

## MYINFLA<sup>MC</sup>

### Réduction des événements athérothrombotiques

#### Avis transmis au ministre en janvier 2022

**Marque de commerce :** Myinfla

**Dénomination commune :** Colchicine

**Fabricant :** Pendopharm

**Forme :** Comprimé longue action

**Teneur :** 0,5 mg

#### Refus d'inscription

---

##### RECOMMANDATION

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Myinfla<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour la réduction des événements athérothrombotiques, car la valeur thérapeutique n'est pas reconnue.

## Évaluation

##### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La colchicine est un alcaloïde anti-inflammatoire extrait de la plante *Colchicum autumnale*. Elle empêche la polymérisation des  $\beta$ -tubulines en microtubules et perturbe le cytosquelette cellulaire. Par ce mécanisme, elle pourrait également diminuer l'activation, la dégranulation et la migration des neutrophiles ainsi que la formation des inflammasomes. Myinfla<sup>MC</sup> est un comprimé pelliculé à enrobage entérique qui libère de façon prolongée 0,5 mg de colchicine. Il est indiqué « pour la réduction des événements athérothrombotiques, en appoint aux traitements standard, y compris les traitements par des médicaments abaissant le taux de C-LDL et par des antithrombotiques, chez les patients adultes qui ont une maladie coronarienne préexistante. »

##### CONTEXTE DE L'ÉVALUATION

Il s'agit de la première évaluation de Myinfla<sup>MC</sup> par l'INESSS, évaluation commencée avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada. Cette évaluation est réalisée dans le cadre d'un processus d'évaluation aligné sur Santé Canada et l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. Mentionnons qu'au Canada, la colchicine est utilisée depuis plusieurs années, notamment pour la prophylaxie et le traitement des crises de gouttes. Plusieurs versions génériques de comprimés à libération immédiate de colchicine, à la teneur de 0,6 mg, sont présentement inscrites sur les listes des médicaments sans restriction.

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).

## VALEUR THÉRAPEUTIQUE

### Contexte de la maladie

Au Canada, les maladies du cœur viennent au deuxième rang des causes de décès après le cancer et elles ont causé presque 20 % de l'ensemble des décès en 2012. Aussi appelée cardiopathie ischémique ou coronaropathie, la cardiopathie désigne l'accumulation dans les artères coronaires de plaques qui pourrait provoquer une crise cardiaque, un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une insuffisance cardiaque. Elle constitue l'affection cardiaque la plus courante au Canada et dans d'autres pays industrialisés, et cause presque la moitié des décès liés aux maladies du cœur. Le taux d'incidence des cardiopathies ischémiques a été estimé à 6,8 pour 1 000 personnes en 2012-2013 (ASPC 2018). Au Québec, en 2015-2016, 612 260 personnes âgées de 20 ans ou plus ont reçu un diagnostic de cardiopathie ischémique. Parmi celles-ci, plus de 30 000 sont décédées, ce qui représente un taux brut de mortalité de 5 %. Par ailleurs, plus de 37 000 personnes ont reçu pour la première fois le diagnostic de cardiopathie ischémique durant cette même période (INSPQ 2018). La prévalence de la maladie coronarienne et de l'infarctus du myocarde (IM) est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Cet écart selon le sexe est plus marqué dans le cas de l'IM, la fréquence étant environ 2,5 fois plus élevée chez les hommes. Par ailleurs, les maladies coronariennes se développent environ 10 ans plus tard chez les femmes (ASPC).

La cardiopathie ischémique est une affection qui consiste en un muscle cardiaque endommagé ou dysfonctionnel. Elle est souvent causée par l'athérosclérose, une accumulation de plaques à l'intérieur de la paroi des artères coronaires qui peut durcir ou éclater avec le temps. Lorsque la plaque durcit, le diamètre des vaisseaux diminue, ce qui réduit l'apport de sang au muscle cardiaque et peut causer une douleur ou un inconfort à la poitrine, qu'on appelle angine. Lorsque la plaque se rompt, elle peut former un caillot sanguin ou bloquer l'apport de sang au cœur, ce qui cause un IM. Également, l'apport de sang au cerveau peut être interrompu ou réduit, ce qui provoque un AVC. Ce dernier survient lorsqu'il y a interruption du flux sanguin vers le cerveau ou rupture des vaisseaux sanguins cérébraux (ASPC).

La prise en charge de la maladie coronarienne vise à réduire la survenue d'événements athérotrombotiques subséquents, ce qui réduit la morbidité et la mortalité qui y sont associées. Dans un premier temps, elle repose sur la modification des facteurs de risque liés au mode de vie, notamment la cessation tabagique, l'amélioration des habitudes alimentaires, une réduction du surpoids et le perfectionnement de l'activité physique. La prévention secondaire des événements athérotrombotiques s'appuie également sur l'optimisation des traitements pharmacologiques parmi de nombreuses options thérapeutiques standards qui comprennent plusieurs médicaments inscrits sur les listes, avec ou sans restriction. Sont notamment utilisés les thérapies antiplaquettaires et antithrombotiques en monothérapie ou en combinaison ainsi que les agents hypolipidémiants, dont les statines. Selon certaines conditions cliniques concomitantes, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et les bêta-bloquants peuvent être ajoutés.

### Besoin de santé

Selon les cliniciens consultés, le risque résiduel populationnel chez les patients avec une maladie coronarienne recevant un traitement intensif et optimisé pour la réduction des événements athérotrombotiques se rapprocherait de celui d'une population du même âge sans antécédent de maladie coronarienne. Bien que difficile à quantifier, l'ampleur du besoin de santé pourrait donc être jugée comme faible dans de telles conditions.

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).

Néanmoins, malgré un faible risque populationnel, certains individus avec une maladie coronarienne demeurent plus à risque de récurrence d'événements athérombotiques en dépit de l'optimisation des traitements actuels et des modifications des habitudes de vie. Mentionnons qu'actuellement, il n'y a pas d'indicateur qui permet d'identifier ces personnes; celles-ci sont ciblées le plus souvent à la suite de récurrences d'événements athérombotiques. En ajout aux médicaments déjà remboursés, l'accès à de nouveaux traitements aux mécanismes d'action différents de ceux déjà remboursés qui permettraient de diminuer le risque d'événements athérombotiques tout en ayant un profil d'innocuité acceptable est souhaitable

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études COLCOT (Tardif 2019) et LoDoCo2 (Nidorf 2020) ont été retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'INESSS a apprécié une méta-analyse soumise par le fabricant (Samuel 2021).

