

Canadian Agency for  
Drugs and Technologies  
in Health

Agence canadienne  
des médicaments et des  
technologies de la santé



## A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

**ETS**

numéro 45  
juillet 2008

L'ocréotide dans les troubles  
endocriniens, oncologiques ou  
digestifs : étude méthodique et  
analyse de l'impact budgétaire



*À l'appui des décisions éclairées*

**En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).**

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS  
600-865, avenue Carling  
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8  
Tél. : 613-226-2553  
Télec. : 613-226-5392  
Courriel : [pubs@cadth.ca](mailto:pubs@cadth.ca)

ou télécharger les publications voulues du site  
Web de l'ACMTS :  
<http://www.acmts.ca>

***Citer comme suit*** : Murphy G, Perras C, Desjardins B, Chen S, Moulton K, Jonker D, Perlman K, Pasiaka J, Ezzat S, Cripps C, Mensinkai M, Skidmore B. *L'ocréotide dans les troubles endocriniens, oncologiques ou digestifs : étude méthodique et analyse de l'impact budgétaire* [Aperçu technologique numéro 45]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

La production du rapport a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du rapport. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux canadiens.

Dépôt légal – 2008  
Bibliothèque nationale du Canada  
ISSN : 1203-9365 (version imprimée)  
ISSN : 1481-451X (version électronique)  
O0348 – juillet 2008

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386  
RENVOI DES ARTICLES NON DISTRIBUABLES PORTANT UNE ADRESSE CANADIENNE  
À AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ  
600-865, AVENUE CARLING  
OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

**Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé**

**L'ocréotide dans les troubles endocriniens,  
oncologiques ou digestifs : étude méthodique  
et analyse de l'impact budgétaire**

juillet 2008

Nous remercions Suzanne Morphet de son aide précieuse dans la préparation du présent aperçu qui couvre les grandes lignes du rapport exhaustif de Murphy et ses collaborateurs.

Le présent aperçu reprend l'essentiel du rapport d'évaluation technologique commandé par l'ACMTS : Murphy G, Perras C, Desjardins B, Chen S, Moulton K, Jonker D, Perlman K, Pasieka J, Ezzat S, Cripps C, Mensinkai M, Skidmore B. *Octreotide for endocrine, oncologic, and gastrointestinal disorders: systematic review and budget impact analysis* [Rapport technologique numéro 111]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs.

## L'ocréotide dans les troubles endocriniens, oncologiques ou digestifs : étude méthodique et analyse de l'impact budgétaire

### Technologie

L'ocréotide, analogue synthétique de la somatostatine, qui inhibe les sécrétions endocrines et exocrines.

### Troubles

Santé Canada a autorisé l'usage de l'ocréotide dans l'acromégalie, les tumeurs neuroendocrines, la chirurgie pancréatique et la prise en charge en urgence de l'hémorragie variqueuse digestive. L'ocréotide est en outre employé dans des indications non approuvées.

### Sujet

Au vu de l'emploi croissant de l'ocréotide et de la disponibilité d'un analogue de la somatostatine à action prolongée (lanréotide), une étude des données probantes sur l'efficacité clinique et la rentabilité de l'ocréotide dans ses indications approuvées et dans six emplois non approuvés s'avère opportune.

### Méthode et résultats

Des méta-analyses ou des études méthodiques, des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), des essais cliniques contrôlés et des analyses économiques pertinents ont été recensés pour les besoins de l'étude méthodique, qui couvre 82 ECR. Il a été possible d'effectuer une méta-analyse des paramètres d'intérêt dans cinq indications. Les essais cliniques contrôlés non randomisés ont été examinés aux seules fins d'évaluation des effets néfastes. L'analyse économique prend la forme d'une synthèse descriptive de huit évaluations économiques (dont quatre dans un contexte canadien) et d'une analyse de l'impact budgétaire dans cinq régimes d'assurance médicaments publics.

