

ACCEL-SEVELAMER^{MC} – Hyperphosphatémie en cas d'insuffisance rénale chronique

Avis transmis au ministre en mai 2018

Marque de commerce : Accel-Sevelamer

Dénomination commune : Sévélamer (carbonate de)

Fabricant : Accel

Forme : Comprimé

Teneur : 800 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

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 au ministre d'inscrire Accel-Sevelamer^{MC} sur les listes des médicaments pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie. L'indication reconnue pour le paiement est la même que celle du carbonate de sévélamer.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le carbonate de sévélamer est un polymère utilisé comme chélateur du phosphate. Il est indiqué pour « la maîtrise de l'hyperphosphatémie chez les patients dialysés souffrant d'insuffisance rénale terminale ». Accel-Sevelamer^{MC} est un médicament multisource; sa dénomination commune, forme et teneur sont les mêmes que Renvela^{MC}, lequel est inscrit à la section des médicaments d'exception des listes. Il s'agit de la première évaluation d'Accel-Sevelamer^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

L'homologation des comprimés d'Accel-Sevelamer^{MC} est fondée principalement sur des données provenant d'études *in vitro*. En effet, le carbonate de sévélamer agissant localement sans être absorbé, il n'a pas été possible de réaliser une étude conventionnelle de bioéquivalence avec les versions multisource et novatrice. Au moment d'évaluer le présent dossier, il n'existe pas de directives réglementaires au Canada pour la réalisation d'études *in vitro* avec le sévélamer. Les recommandations américaines suggérées dans le *Draft Guidance on Sevelamer Carbonate* (FDA – version révisée en juin 2015) ont donc été jugées acceptables par Santé Canada.

Par conséquent, les données non publiées de deux études *in vitro* ont été retenues par l'INESSS afin d'apprécier la valeur thérapeutique d'Accel-Sevelamer^{MC}. Une étude clinique non publiée a également été considérée.

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).

Données *in vitro*

La première étude est un essai de liaison à l'état d'équilibre. Elle a pour but d'évaluer l'équivalence entre les comprimés d'Accel-Sevelamer^{MC} et ceux de Renvela^{MC} de source européenne (EU) quant à la liaison du phosphate. Le paramètre d'évaluation principal est la détermination de la constante de capacité k_2 . Cette dernière réfère à la quantité apparente maximale de phosphate pouvant être liée par unité de poids de sévelamer. Le choix de la formulation européenne de Renvela^{MC} comme produit de référence est justifié par la démonstration que sa composition qualitative et sa capacité de liaison du phosphate sont semblables à celles de Renvela^{MC} de source canadienne. Les résultats obtenus permettent de conclure qu'Accel-Sevelamer^{MC} est bioéquivalent à Renvela^{MC} EU. En effet, les intervalles de confiance à 90 % (IC90 %) des ratios des constantes k_2 des formulations de carbonate de sévelamer comparées sont compris entre 80 % et 125 %.

Une étude de cinétique servant à appuyer les résultats de l'étude précédente a également été évaluée. Elle a pour but de comparer la cinétique de liaison du phosphate entre les comprimés d'Accel-Sevelamer^{MC} et de Renvela^{MC} EU. Globalement, les résultats indiquent qu'Accel-Sevelamer^{MC} a une capacité de liaison du phosphate en fonction du temps qui est comparable à celle du produit novateur.

L'INESSS juge que les études *in vitro* présentées sont appropriées pour la démonstration de la bioéquivalence. De plus, elles ont été réalisées en conformité avec l'ensemble des recommandations énoncées dans l'ébauche de lignes directrices américaines pour les produits du carbonate de sévelamer.