#### Étude COLCOT

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu, qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de Myinfla<sup>MC</sup> à celles d'un placebo. Elle a été réalisée sur 4 745 adultes. Pour être admis, ils devaient notamment avoir subi un IM dans les 30 jours précédant le recrutement et avoir subi toutes interventions prévues de revascularisation coronarienne par intervention coronarienne percutanée (ICP). De plus, ils devaient être traités pour la prévention secondaire des événements athérombotiques conformément aux lignes directrices nationales, ce qui inclut entre autres l'utilisation à haute dose d'une statine, une thérapie antiplaquettaire, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ainsi qu'un bêta-bloquant, lorsqu'indiqués. Ceux qui présentaient une insuffisance cardiaque sévère de classe III ou IV de la *New York Heart Association* (NYHA) ou une fraction d'éjection du ventricule gauche de moins de 35 % étaient exclus. Il n'y a eu aucune stratification lors de la répartition aléatoire. Les patients ont été répartis en deux groupes pour recevoir une dose de 0,5 mg de Myinfla<sup>MC</sup> ou un placebo, une fois par jour par voie orale, en ajout aux traitements standards.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité est un paramètre composite défini par la survenue d'un décès de cause cardiovasculaire, d'une réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque, d'un IM, d'un AVC ou d'une hospitalisation urgente pour angine menant à une ICP. L'un des paramètres secondaires est un paramètre composite formé des quatre premiers éléments du paramètre d'évaluation principal. Les autres paramètres secondaires clés sont les composantes individuelles du paramètre composite principal ainsi que le taux de mortalité de toutes causes. Le traitement était administré jusqu'à ce que le nombre total d'événements cardiovasculaires requis pour l'analyse statistique fixé à 301 événements soit atteint. Il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses afin de contrôler pour l'erreur de type 1 (alpha), à l'exception de l'ajustement de 0,001 apporté à l'alpha du paramètre principal (se traduisant par une valeur p de 0,049) afin de tenir compte de l'analyse intermédiaire. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 22,6 mois, sont présentés au 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 l'étude COLCOT (Tardif 2019)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Myinfla <sup>MCb</sup> (n = 2 366)	Placebo <sup>b</sup> (n = 2 379)	RRI (IC95 %) valeur p
Paramètre principal composite <sup>c</sup>	5,5 %	7,1 %	0,77 (0,61 à 0,96) p = 0,02 <sup>d</sup>
Paramètre secondaire composite <sup>e</sup>	4,7 %	5,5 %	0,85 (0,66 à 1,10) p = 0,22 <sup>f</sup>
Décès de cause cardiovasculaire	0,8 %	1,0 %	0,84 (0,46 à 1,52) p = 0,56 <sup>f</sup>
Décès de toutes causes confondues	1,8 %	1,8 %	0,98 (0,64 à 1,49) p = 0,93 <sup>f</sup>
Réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque	0,2 %	0,3 %	0,83 (0,25 à 2,73) p = 0,76 <sup>f</sup>
Infarctus du myocarde	3,8 %	4,1 %	0,91 (0,68 à 1,21) p = 0,52 <sup>f</sup>
Accident vasculaire cérébral	0,2 %	0,8 %	0,26 (0,10 à 0,70) p = 0,01 <sup>f</sup>
Hospitalisation urgente pour angine menant à une intervention coronarienne percutanée	1,1 %	2,1 %	0,50 (0,31 à 0,81) p = 0,005 <sup>f</sup>

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

a Paramètres exprimés en proportion de patients.

b Traitement une fois par jour avec Myinfla<sup>MC</sup> 0,5 mg (formulation à libération prolongée) ou placebo, en ajout aux traitements standards pour la réduction des événements athérotrombotiques, notamment à une statine d'intensité modérée ou élevée à haute dose, une thérapie antiplaquettaire, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ainsi qu'un bêta-bloquant, lorsqu'indiqués.

c Ce paramètre composite est défini par la survenue du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou hospitalisation urgente pour angine menant à une intervention coronaire percutanée.

d Ce résultat est statistiquement significatif, avec un seuil de signification de 0,049 (bilatéral).

e Ce paramètre composite est défini par la survenue du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, réanimation à la suite d'un arrêt cardiaque, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral.

f Bien que le seuil de signification ait été prédéfini à 0,05 (bilatéral), les analyses statistiques sont exploratoires en absence d'ajustement pour la multiplicité des analyses.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique, sans risque de biais élevé. Le double insu est respecté.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes même si la répartition aléatoire n'a pas été stratifiée.
- La durée de l'étude est suffisante pour répondre aux objectifs principaux, mais ne permet pas d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Myinfla<sup>MC</sup> à long terme.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une étude cardiovasculaire.
- Le plan statistique est adéquat pour apprécier le paramètre d'évaluation principal. Cependant, puisqu'il n'y a pas eu d'ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres secondaires, ils sont réputés exploratoires.
- Le nombre de patients inclus à l'étude est adéquat selon le calcul de la taille d'échantillonnage. Cependant, il s'agit d'un échantillon de petite taille pour une étude de cardiologie.

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).