### Incidence sur la prise de décisions

- **Beaucoup d'incertitude subsiste.** Aucun effet sur la mortalité n'a été observé. L'ocréotide produit une amélioration, du point de vue des marqueurs substitutifs de l'efficacité ou de la maîtrise symptomatique à court terme, dans l'acromégalie, les tumeurs neuroendocrines, le saignement oesophagien et l'obstruction intestinale. Dans le carcinome hépatocellulaire, le cancer du pancréas ou la diarrhée rebelle dans l'infection par le VIH ou le sida ou par suite de chimiothérapie, aucun effet clinique constant n'a été constaté. L'ocréotide n'occasionne pas d'effets néfastes importants à court terme. L'impact sur la qualité de vie associée à la santé, l'efficacité comparative de l'ocréotide à courte durée d'action et de l'ocréotide à action prolongée ainsi que la durée optimale du traitement par l'ocréotide demeurent inconnus.
- **L'emploi de l'ocréotide dans la chirurgie pancréatique est à prendre en considération.** L'ocréotide abaisse le risque de certaines complications de la chirurgie pancréatique, et il est plus efficace et moins coûteux que le placebo.
- **Le risque de dépenses accrues est bien réel.** Advenant que les régimes d'assurance médicaments publics couvrent l'ocréotide dans des indications non approuvées, les dépenses à ce chapitre doubleront. Si le financement ne s'étend qu'aux programmes de soins palliatifs, le remboursement des frais du médicament dans les indications, approuvées et non approuvées, ne nécessitera qu'une légère augmentation budgétaire.

Le présent résumé reprend l'essentiel du rapport d'évaluation technologique exhaustif disponible sur le site Web de l'ACMTS ([www.acmts.ca](http://www.acmts.ca)) : Murphy G, Perras C, Desjardins B, Chen S, Moulton K, Jonker D, Perlman K, Pasička J, Ezzat S, Cripps C, Mensinkai M, Skidmore B. *Octreotide for Endocrine, Oncologic, and Gastrointestinal Disorders: Systematic Review and Budget Impact Analysis*.

# 1 Introduction

L'ocréotide est un analogue synthétique de la somatostatine. Il est utile dans divers troubles car il inhibe les sécrétions endocrines et exocrines qui posent problème dans bien des maladies<sup>1</sup>. Santé Canada a autorisé l'emploi du médicament dans quatre indications : l'acromégalie, les tumeurs neuroendocrines du système gastro-entéro-pancréatique (GEP/NET), la prévention des complications de la chirurgie pancréatique et la prise en charge en urgence de l'hémorragie variqueuse gastro-oesophagienne en présence de cirrhose. L'ocréotide est en outre employé dans d'autres affections, hors des indications approuvées par Santé Canada.

Pour les régimes d'assurance médicaments publics de la Colombie-Britannique, du Manitoba, de la Saskatchewan, du Nouveau-Brunswick et de la Nouvelle-Écosse, les dépenses reliées à l'ocréotide sont passées de 510 000 \$CA en 1999-2000, la première année de remboursement des frais de ce médicament, à 2,3 millions de dollars en 2005-2006. Dans cette période, le coût par demandeur a doublé pour s'élever à près de 8 670 \$, et le nombre de demandeurs est passé de 142 à 267. (L'information provient des régimes d'assurance médicaments publics de la Colombie-Britannique, du Manitoba, de la Saskatchewan, du Nouveau-Brunswick et de la Nouvelle-Écosse.)

Au Canada, le médicament est disponible dans une formulation à courte durée d'action destinée à l'administration par la voie sous-cutanée ou intraveineuse (OCT-CA) et dans une préparation retard à action prolongée destinée à l'administration intramusculaire (OCT-LA) (voir le tableau 1). Le coût du traitement de quatre semaines va de 112 \$CA à 2 975 \$CA pour ce qui de l'OCT-CA, et de 1 272 \$CA à 2 124 \$CA en ce qui a trait à l'OCT-LA, selon la dose<sup>2</sup>.

**Tableau 1 : Analogues de la somatostatine disponibles au Canada**

Produit (appellation générique) code ATC, fabricant	Teneur	DIN	Coût unitaire* (\$CA)
Sandostatin® (ocréotide) H01CB02, Novartis	50 µg/mL (1 mL)	00839191	5,36
	100 µg/mL (1 mL)	00839205	10,13
	200 µg/mL (5 mL)	02049392	97,40
	500 µg/mL (1 mL)	00839213	47,59
Ocreotide acetate Omega (octréotide) H01CB02, Omega	50 µg/mL (1 mL)	02248639	3,99
	100 µg/mL (1 mL)	02248640	7,54
	200 µg/mL (5 mL)	02248642	72,48
	500 µg/mL (1 mL)	02248641	35,42
Sandostatin® LAR® (ocréotide) H01CB02, Novartis	Flacon de 10 mg	02239323	1,272
	Flacon de 20 mg	02239324	1,697
	Flacon de 30 mg	02239325	2,124
Somatuline® Autogel® (lanréotide) H01CB03, Ipsen Limited	Seringue de 60 mg	02283395	1,102
	Seringue de 90 mg	02283409	1,470
	Seringue de 120 mg	02283417	1,840