Données cliniques

Une étude clinique a été conduite chez 93 patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Il s'agit d'un essai de phase III réalisé en chassé-croisé, à répartition aléatoire et à double insu, d'une durée de 16 semaines. Il a pour but d'évaluer l'innocuité des comprimés d'Accel-Sevelamer^{MC}. Les patients inclus devaient être sous hémodialyse depuis au moins trois mois. De plus, leur taux de phosphate sérique devait être de 1,78 mmol/l ou plus à l'inclusion. Les sujets ont été répartis selon un ordre variable pour recevoir un à cinq comprimés de 800 mg d'Accel-Sevelamer^{MC} ou de Renvela^{MC} EU trois fois par jour aux repas, et ce, pendant huit semaines pour chaque traitement à l'étude. Le coparamètre d'évaluation principal est la survenue des effets indésirables liés au traitement et le pourcentage d'abandons liés aux effets indésirables.

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

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Le nombre de sujets inclus est adéquat compte tenu du devis en chassé-croisé.
- Les caractéristiques de base des patients représentent bien celles de la population qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe : la majorité d'entre eux sont des hommes caucasiens d'environ 51 ans et ils sont sous hémodialyse depuis quatre ans en moyenne. Le diagnostic primaire ayant conduit à la maladie rénale chronique est la néphropathie hypertensive, la néphropathie diabétique, la glomérulonéphrite ou d'autres causes.
- Les paramètres d'évaluation principaux sont pertinents en raison de l'objectif de cette étude.
- Le choix de la formulation européenne de Renvela^{MC} comme produit de référence est approprié puisque sa similitude avec Renvela^{MC} de source canadienne est documentée adéquatement.

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).

Les résultats montrent que le nombre d'effets indésirables rapporté est de même ampleur pour les deux formulations comparées. La majorité d'entre eux sont d'intensité légère et ne sont pas liés au traitement. Pour ce qui est du pourcentage d'abandons liés aux effets indésirables, il est de 1,1 % pour les deux produits. En somme, rien n'indique que l'innocuité d'Accel-Sevelamer^{MC} serait différente de celle de Renvela^{MC}.

L'équivalence entre les comprimés d'Accel-Sevelamer^{MC} et ceux de Renvela^{MC} quant au contrôle du phosphate sérique a aussi été évaluée. Les résultats de l'analyse sur la population *per protocole* montrent que la concentration moyenne de phosphate sérique mesurée pour les comprimés d'Accel-Sevelamer^{MC} est équivalente à celle des comprimés de Renvela^{MC}. En effet, l'IC90 % du ratio des moyennes géométriques du produit test sur le produit de référence est compris entre 80 % et 125 %. Les résultats selon l'ensemble d'analyse intégrale confirment aussi l'équivalence entre les deux formulations.

Besoin de santé

Accel-Sevelamer^{MC} n'apporte pas de bénéfice clinique supplémentaire par rapport à Renvela^{MC}. Son inscription représenterait donc, tout au plus, une option additionnelle pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'Accel-Sevelamer^{MC} 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 d'une étude *in vitro* de liaison à l'état d'équilibre montrent que les comprimés d'Accel-Sevelamer^{MC} sont bioéquivalents à ceux du produit de référence Renvela^{MC}.
- Les résultats d'une étude clinique de bonne qualité méthodologique démontrent que le profil d'innocuité d'Accel-Sevelamer^{MC} est comparable à celui de Renvela^{MC}. De plus, Accel-Sevelamer^{MC} permet un contrôle du phosphate sérique équivalent à celui obtenu avec Renvela^{MC}.
- Accel-Sevelamer^{MC} représenterait, tout au plus, une option additionnelle pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie.

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

Le prix de vente garanti par comprimé de 800 mg d'Accel-Sevelamer^{MC} est de 1,27 \$, lequel est inférieur à celui de Renvela^{MC}, qui est de 1,50 \$. En considérant une administration variant d'un à six comprimés, trois fois par jour, son coût mensuel de traitement varie de 115 \$ à 688 \$, ce qui est inférieur à celui de Renvela^{MC} (135 \$ à 810 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts non publiée. Elle a pour objectif de comparer Accel-Sevelamer^{MC} à Renvela^{MC} et à Renagel^{MC}, en s'appuyant sur l'hypothèse selon laquelle ces deux derniers produits sont cliniquement équivalents. Seul le coût d'acquisition des médicaments y est considéré, sur un horizon temporel d'un an. Le fabricant estime que

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).

le coût annuel d'Accel-Sevelamer^{MC} (■ \$) ■■■■■ à celui de Renvela^{MC} (■ \$) et de Renagel^{MC} (■ \$).