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 principalement des hommes (environ 80 %), de 60 ans d'âge moyen, majoritairement caucasien (environ 73 %), avec un indice de masse corporelle moyen de 28. Parmi ces patients, environ 3 % d'entre eux sont des fumeurs, la moitié souffre d'hypertension artérielle et environ 20 % sont atteints de diabète. En termes d'événements cardiovasculaires, en moyenne 16, 16, 3, 2 et 2,5 % des patients présentent respectivement un historique d'IM, d'ICP, un pontage aortocoronarien, d'insuffisance cardiaque, d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Les patients ont été répartis entre les groupes en moyenne 13,5 jours après leur IM et environ 93 % avaient reçu une ICP. Les médicaments concomitants administrés à ces patients incluaient l'aspirine, d'autres agents antiplaquettaires, des statines et des bêta-bloquants pour presque la totalité d'entre eux.
- Il s'agit d'une population restreinte qui ne représente qu'une portion de la population québécoise traitée pour une maladie coronarienne préexistante. De plus, les patients qui présentent des comorbidités (tel qu'un âge avancé, une insuffisance coronarienne, un AVC) associées à une hausse des événements athérotrombotiques (Jernberg 2015) sont sous-représentés dans cette étude. De même, une proportion plus élevée de femmes aurait été attendue étant donné qu'elles représentent plus de 40 % de la population affectée (ASPC). Cela ajoute de l'incertitude quant à la généralisation des résultats de l'étude à l'ensemble de la population coronarienne à traiter au Québec.
- Le choix du placebo comme comparateur est adéquat, car Myinfla<sup>MC</sup> a été administré en ajout aux traitements standards.

Les résultats obtenus après un traitement médian de 22,6 mois montrent que, par rapport à un placebo, Myinfla<sup>MC</sup> diminue de 1,6 % la survenue d'un événement athérotrombotique constituant le paramètre principal composite, ce qui est statistiquement significatif. Lorsque chacune des composantes du paramètre principal est analysée séparément, les différences les plus marquées en faveur du traitement avec Myinfla<sup>MC</sup> semblent être la réduction de 1 % des hospitalisations urgentes pour angine menant à une ICP et de 0,6 % de la première survenue d'un AVC. Les différences observées sur les autres composantes du paramètre principal ne sont pas probantes en faveur de Myinfla<sup>MC</sup>. Il en est de même pour le paramètre d'évaluation composite secondaire qui exclut les hospitalisations urgentes pour angine menant à une ICP. Enfin, aucun gain n'a été observé quant à la mortalité de toutes causes confondues, puisque le nombre de décès total est similaire dans les deux groupes. Cela suggère que le signal de réduction de mortalité cardiovasculaire est contrebalancé par une hausse de la mortalité non cardiovasculaire. Il est important de rappeler que les analyses statistiques pour les paramètres secondaires sont exploratoires, en l'absence d'ajustement pour l'erreur de type 1. Par ailleurs, en raison d'une incidence relativement faible et de la petite taille de l'échantillon, un nombre peu élevé d'événements a été comptabilisé dans cette étude, ce qui contribue à l'incertitude de la signification clinique des résultats, particulièrement pour les composantes individuelles du paramètre principal. Globalement, les résultats montrent un effet favorable de Myinfla<sup>MC</sup>, avec des bénéfices d'ampleur modeste. En effet, les résultats pour le paramètre principal composite représentent un nombre de patients à traiter (*number needed to treat*; NNT) d'environ 60 personnes pour éviter un événement. Le NNT varie de 36 à 352 selon les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % du paramètre principal composite.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables considérés comme liés au traitement ont été rapportés chez un nombre semblable de patients dans les deux groupes (environ 16 %). La survenue

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).

d'effets indésirables gastro-intestinaux de même que le taux d'abandon au traitement à la fin de l'étude étaient semblables dans le groupe Myinfla<sup>MC</sup> et le groupe placebo (environ 18 %). La diarrhée et la nausée étaient légèrement plus fréquentes dans le groupe traité par Myinfla<sup>MC</sup>. L'incidence des effets indésirables graves était de 16,4 et 17,2 %, respectivement, dans les groupes Myinfla<sup>MC</sup> et placebo; parmi ceux-ci, la pneumonie était plus fréquente dans le groupe traité par Myinfla<sup>MC</sup> (0,9 % contre 0,4 %). Il est à noter que quelques signaux de toxicité associés à des effets indésirables graves ont été observés, notamment pour les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (0,4 % contre 0,3 %). Cela concerne également les infections et les hospitalisations pour événement gastro-intestinal, avec respectivement 2,2 et 2 % dans le groupe Myinfla<sup>MC</sup> comparativement à 1,6 et 1,5 % dans le groupe placebo. Bien que l'étude n'ait pas la puissance statistique requise pour détecter une différence entre les groupes concernant ces effets indésirables rares, les hausses apparentes sont considérées comme cliniquement importantes. De plus, certains de ces effets indésirables, notamment les pneumonies, ont été rapportés antérieurement chez des patients traités pour la goutte, particulièrement lors d'utilisation de doses cumulatives élevées ou lors d'un traitement de durée prolongée (Tsai 2019). Dans l'ensemble, des craintes d'innocuité pour ces signaux de toxicité ont été exprimées quant à leurs liens avec le traitement à la colchicine ainsi qu'avec leurs incidences réelles et leurs significations cliniques en pratique courante.