Code ATC=code selon le système de classification anatomique thérapeutique chimique; DIN=numéro d'identification du médicament; mg=milligramme; mL=millilitre; µg=microgramme

\*L'information sur le coût unitaire des produits contenant de l'ocréotide est tirée de la liste des médicaments assurés en Alberta<sup>2</sup>; le prix du lanréotide provient de la recommandation sur ce médicament formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments<sup>3</sup>; autres sources : description et DIN des produits<sup>4-7</sup>, registre ATC de 2007 de l'Organisation mondiale de la santé<sup>8</sup>.

## 2 Objectif

La présente étude méthodique a pour objectif d'évaluer l'efficacité clinique et la rentabilité de l'ocréotide dans les quatre indications approuvées par Santé Canada et dans six indications non approuvées, à savoir la diarrhée rebelle dans l'infection par le VIH ou le sida, par suite de chimiothérapie, dans la maladie de Crohn ou par suite d'une iléostomie; le carcinome hépatocellulaire, le cancer pancréatique, l'obstruction intestinale inopérable, le syndrome de l'intestin court et l'hyperinsulinisme de l'enfant, idiopathique ou persistant.

L'objectif a été atteint en répondant à cinq questions de recherche :

1. Que disent les données probantes sur l'efficacité clinique de l'ocréotide dans les quatre indications approuvées et les six indications non approuvées?
2. Que disent les données probantes sur l'efficacité clinique de la préparation retard à action prolongée en injection intramusculaire (OCT-LA) et sur celle de la formulation à courte durée d'action en injection sous-cutanée ou intraveineuse (OCT-CA) dans les indications examinées?
3. Quelle est la durée de traitement optimale par l'ocréotide dans les indications examinées?
4. Que disent les données probantes concernant la rentabilité de l'ocréotide dans les indications examinées, et sur la rentabilité comparative de l'OCT-LA et de l'OCT-CA?
5. Quel est l'impact budgétaire du financement de l'ocréotide dans les indications approuvées et dans les indications non approuvées sur les régimes d'assurance médicaments publics au Canada?

## 3 Méthode

En vertu de la stratégie de recherche documentaire conçue par nos spécialistes de l'information, nous avons consulté les bases de données électroniques MEDLINE, MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations, EMBASE, BIOSIS Previews et la Bibliothèque Cochrane 2006 (numéros 2 et 3) par l'intermédiaire de l'interface OVID. La recherche a été mise à jour toutes les deux semaines jusqu'à la première semaine de février 2008, sans restrictions quant à la langue ou à la date de publication, et nous limitant aux études chez l'humain, sauf pour ce qui est de la recherche documentaire économique. Nous avons recherché d'abord des études méthodiques et des méta-analyses, puis des essais cliniques comparatifs, randomisés ou non randomisés, en vue d'exécuter une étude méthodique, puisque aucune étude méthodique ou méta-analyse ne satisfaisait nos critères de sélection. Nous avons également consulté la Health Economic Evaluations Database (HEED) pour relever des évaluations économiques.

La littérature grise a été répertoriée en consultant Internet, en dépouillant manuellement des bibliographies et des résumés et en communiquant avec des experts et des organismes.

En toute indépendance l'un de l'autre, deux examinateurs ont sélectionné les études, d'abord en examinant le titre et le résumé des mentions, puis en évaluant le compte rendu intégral lorsque celui-ci était jugé pertinent. L'étude clinique a été retenue quand il s'agissait d'un essai clinique comparatif et randomisé (ECR), en groupes parallèles ou selon un protocole en chassé-croisé, ou d'un essai clinique contrôlé (ECC), soit une étude de cohorte ou une étude cas-témoins. Les

participants devaient être atteints d'une des affections d'intérêt. Les études comparent l'OCT-CA et l'OCT-LA ou l'une ou l'autre des préparations et le placebo, l'abstention thérapeutique ou des témoins actifs (particuliers à chacune des indications). Les paramètres, qui varient selon l'indication, sont notamment la qualité de vie associée à la santé, les effets indésirables et les effets indésirables graves.

