitre A-2.1).