### Étude LoDoCo2

Il s'agit d'un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu ayant pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de la colchicine à celles d'un placebo chez des patients ayant une maladie coronarienne chronique. Elle a été réalisée sur 5 522 patients adultes. Pour être admis, ces patients devaient avoir une maladie coronarienne stable depuis au moins six mois. Ils devaient être observants à leur thérapie usuelle et ne devaient pas présenter, entre autres, d'insuffisance cardiaque sévère de classe III ou IV de la NYHA. De surcroît, pour être admissibles à la répartition aléatoire, ils devaient être tolérants et adhérents au traitement à la colchicine administré sur une période de rodage d'un mois. Après cette période, une stratification par pays (Pays-Bas ou Australie) a été effectuée lors de la répartition aléatoire des patients admissibles. Ceux-ci ont été répartis en deux groupes pour recevoir la colchicine à libération immédiate à une dose de 0,5 mg ou un placebo, administrés une fois par jour par voie orale, en ajout aux traitements standards.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité est un paramètre composite défini par la survenue d'un décès de cause cardiovasculaire, d'un IM spontané ou non procédural, d'un AVC ischémique ou d'une revascularisation coronarienne liée à l'ischémie. Les paramètres secondaires notables incluent le paramètre composite constitué de la combinaison de décès de cause cardiovasculaire, d'IM spontané ou d'AVC ischémique, ainsi que chacune des composantes du paramètre composite principal prises individuellement et le taux de mortalité de toutes causes confondues. Afin de contrôler l'inflation du risque d'erreur de type 1 (alpha), les paramètres secondaires ont été testés selon une approche hiérarchisée. Le traitement était administré jusqu'à ce que le nombre total d'événements cardiovasculaires requis pour l'analyse statistique, fixé à 331 événements, soit atteint. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter, après un suivi médian de 28,6 mois, sont présentés au 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 l'étude LoDoCo2 (Nidorf 2020)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup>	Colchicine <sup>b</sup> (n = 2 762)	Placebo <sup>b</sup> (n = 2 760)	RRI (IC95 %) valeur p
Paramètre principal composite <sup>c</sup>	6,8 %	9,6 %	0,69 (0,57 à 0,83) p < 0,001 <sup>d</sup>
Paramètre secondaire composite <sup>e</sup>	4,2 %	5,7 %	0,72 (0,57 à 0,92) p = 0,007 <sup>d</sup>
Infarctus du myocarde ou revascularisation coronarienne liée à l'ischémie	5,6 %	8,1 %	0,67 (0,55 à 0,83) p < 0,001 <sup>d</sup>
Décès de cause cardiovasculaire ou infarctus du myocarde	3,6 %	5,0 %	0,71 (0,55 à 0,92) p = 0,01 <sup>d</sup>
Revascularisation coronarienne liée à l'ischémie	4,9 %	6,4 %	0,75 (0,60 à 0,94) p = 0,01 <sup>d</sup>
Infarctus du myocarde	3,0 %	4,2 %	0,70 (0,53 à 0,93) p = 0,01 <sup>d</sup>
Accident vasculaire cérébral ischémique	0,6 %	0,9 %	0,66 (0,35 à 1,25) p = 0,20 <sup>f</sup>
Décès de toutes causes confondues	2,6 %	2,2 %	1,21 (0,86 à 1,71)
Décès de cause cardiovasculaire	0,7 %	0,9 %	0,80 (0,44 à 1,44)

IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; RRI : Rapport des risques instantanés.

- a Paramètres exprimés en proportion de patients. L'ordre d'apparition des paramètres reflète la hiérarchie des analyses statistiques.
- b Traitement une fois par jour à la colchicine 0,5 mg (formulation à libération immédiate) ou au placebo, en ajout aux traitements standards pour la réduction des événements athérombotiques.
- c Comprend la survenue du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde spontané/non procédural, accident vasculaire cérébral ischémique ou revascularisation coronarienne liée à l'ischémie.
- d Ces résultats sont statistiquement significatifs, avec un seuil de signification de 0,05 (test bilatéral).
- e Comprend la survenue du premier des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde spontané/non procédural ou accident vasculaire cérébral ischémique.
- f Ce résultat n'est pas statistiquement significatif, avec un seuil de signification de 0,05 (test bilatéral).

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- La période de rodage introduit un biais de sélection en faveur de patients qui sont tolérants et observants au traitement.
- Les caractéristiques initiales des patients sont généralement bien équilibrées entre les groupes.
- La durée de l'étude est suffisante pour répondre aux objectifs principaux, mais ne permet pas d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la colchicine à long terme.
- Le paramètre d'évaluation principal est jugé approprié dans le contexte d'une étude cardiovasculaire.
- Le plan statistique est considéré comme étant adéquat pour apprécier les différents paramètres d'évaluation et un ajustement pour la multiplicité des analyses pour les paramètres secondaires a été effectué.
- Le nombre de patients inclus dans l'étude est adéquat selon le calcul de la taille d'échantillonnage. Cependant, il s'agit d'un échantillon de petite taille pour une étude de cardiologie.

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).

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 principalement des hommes (environ 85 %), de 66 ans d'âge moyen et provenant majoritairement des Pays-Bas (environ 65 %). Parmi ces patients, environ 12 % sont des fumeurs, la moitié souffre d'hypertension artérielle, environ 18 % sont atteints de diabète, 94 et 6 % présentent une fonction rénale de stade 1 ou 2 et de stade 3a, respectivement. En termes d'événements cardiovasculaires, 84 % des patients ont eu par le passé un syndrome coronarien aigu et celui-ci est survenu il y a plus de 24 mois chez la majorité d'entre eux (57 %). De plus, environ 84 % ont eu une revascularisation coronarienne, avec 75 % de type ICP, et 12 % ont une histoire de fibrillation auriculaire. Notons que les antécédents d'insuffisance cardiaque, d'AVC et d'IM ne sont pas rapportés, ce qui génère de l'incertitude. Les médicaments concomitants administrés à ces patients incluaient une thérapie antiplaquettaire simple ou double, une statine, un inhibiteur du système rénine-angiotensine et un bêta-bloquant pour la majorité des patients. Moins du quart des sujets recevaient un anticoagulant, de l'ézétimibe ou un bloqueur des canaux calciques.
- Il y a eu environ 15 % des patients qui ont été exclus à la suite de la phase de rodage, majoritairement en raison d'effets gastro-intestinaux. Or, leurs caractéristiques de base ne sont pas connues. De plus, les patients qui présentent des comorbidités associées à une hausse des événements athérotrombotiques (âge avancé, insuffisance coronarienne, AVC) et les femmes sont sous-représentés dans cette étude. Il est donc difficile de savoir si les résultats de l'étude peuvent être généralisés à l'ensemble de la population atteinte d'une maladie coronarienne à traiter au Québec.
- Le choix du comparateur (placebo) est adéquat. Bien que les critères d'inclusion ne mentionnent pas de spécification quant à la médication concomitante, les détails fournis laissent entendre qu'ils sont traités de façon similaire entre les groupes et conformément aux lignes directrices nationales en vigueur.
- Il est important de noter que cette étude évalue des formulations de colchicine 0,5 mg qui diffèrent de celle faisant l'objet de la présente évaluation.