L'étude économique était retenue si elle satisfaisait les mêmes critères que les critères de sélection des études cliniques quant à la population, aux interventions et aux comparateurs. Les principaux paramètres d'intérêt devaient être la santé (les années de vie en santé, par exemple), les coûts et le rapport coût-efficacité supplémentaire. Pour ce qui est de la structure de l'étude, il pouvait s'agir d'une analyse de minimisation des coûts, d'une analyse coût-efficacité, d'une analyse coût-utilité, d'une analyse coût-avantages ou d'une analyse de comparaison de coûts.

Deux examinateurs, à tout le moins, ont extrait et vérifié, chacun de son côté, les données des études choisies. Les désaccords ont été résolus par consensus ou grâce à l'intervention d'un tiers neutre. La qualité des études méthodiques et des méta-analyses a été évaluée en fonction de l'échelle de Oxman et de Guyatt<sup>9</sup>, et celle des ECR en fonction de l'échelle Jadad<sup>10</sup>. Nous avons également évalué si les études avaient adopté des mesures pour empêcher que les traitements dispensés dans les groupes d'intervention soient connus au moment du recrutement des participants<sup>11</sup>. La qualité des études économiques a été évaluée conformément à la liste de vérification de 35 questions du BMJ<sup>12</sup> ou à la section 3 de la liste de vérification des évaluations économiques de Drummond<sup>13</sup>.

Nous avons examiné les études cliniques dans le cadre d'une méta-analyse, lorsque cela était approprié. Nous avons évalué l'efficacité en examinant les données issues des ECR, et l'innocuité d'après les données provenant des ECR et des ECC. Pour ce qui est de l'examen économique, nous nous sommes limités à une synthèse descriptive en raison du bas nombre d'études.

### **Résultats – examen clinique**

L'étude méthodique couvre 82 ECR, en groupes parallèles ou en chassé-croisé, et l'étude des effets néfastes repose sur les données issues de neuf ECC. La dissimulation de l'affectation des ressources est appropriée dans sept ECR (9 %), et 31 ECR (38 %) sont de haute qualité méthodologique selon l'échelle Jadad. La taille de l'échantillon est petite dans nombre d'ECR, et la plupart de ceux-ci ne disent rien sur la qualité de vie associée à la santé. Peu d'études se penchent sur la question des effets néfastes, et celles qui le font en disent peu et ne rendent pas compte en détail de leur méthode. De plus, les populations à l'étude ne sont pas toutes comparables entre elles. Il a donc été impossible de quantifier systématiquement les effets indésirables au regard des indications. Nous n'avons pu non plus déterminer la durée de traitement optimale dans aucune des indications.

### **Acromégalie**

Dix ECR, qui comparent l'OCT-CA et l'OCT-LA entre eux ou avec un témoin (placebo, abstention thérapeutique, lanréotide, bromocriptine ou chirurgie) offrent des données limitées. La durée de traitement va de 14 jours à 24 mois. La taille de l'échantillon varie de 12 à 125 personnes, et elle est inférieure à 30 personnes dans la moitié des essais cliniques.

Impossible de déterminer le caractère approprié de la dissimulation de l'affectation des ressources dans ces essais, et la moitié d'entre eux obtiennent un score d'au plus deux à l'échelle Jadad, ce qui illustre leur piètre qualité. La plupart soit n'examinent pas les paramètres d'intérêt, soit présentent des résultats difficiles à interpréter. Une méta-analyse de trois des cinq études comparant l'OCT-CA et le placebo ou l'abstention thérapeutique démontre que l'OCT-CA abaisse significativement les taux d'hormone de croissance et du facteur de croissance insulino-mimétique<sup>14-16</sup>. Une étude révèle que, sous l'effet de l'OCT-CA, les patients sont plus nombreux à présenter un taux d'hormone de croissance normal que les patients du groupe de l'abstention thérapeutique<sup>14</sup>. S'il y a des différences entre l'OCT-LA et le lanréotide, nous n'avons pu les déceler en raison des lacunes des études. De même, il a été impossible de tirer une conclusion dans la comparaison entre l'OCT-LA et la chirurgie et dans la comparaison entre l'OCT-CA et la bromocriptine.