L'INESSS juge qu'une analyse de minimisation des coûts est justifiée. Toutefois, il considère que Renvela^{MC} est le comparateur le plus pertinent puisqu'il possède la même dénomination commune. Sur la base d'un prix par comprimé plus faible, tout traitement avec Accel-Sevelamer^{MC} est de coût inférieur à un traitement avec Renvela^{MC} pour une posologie identique. Cela en fait donc une option efficiente.

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)

Analyse d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire s'appuyant sur des données de facturation a été soumise par le fabricant afin d'évaluer l'effet du remboursement d'Accel-Sevelamer^{MC} sur le budget de la RAMQ. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
MARCHÉ ET TRAITEMENTS COMPARATEURS		
Comparateurs considérés	Renvela ^{MC} et Renagel ^{MC}	Renvela ^{MC}
Parts de marché d'Accel-Sevelamer ^{MC}	■ %, ■ % et ■ %	60 %, 64 % et 68 %
Application du prix le plus bas (PPB)	Sans objet	Oui
FACTEUR INFLUENÇANT LES COÛTS DE TRAITEMENT		
Posologie quotidienne moyenne	■ comprimés	4,7 comprimés

Selon le fabricant, des économies d'environ ■ \$ sont estimées sur le budget de la RAMQ au cours des trois années suivant son inscription.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment :

- Comparateurs considérés : Seul Renvela^{MC} est retenu, car ce dernier est le produit de référence d'Accel-Sevelamer^{MC}.
- Parts de marché d'Accel-Sevelamer^{MC} : Elles correspondent à celles mises de l'avant par ■■■■■ lequel est représentatif du scénario de base de l'INESSS.
- Application du prix le plus bas (PPB) : L'INESSS considère la situation où le PPB s'applique aux médicaments d'une même dénomination commune, forme et teneur. Ainsi, le prix de Renvela^{MC} est réduit pour correspondre à celui d'Accel-Sevelamer^{MC}. Cette modification augmente les économies estimées.
- Posologie quotidienne moyenne : Pour son analyse, l'INESSS retient les valeurs observées selon les statistiques de facturation de la RAMQ, pour la période du 1^{er} décembre 2016 au 30 novembre 2017.

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).

Impacts budgétaires de l'inscription d'Accel-Sevelamer^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'hyperphosphatémie en cas d'insuffisance rénale chronique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
RAMQ	4 356 821 \$	4 920 373 \$	5 528 308 \$	14 805 502 \$
Nombre d'ordonnances	24 417	27 576	30 983	82 976
IMPACT NET^b				
RAMQ	-1 162 643 \$	-1 273 616 \$	-1 384 590 \$	-3 820 849 \$

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

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

Selon les hypothèses retenues par l'INESSS, il appert que des économies d'environ 3,8 M\$ seraient à prévoir pour les trois premières années suivant l'inscription d'Accel-Sevelamer^{MC}.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Accel-Sevelamer^{MC} à la section des médicaments d'exception des listes des médicaments pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie en cas d'insuffisance rénale chronique.

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

Motifs de la position unanime

- Les données *in vitro* analysées permettent de confirmer la bioéquivalence entre Accel-Sevelamer^{MC} et le produit de référence Renvela^{MC}.
- Accel-Sevelamer^{MC} présente un profil d'innocuité comparable à celui de Renvela^{MC}.
- Le coût d'un traitement avec Accel-Sevelamer^{MC} est inférieur à celui avec Renvela^{MC}, ce qui en fait une stratégie efficiente.
- L'inscription d'Accel-Sevelamer^{MC} engendrerait des économies d'environ 3,8 M\$ sur 3 ans sur le budget de la RAMQ.

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Food and Drug Administration.** Draft guidance on sevelamer carbonate. Version révisée en septembre 2015. [En ligne. Page consultée le 5 février 2018] <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm089620.pdf>

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).