Les résultats obtenus après un traitement médian de 28,6 mois chez des patients tolérants et observants à la colchicine montrent une différence statistiquement significative de 2,8 % en faveur du traitement par rapport au placebo, pour le paramètre principal composite. Les résultats pour le paramètre composite principal représentent un NNT d'environ 36 personnes pour éviter un événement. Il varie de 25 à 61 selon les bornes de l'intervalle de confiance à 95 % du paramètre principal composite. Une différence statistiquement significative en faveur de la colchicine a été observée également pour le paramètre secondaire composite, de même que pour les IM et les revascularisations individuellement. Bien que la colchicine semble diminuer la survenue d'AVC ischémiques, ce résultat semble non statistiquement significatif. Par ailleurs, il y a une faible hausse apparente de la mortalité de toutes causes confondues, avec 73 décès comptabilisés dans le groupe colchicine, comparativement à 60 dans le groupe placebo. Globalement, il ressort de cette étude que, en raison d'une incidence relativement faible et de la petite taille de l'échantillon, un faible nombre d'événements a été comptabilisé dans cette étude, ce qui contribue à l'incertitude de la signification clinique des résultats. Malgré cela, les résultats d'efficacité sont en faveur de la colchicine comparativement au placebo.

En ce qui concerne l'innocuité, la colchicine semble globalement bien tolérée dans l'étude. Cependant, la période de rodage introduit un biais important, puisque seuls les patients tolérants et observants au

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).



traitement ont pu participer à la phase comparative. Ainsi, l'interprétation des résultats d'innocuité de l'étude doit être entreprise avec beaucoup de prudence. De plus, malgré cette phase de sélection, environ 11 % des patients des deux groupes ont cessé le traitement avant la fin de l'étude. Parmi les effets indésirables notables, il y a une hausse apparente de la mortalité non cardiovasculaire, avec 53 décès dénombrés dans le groupe colchicine, comparativement à 35 dans le groupe placebo. Il est difficile de statuer sur l'importance clinique de ce signal compte tenu du petit nombre de cas répertoriés. Des données additionnelles sur plus de patients avec un suivi plus long seraient nécessaires pour mieux comprendre la portée clinique de cette observation. Dans l'étude, des taux similaires de cancer ainsi que d'hospitalisation pour infection, pneumonie ou problème gastro-intestinal ont été rapportés dans les deux groupes. Globalement, la colchicine semble bien tolérée chez les patients qui ne présentaient pas d'effet indésirable durant la phase de rodage. Néanmoins, le signal de hausse de la mortalité non cardiovasculaire et, dans une moindre mesure, celui de la mortalité de toutes causes sont jugés cliniquement importants considérant leur gravité et le fait que l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence sur ces paramètres.

### Méta-analyse (Samuel)

La méta-analyse de Samuel a pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'administration de la colchicine à faible dose en ajout aux traitements standards pour la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints d'une coronaropathie. Les analyses ont été réalisées à partir des données agglomérées de quatre études contrôlées à répartition aléatoire, soit COLCOT, LoDoCo2, COPS (Tong 2020) et LoDoCo (Nidorf 2013). Au total, cela représente 11 594 patients, y compris 5 774 sujets ayant reçu un traitement à la colchicine et 5 820 patients ayant reçu un placebo (ou aucun traitement pour les 282 patients du groupe contrôle dans l'étude LoDoCo), en ajout au traitement standard. La majorité des patients (environ 89 %) proviennent des études COLCOT et LoDoCo2. Le paramètre principal d'évaluation est le paramètre composite, défini par la survenue de l'un des événements suivants : décès de cause cardiovasculaire, IM, AVC ischémique ou revascularisation coronarienne d'urgence. Les paramètres secondaires incluent entre autres les composantes individuelles du paramètre principal ainsi que les thromboses veineuses profondes, les embolies pulmonaires et les fibrillations auriculaires. Notons également que la survenue de certains effets indésirables a été évaluée, dont les infections, les pneumonies et les hospitalisations pour des événements gastro-intestinaux.

L'appréciation par l'INESSS de cette méta-analyse est la suivante :

- La méthodologie et les analyses sont bien détaillées et appropriées.
- La stratégie de recherche est suffisamment explicitée et a permis de répertorier les études pertinentes et jugées d'intérêt. Selon l'évaluation des investigateurs avec l'outil Cochrane de l'évaluation des biais, trois des quatre études ont un faible risque de biais et une des études suscite une certaine inquiétude (LoDoCo).
- Les études évaluées diffèrent entre elles par les conditions cardiovasculaires sous-jacentes des populations de patients incluses. Aucun ajustement n'a été apporté pour tenter d'homogénéiser les caractéristiques démographiques des patients entre les études.
- Les traitements des études sont tous administrés en ajout aux traitements standards, ce qui est adéquat. Cependant, parmi les quatre études incluses, seuls les patients de l'étude COLCOT recevaient le Myinfla<sup>MC</sup>; les autres sujets ont reçu une dose de 0,5 mg d'une formulation à libération immédiate de colchicine une fois par jour ou deux fois par jour durant le premier mois pour les patients de l'étude COPS.

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).

- Le choix des paramètres de cette méta-analyse est acceptable, puisqu'ils font partie des paramètres principaux de la plupart des études incluses et qu'ils sont cliniquement pertinents.
- En utilisant les données individuelles des patients, certains paramètres de l'étude COLCOT ont été recalculés selon les définitions utilisées dans l'étude LoDoCo2, afin de maximiser la cohérence entre les études lors de la mise en commun des résultats. Ces paramètres sont la mesure d'efficacité composite principale et secondaire ainsi que les AVC. Les ressuscitations après arrêt cardiaque et les AVC non ischémiques ont été exclus de ce recalcul du paramètre composite principal et le paramètre des AVC a été restreint aux AVC ischémiques. Cependant, les paramètres d'évaluation des études COPS et LoDoCo n'ont pu être uniformisés.
- Les paramètres d'innocuité évalués sont cliniquement pertinents. Pour cette analyse, les données de COLCOT ont également été recalculées pour favoriser la cohérence des données. Il est important de rappeler que les résultats d'innocuité de l'étude LoDoCo2 sont biaisés par le devis de l'étude qui incluait une période de rodage.
- Plusieurs analyses de sensibilité pertinentes réalisées ont permis d'évaluer des données selon différents scénarios, par exemple entre les patients ayant subi un syndrome coronarien aigu et ceux atteints d'un syndrome chronique.
- Il n'y a pas eu d'analyse de la mortalité non cardiovasculaire pour le regroupement COLCOT et LoDoCo2.