### ***Prise en charge en urgence de l'hémorragie variqueuse aiguë***

Dans cette indication, 21 ECR comparent l'OCT-CA avec le placebo ou l'abstention thérapeutique, tandis que les autres essais cliniques comparent l'OCT-CA avec la sclérothérapie (7), avec le tamponnement par ballonnet (2), avec la somatostatine (3), avec la terlipressine (4) ou avec la vasopressine (4). Dans la plupart des cas, la durée de traitement va de deux à cinq jours, l'écart étant de 24 heures à 29 jours (deux ECR ne disent rien à ce sujet). Le nombre de participants varie de 31 à 564. Huit essais cliniques (22 %) sont de qualité élevée (un score Jadad de trois au moins), et trois (8 %) dissimulent de façon appropriée l'affectation des ressources.

Du point de vue du nombre de décès, nous n'avons pas relevé de différences entre l'OCT-CA et les comparateurs.

Par rapport au placebo, à l'abstention thérapeutique, à la terlipressine ou à la vasopressine, l'OCT-CA réduit le risque d'échec de l'hémostase initiale. L'ocrotide abaisse en outre le risque de saignement ultérieur comparativement au placebo ou à l'abstention thérapeutique. Des 27 ECR présentant de l'information sur les transfusions sanguines, sept observent que les patients traités par l'OCT-CA nécessitent moins d'unités de sang<sup>17-23</sup>, alors que trois indiquent que ces patients en ont besoin de beaucoup plus<sup>24-26</sup>. La différence absolue entre les groupes dans la plupart des essais cliniques est de moins d'une unité. Quant à la durée de l'hospitalisation, les résultats sont disparates. Deux ECR mentionnent que l'OCT-CA raccourcit le séjour hospitalier par rapport au placebo ou à l'abstention thérapeutique<sup>17,20</sup>, tandis que trois sont d'avis contraire, à savoir que l'OCT-CA allonge le séjour hospitalier comparativement au placebo, à la sclérothérapie ou à la terlipressine<sup>24,27,28</sup>. Enfin, quatre ECR ne constatent pas de différences.

### ***Tumeurs neuroendocrines du système gastro-entéro-pancréatique***

Quatre ECR, comptant dans l'ensemble 149 participants, comparent l'OCT-CA avec l'OCT-LA, le lanréotide ou le placebo. La durée de traitement va de 24 heures à 24 semaines. Deux essais sont de qualité élevée, et dans un la dissimulation de l'affectation des ressources est appropriée. Les disparités sur les plans de la composition des groupes et de la durée de traitement ont rendu la méta-analyse impossible. De plus, les études ne disent rien sur plusieurs paramètres d'intérêt, d'où la difficulté de tirer des conclusions.



Une étude auprès de 33 patients mentionne que l'intensité des bouffées vasomotrices et de la diarrhée est du même ordre dans le groupe de l'OCT-CA et dans le groupe du lanréotide<sup>29</sup>. Une autre étude comptant 12 participants constate elle que les personnes traitées par l'OCT-CA ont beaucoup moins de bouffées vasomotrices, mais souffrent de douleur abdominale de même intensité que les personnes sous placebo<sup>30</sup>. Une étude, qui mesure la réussite thérapeutique selon la maîtrise des symptômes, conclut à l'absence de différences entre l'OCT-CA et l'OCT-LA<sup>31</sup>.

### ***Prévention des complications de la chirurgie pancréatique***

Dans le groupe des 12 ECR comparant l'OCT-CA et le placebo ou l'abstention thérapeutique, sept sont de qualité méthodologique élevée et deux dissimulent de façon appropriée l'affectation des ressources. Dans tous les essais sauf un, la durée de traitement varie de cinq à dix jours. Dans un essai, la durée de traitement moyenne va de 20 à 25 jours. Le nombre de patients va de 17 à 383. Les indications de la chirurgie sont la pancréatite, une tumeur, maligne ou bénigne, une greffe ou un mélange de ces indications.

Quand l'hétérogénéité n'était pas trop grande, les données ont été regroupées. Sous trois aspects – la collection liquidienne, le nombre de fistules pancréatiques et le taux de complications global –, l'OCT-CA est plus efficace que le placebo ou l'abstention thérapeutique. Lorsque l'analyse se limite aux deux essais cliniques qui dissimulent l'affectation des ressources de manière appropriée, la différence entre les groupes sous ces aspects n'est pas statistiquement significative<sup>32,33</sup>. Sur les plans des décès, des infections, de la pancréatite, des abcès, du saignement ou de la durée du séjour hospitalier, il n'y a pas de différences notables entre l'OCT-CA et le placebo.