Puisque la comptabilisation d'un faible nombre d'événements a été reconnue comme une des limites importantes des études COLCOT et LoDoCo2, l'appréciation des résultats d'efficacité regroupés s'avère pertinente. Toutefois, seule l'analyse de sensibilité incluant les études COLCOT et LoDoCo2 a été retenue pour la présente évaluation, en raison du fait que ces essais comprennent le plus grand nombre de patients, les paramètres d'évaluation de l'étude COLCOT ont pu être harmonisés à ceux de l'étude LoDoCo2 et le suivi médian des deux études est similaire.

Pour le paramètre principal composite, les résultats des études COLCOT et LoDoCo2 indiquent que le rapport des risques instantanés est en faveur de la colchicine par rapport au placebo. Lorsqu'analysées individuellement, les composantes d'IM, d'AVC ischémique et de revascularisation coronarienne, de même que le paramètre composite secondaire sont en faveur de la colchicine. Cependant, même en regroupant les données, un bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire demeure incertain.

En ce qui a trait à l'innocuité, l'évaluation du regroupement des quatre études retenues pour la méta-analyse aurait dû être l'approche privilégiée en supposant la disponibilité générale des données. Dans l'ensemble, il ressort de la méta-analyse de Samuel que plus d'effets indésirables ont été observés avec la colchicine comparativement au placebo. Notamment, une augmentation apparente de pneumonies, d'hospitalisations pour un événement gastro-intestinal et de thromboses veineuses profondes ou d'embolies pulmonaires avec la colchicine a été répertoriée. En raison de la phase de rodage dans l'étude LoDoCo2 qui ajoute un biais de sélection pour les patients tolérant la colchicine, l'ampleur des signaux d'effets indésirables graves semble plus faible lorsque les données des études COLCOT et LoDoCo2 sont regroupées. Enfin, pour ce qui est de la mortalité non cardiovasculaire, il est jugé plus approprié d'apprécier le regroupement des résultats de toutes les études ayant rapporté le paramètre évalué, c'est-à-dire que l'exclusion de l'étude LoDoCo2 aurait dû être privilégiée en supposant la disponibilité des données. Le signal de hausse de la mortalité non cardiovasculaire semble persister avec les données regroupées provenant des quatre études.

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).

Somme toute, même si les résultats d'efficacité regroupés favorisent dans l'ensemble la colchicine, les bénéfices sont jugés d'une ampleur modeste. Quant au profil d'innocuité, le signal d'augmentation de la mortalité non cardiovasculaire est jugé cliniquement important et les mêmes inquiétudes signalées lors de l'appréciation des études COLCOT et LoDoCo2 subsistent.

### **Perspective du patient**

Dans le cadre de la présente évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patients ou d'associations 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.

Comme recommandé par les sociétés savantes, l'optimisation de l'utilisation des nombreuses thérapies actuellement disponibles constitue, de l'avis des cliniciens, l'avenue à prioriser pour diminuer les risques d'événements athérombotiques chez la population québécoise adulte atteinte de maladie coronarienne. Ainsi, selon eux, le besoin de santé serait comblé en bonne partie par les traitements standards actuels. Notons que l'incidence relativement faible des événements athérombotiques dans les groupes contrôles des études COLCOT et LoDoCo2 est en adéquation avec ce constat.

Il existe cependant un petit nombre de patients qui subissent des récurrences d'événements athérombotiques malgré l'optimisation des traitements standards. Ainsi, pour ces patients, il est important d'offrir de nouveaux traitements ayant des mécanismes d'action différents. En ce sens, le mécanisme de la colchicine qui cible l'inflammation est jugé intéressant. En effet, la réduction de l'inflammation, réputée jouer un rôle important dans les maladies cardiovasculaires, est l'une des avenues possibles et suscite un certain engouement. Cependant, aucun traitement anti-inflammatoire n'était disponible dans l'arsenal thérapeutique pour la réduction des événements athérombotiques jusqu'à l'homologation de la colchicine.

Les experts consultés jugent que les résultats de l'étude LoDoCo2 sont pertinents, même si ce n'est pas Myinfla<sup>MC</sup> qui a été utilisé. De plus, la prise en charge des patients atteints de maladie coronarienne devrait être similaire entre le Canada, et les pays dans lesquels s'est déroulée l'étude LoDoCo2, soit les Pays-Bas et l'Australie.

Selon eux, les résultats obtenus avec la colchicine dans les études COLCOT et LoDoCo2 montrent dans l'ensemble un bénéfice incrémental dont l'ampleur est jugée tout au plus modeste par rapport aux thérapies standards utilisées optimalement. En outre, le faible nombre d'événements dans les études COLCOT et LoDoCO2 est considéré comme une source d'incertitude importante. Par ailleurs, un manque de constance a aussi été observé entre les deux études principales quant aux paramètres pour lesquels une réduction statistiquement significative est observée en faveur de la colchicine, ce qui augmente l'incertitude en ce qui concerne la validité des résultats. De plus, une réduction plus grande était observée pour certains paramètres comme les revascularisations coronariennes, qui sont certes pertinentes, mais jugées cliniquement moins importantes que d'autres événements athérombotiques pour lesquels il n'y avait pas d'amélioration statistiquement significative, telle la mortalité cardiovasculaire. De surcroît, une réduction de la mortalité n'a pas été démontrée avec Myinfla<sup>MC</sup>, et un signal semble même montrer

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).

une légère hausse de la mortalité de toutes causes liée à une hausse de la mortalité non cardiovasculaire. Ainsi, tous ces éléments contribuent à l'incertitude du bénéfice qui pourrait être escompté avec la colchicine à la dose de 0,5 mg.

Dans leur appréciation de l'innocuité de la colchicine, les cliniciens ont exprimé de sérieuses réserves en ce qui a trait à la hausse apparente de la mortalité non cardiovasculaire. De plus, les risques d'infections et de pneumonies les inquiètent. En effet, l'augmentation des infections a été documentée avec d'autres anti-inflammatoires étudiés chez des patients avec une maladie cardiovasculaire (Ridker 2017). De surcroît, une hausse des pneumonies a été observée chez des patients utilisant la colchicine pour le traitement de la goutte. Ainsi, les résultats d'innocuité des études appréciées lors de cette évaluation vont de pair avec ce qui est déjà documenté pour des agents au même mécanisme d'action et pour la même molécule utilisée pour d'autres indications. Par conséquent, dans un contexte de maladie chronique survenant principalement chez une population plus âgée, ces signaux d'innocuité sont jugés cliniquement importants. En ce sens, les cliniciens jugent que la prudence est à privilégier dans l'attente de données supplémentaires qui permettraient de confirmer les bénéfices et d'écarter les risques, notamment en ce qui a trait à la mortalité. En outre, considérant la durée des études, jugée courte, l'ampleur du bénéfice, jugée modeste, et les effets indésirables graves, les cliniciens sont hésitants à l'idée de traiter leurs patients à vie par la colchicine pour la réduction des événements athérombotiques. En effet, la durée de traitement optimale reste, selon eux, à éclaircir.

Par ailleurs, les cliniciens ont discuté de l'utilisation des formulations de colchicine 0,6 mg à libération immédiate inscrites sur les listes, étant donné que l'étude LoDoCo2 n'a pas utilisé Myinfla<sup>MC</sup>, mais plutôt des formulations à libération immédiate de 0,5 mg. Notons qu'il n'existe aucune donnée comparant les formulations de colchicine 0,6 mg à libération immédiate au Myinfla<sup>MC</sup> 0,5 mg. À ce propos, les cliniciens rapportent une utilisation anecdotique de la colchicine 0,6 mg pour la réduction des événements athérombotiques, et ce, même si les résultats de l'étude COLCOT sont publiés depuis bientôt deux ans. Certes, les formulations de colchicine inscrites sur les listes ne sont pas indiquées par Santé Canada pour la réduction des événements athérombotiques, mais ils estiment qu'une formulation qui contient une dose légèrement plus élevée de 0,1 mg devrait offrir la même efficacité. Néanmoins, elles pourraient peut-être présenter un profil d'innocuité défavorable par rapport à Myinfla<sup>MC</sup>. Certains cliniciens pourraient alors être tentés d'utiliser Myinfla<sup>MC</sup>, si disponible, pour des indications autres que la réduction des événements athérombotiques afin de tenter de réduire les effets indésirables associés à la colchicine 0,6 mg. Toutefois, en l'absence de données comparant Myinfla<sup>MC</sup> à la colchicine 0,6 mg à libération immédiate, il est difficile de se prononcer sur un bénéfice potentiel de Myinfla<sup>MC</sup> quant au profil d'innocuité.

À la lumière de ces informations et des incertitudes soulevées en lien avec les études de la présente évaluation, les cliniciens ne s'attendent pas à ce que la colchicine devienne largement utilisée pour la réduction des événements athérombotiques chez les patients avec une maladie coronarienne. L'intérêt de la colchicine pourrait concerner les patients qui subissent des récurrences d'événements athérombotiques malgré l'optimisation des traitements standards, mais, selon les cliniciens, cette utilisation devrait demeurer anecdotique, même advenant l'inscription de Myinfla<sup>MC</sup>.

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 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 :

- Les maladies cardiovasculaires représentent la deuxième cause de décès au Canada. L'incidence de maladie coronarienne est très élevée. Notons que la prévalence est beaucoup plus élevée que l'incidence et augmente dans le temps avec la réduction de la mortalité associée aux événements coronariens aigus. La prise en charge de la maladie coronarienne vise à réduire la survenue d'événements athérombotiques subséquents, ce qui réduit la morbidité et la mortalité qui y sont associées.
- Plusieurs traitements utilisés pour la réduction des événements athérombotiques chez les personnes atteintes d'une maladie coronarienne sont actuellement inscrits, notamment des antiplaquettaires, des antithrombotiques, des hypolipidémiants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes du récepteur de l'angiotensine II et des bêta-bloquants. Toutefois, aucun traitement dans l'arsenal thérapeutique disponible ne cible la réduction de l'inflammation, qui est réputée jouer un rôle important dans les maladies cardiovasculaires.
- Myinfla<sup>MC</sup> est une formulation de colchicine 0,5 mg à libération prolongée, disponible sous forme de comprimé pelliculé avec un enrobage entérique. Il s'agit de la seule formulation de colchicine indiquée par Santé Canada pour la réduction des événements athérombotiques chez les personnes atteintes d'une maladie coronarienne.
- L'ampleur du besoin de santé populationnel pourrait être jugée comme faible. Il existe cependant un petit nombre de patients qui subissent des récurrences d'événements athérombotiques malgré l'optimisation des traitements standards. Ainsi, pour ces patients, l'accès à de nouveaux traitements aux mécanismes d'action différents serait souhaitable.
- Les résultats d'efficacité de la colchicine 0,5 mg reposent sur deux études de bonne qualité méthodologique (COLCOT et LoDoCo2), qui ont cependant exclu les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère de classe III-IV de la NYHA. Notons que Myinfla<sup>MC</sup> a été utilisé uniquement dans l'étude COLCOT. De plus, une période de rodage dans l'étude LoDoCo2 a introduit un biais de sélection en faveur de patients qui tolèrent et qui sont observants au traitement.
- Les résultats de l'étude COLCOT chez les patients ayant subi un IM dans les 30 derniers jours montrent une réduction d'événements pour le paramètre composite qui regroupe les décès cardiovasculaires, les IM, les AVC et les hospitalisations pour les revascularisations urgentes. Cette réduction semble surtout due à une baisse des hospitalisations pour les revascularisations urgentes et des AVC. Par ailleurs, bien qu'un signal en faveur de la colchicine soit observé, il n'y a pas de gain statistiquement significatif pour le paramètre composite qui exclut les hospitalisations pour les revascularisations urgentes ni pour les paramètres de mortalité cardiovasculaire et d'IM.
- Les résultats de l'étude LoDoCo2 chez les patients avec une maladie coronarienne stable depuis au moins six mois montrent une réduction d'événements pour les paramètres composites, avec ou sans les hospitalisations pour les revascularisations, ainsi que pour les IM. Toutefois, bien qu'un signal en faveur de la colchicine soit observé, il n'y a pas de gain évident pour le paramètre de mortalité cardiovasculaire ni d'AVC.
- Les résultats de la méta-analyse de Samuel pour le regroupement des études COLCOT et LoDoCo2 montrent une réduction d'événements pour les paramètres composites avec ou sans les hospitalisations pour les revascularisations, pour les IM, pour les AVC et pour les hospitalisations

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).

pour les revascularisations. En outre, bien qu'un signal en faveur de la colchicine soit observé, il n'y a pas de gain statistiquement significatif pour le paramètre de mortalité cardiovasculaire, même en regroupant les données.