### ***Obstruction intestinale***

Les deux ECR sur ce sujet, de faible qualité tous les deux, comparent l'OCT-CA et le butylbromure d'hyoscine chez 86 personnes atteintes de cancer et d'obstruction intestinale inopérable. Dans l'un d'eux, la durée de traitement est de trois jours, dans l'autre, le traitement se poursuit jusqu'au décès. La dissimulation de l'affectation des ressources est imprécise dans les deux cas.

Les deux études constatent que les patients traités par l'OCT-CA durant trois jours vomissent moins et éprouvent des nausées beaucoup moins intenses que les patients traités par le butylbromure d'hyoscine<sup>34,35</sup>. Pour ce qui est d'autres paramètres, telles la douleur, la somnolence ou la bouche sèche, il n'y a pas de différences remarquables entre les deux médicaments. Ni l'une, ni l'autre des études n'examinent la qualité de vie, la durée de l'hospitalisation ou la nécessité de l'intubation nasogastrique.

### ***Diarrhée par suite de chimiothérapie ou d'iléostomie, ou dans l'infection par le VIH, le sida ou la maladie de Crohn***

Aucun essai clinique sur la maladie de Crohn ou l'iléostomie ne satisfait les critères de sélection. Dans les sept ECR recensés, cinq évaluent l'OCT-CA dans la prise en charge de la diarrhée par suite de chimiothérapie, alors que deux évaluent l'efficacité du médicament dans des cas de diarrhée reliée à l'infection par le VIH ou au sida. Les comparateurs sont le placebo, le loperamide, le placebo combiné avec le loperamide et le diphenoxylate. Quatre essais cliniques

sont de grande qualité méthodologique. La dissimulation de l'affectation des ressources est imprécise dans tous les cas.

Les essais cliniques, dont le nombre de participants soumis à une chimiothérapie va de 16 à 43, durent de un à quatre jours. L'essai, qui compare l'OCT-CA et le placebo, conclut que la probabilité de disparition, complète ou en grande partie, de la diarrhée est significativement plus grande dans le groupe sous OCT-CA que dans l'autre<sup>36</sup>. Les quatre études comparant l'OCT-CA avec le loperamide n'ont pu être regroupées aux fins d'analyse en raison de leur hétérogénéité (différents types de cancers, de médicaments de chimiothérapie ou de doses d'OCT-CA, par exemple). Deux essais cliniques constatent que les patients traités par l'OCT-CA répondent au traitement dans une plus grande proportion<sup>37,38</sup>, un essai observe que ce sont les patients traités par le loperamide qui répondent mieux<sup>39</sup>, tandis qu'un essai ne détecte pas de différences entre les traitements<sup>40</sup>.

Dans la population infectée par le VIH ou atteinte de sida, aucune différence notable n'a été détectée entre l'OCT-CA et le placebo ou l'antidiarrhéique<sup>41,42</sup>. Dans ces essais cliniques, qui comptent au total 149 participants, la durée de traitement va de 10 à 21 jours.

### ***Carcinome hépatocellulaire***

Dans ce groupe de sept ECR, qui comparent l'OCT-CA ou l'OCT-LA et un témoin (placebo, abstention thérapeutique ou tamoxifène), cinq sont de qualité élevée, comme l'illustre le score Jadad d'au moins trois. Dans l'un d'eux, la dissimulation de l'affectation des ressources est appropriée. La durée du traitement varie de six semaines à trois ans; l'une des études ne mentionne pas la durée de traitement. La taille de l'échantillon va de 13 à 266 personnes. En raison de l'hétérogénéité tenant à la durée du traitement et à celle du suivi, les résultats n'ont pu être regroupés aux fins d'analyse.

Une étude, comptant 58 participants, indique que le nombre de décès après six et 12 mois et le nombre de cas de progression tumorale dans le groupe de l'OCT-CA sont significativement moindres que dans le groupe qui ne subit pas de traitement<sup>43</sup>. Deux études constatent que l'OCT-CA et l'OCT-LA allongent la survie comparativement au placebo ou à l'abstention thérapeutique<sup>43,44</sup>. Dans les quatre autres études, l'ocrotide ne prolonge pas la survie par rapport aux comparateurs.