- Dans tous les cas, il n'y a aucun gain observé sur la mortalité de toutes causes avec l'ajout de la colchicine. Par ailleurs, les résultats de l'étude LoDoCo2 montrent un signal de hausse non statistiquement significatif de la mortalité de toutes causes confondues.
- Globalement, les résultats des études COLCOT, LoDoCo2 ainsi que ceux du regroupement dans la méta-analyse de Samuel de ces deux études, avec ou sans les études LoDoCo et COPS, semblent montrer que plus d'effets indésirables ont été observés avec la colchicine comparativement au placebo. Des effets indésirables liés au système gastro-intestinal ont été légèrement plus fréquents avec la colchicine. De plus, certains effets indésirables plus graves sont associés à l'utilisation de la colchicine, notamment une hausse des pneumonies. Par ailleurs, certaines inquiétudes demeurent quant à une hausse potentielle de la survenue d'infections, de thromboses veineuses profondes, d'embolies pulmonaires et d'hospitalisations pour un événement gastro-intestinal. De surcroît, un signal de hausse de la mortalité non cardiovasculaire est observé avec la colchicine. L'utilisation de la colchicine a déjà été associée à une hausse des pneumonies et une hausse des infections a été rapportée par les cliniciens consultés avec l'utilisation des anti-inflammatoires chez les patients avec une maladie cardiovasculaire. À noter que la phase de rodage de l'étude LoDoCo2 induit une sous-estimation des effets indésirables.
- Plusieurs formulations génériques contenant 0,6 mg de colchicine à libération immédiate sont inscrites sans restriction sur les listes de médicaments.
- Il n'y a aucune donnée qui compare Myinfla<sup>MC</sup> 0,5 mg à libération prolongée aux formulations de colchicine 0,6 mg à libération immédiate inscrites sur les listes. Ainsi, on ne peut conclure à aucun gain d'une formulation par rapport à l'autre, tant pour l'efficacité que l'innocuité.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Myinfla<sup>MC</sup> n'est pas reconnue comme traitement visant la réduction des événements athérombotiques, en appoint aux traitements standards, chez les adultes qui ont une maladie coronarienne préexistante.

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

#### **Motifs de la position unanime**

- Considérant les nombreuses options de traitements disponibles et reconnues efficaces pour la réduction des événements athérombotiques, l'ampleur du besoin de santé à combler est jugée faible.
- En appoint aux traitements standards, les résultats des études COLCOT et LoDoCo2 montrent que la colchicine réduit les événements athérombotiques chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde dans les 30 jours précédents et chez ceux atteints d'une maladie coronarienne stable depuis au moins 6 mois. Bien que certains résultats soient statistiquement significatifs, cette réduction est jugée cliniquement modeste, particulièrement pour la réduction de la mortalité cardiovasculaire. Par ailleurs, la diminution

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 plus substantielle semble porter sur les revascularisations coronariennes. Celle-ci pourrait être considérée comme cliniquement moins significative que la diminution d'autres événements du paramètre composite, comme la mortalité cardiovasculaire.

- L'utilisation de formulation autre que le Myinfla<sup>MC</sup> dans l'étude LoDoCo2 constitue une limite importante. De plus, les patients qui présentent des comorbidités associées à une hausse des événements athérombotiques (tels qu'un âge avancé, des antécédents d'une insuffisance cardiaque ou d'AVC) sont sous-représentés dans les études. Ces éléments ajoutent de l'incertitude quant à la validité externe du bénéfice observé.
- En ce qui concerne l'innocuité, plusieurs résultats sont jugés préoccupants. Ceux-ci incluent notamment la mortalité non cardiovasculaire, les pneumonies et les autres infections, les thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires ainsi que les hospitalisations pour un événement gastro-intestinal pour lesquelles l'incidence semble augmenter chez les patients traités à la colchicine. Ces inquiétudes sont d'autant plus justifiées en considération de l'ampleur des bénéfices, qui est jugée modeste.
- Les bénéfices que Myinfla<sup>MC</sup> pourrait procurer sont trop incertains pour affirmer que l'accès à ce médicament comblerait un besoin de santé chez les adultes atteints d'une maladie coronarienne.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Agence de la santé publique du Canada (ASPC)**. Rapport du système canadien de surveillance des maladies chroniques : les maladies du cœur au Canada, 2018. Ottawa (Ontario). [En ligne] <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/diseases-conditions/report-heart-disease-canada-2018/pub1-fra.pdf>
- **Institut national de santé publique du Québec (INSPQ)**, Bureau d'information et d'études en santé des populations (4 septembre 2018). Portrait de l'ensemble des maladies vasculaires au Québec : prévalence, incidence et mortalité. Québec (Québec) [En ligne] [https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2446\\_portrait\\_maladies\\_vasculaires.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2446_portrait_maladies_vasculaires.pdf)
- **Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et coll.** Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J* 2015;36(19):1163-70.
- **Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, et coll.** Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:404-10.
- **Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et coll.** Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med* 2020; 383:1838-47.
- **Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et coll.** Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119-31.
- **Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, et coll.** Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Cardiol* 2021;37(5):776-85.
- **Tardif JC, Kouz S, Waters D, et coll.** Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2019;381:2497-505.
- **Tong DC, Quinn S, Nasis A, et coll.** Colchicine in patients with acute coronary syndrome: the Australian COPS randomized clinical trial. *Circulation* 2020;142:1890-900.
- **Tsai TL, Wei JCC, Wu YT, et coll.** The association between usage of colchicine and pneumonia: a nationwide, population-based cohort study. *Front Pharmacol* 2019;10:908-08.

*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).