### ***Cancer du pancréas***

Quatre ECR, auxquels participent 602 personnes, évaluent l'OCT-CA et l'OCT-LA dans le cancer du pancréas avancé, en présence de tumeurs inopérables. Les comparateurs sont l'abstention thérapeutique, la chimiothérapie ou le placebo. Dans deux études, la durée de traitement va de 8 à 12 semaines en moyenne, tandis qu'elle n'est pas indiquée dans les deux autres. Trois essais sont de qualité faible, comme en témoigne leur score Jadad de deux, et la dissimulation de l'affectation des ressources est inappropriée ou imprécise dans les quatre essais.

Un ECR fait état que les patients traités par l'OCT-CA vivent plus longtemps, dans une proportion significative, que les patients qui ne subissent pas de traitement. L'augmentation de la survie médiane est de huit semaines<sup>45</sup>. Les autres ECR ne décèlent pas de différence notable

quant à la survie. Par rapport au placebo, à l'abstention thérapeutique ou à la chimiothérapie, l'ocréotide n'exerce pas d'effet sur la tumeur pancréatique.

### ***Hyperinsulinisme de l'enfant, idiopathique ou persistant***

Aucun ECR, ni ECC, sur l'hyperinsulinisme de l'enfant, idiopathique ou persistant, ne satisfait nos critères de sélection.

### ***Syndrome de l'intestin court***

Cinq ECR en chassé-croisé satisfont nos critères de sélection; toutefois, ils n'ont pu être analysés parce qu'ils ne présentent pas de données sur la période avant le passage dans un autre groupe. Nous avons tenté de communiquer avec les auteurs pour obtenir l'information manquante, mais ce fut en vain.

### ***Résultats – examen économique***

Nous avons retenu huit évaluations économiques : trois sur l'acromégalie, une sur l'hémorragie variqueuse oesophagienne, deux sur les tumeurs GEP/NET et deux sur la prévention des complications de la chirurgie pancréatique. Nous n'avons pas relevé d'études économiques concernant les indications pour lesquelles l'ocréotide n'est pas d'usage autorisé par Santé Canada.

Quatre études sont de provenance canadienne, dont trois inédites (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Dorval : données inédites, janvier 1999 et mai 1999; L. Wilson, Université de la Californie, San Francisco : données inédites, 1999)<sup>46</sup>. Trois études ont été menées aux États-Unis<sup>47-49</sup> et une au Royaume-Uni<sup>50</sup>. Six des évaluations comprennent une analyse coût-efficacité qui illustre le coût du traitement au regard d'un effet particulier sur la santé, tel le coût d'obtention d'un certain taux d'hormone de croissance ou le coût de la prévention d'un épisode de saignement (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Dorval : données inédites, janvier 1999; L. Wilson, Université de la Californie, San Francisco : données inédites, 1999)<sup>46,48-50</sup>. Ce type d'analyse complique la comparaison des résultats entre eux. Parmi les évaluations figurent également une analyse de minimisation des coûts (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Dorval : données inédites, mai 1999), une analyse coût-avantages<sup>47</sup> et une analyse coût-utilité<sup>50</sup>.

Tandis que la perspective sociétale aurait été utile dans le but de tenir compte d'une gamme de coûts divers, la plupart des études adoptent la perspective du système de santé ou d'un régime d'assurance médicaments payeur et un horizon temporel bref de un à 19 mois. Une étude a choisi l'horizon temporel de la vie entière<sup>48</sup>.

Six études, dont les trois encore inédites<sup>46,48,49</sup>, ont été financées, en tout ou en partie, par l'industrie pharmaceutique. Une étude ne précise pas la source de son financement<sup>47</sup>.

À l'exception de l'étude canadienne auprès de personnes subissant une intervention chirurgicale pancréatique<sup>46</sup>, les études ne sont pas de grande qualité. Pour cause d'absence d'études ou de laxisme méthodologique, nous n'avons pu tirer de conclusion quant à la rentabilité de l'ocréotide dans l'acromégalie, les tumeurs GEP/NET ou la prise en charge en urgence de l'hémorragie variqueuse.

Pour ce qui est de la prévention des complications de la chirurgie pancréatique, l'étude coût-efficacité canadienne de 1999 démontre que l'OCT-CA est économique par rapport au placebo<sup>46</sup>. Les auteurs ont conçu deux modèles qui reprennent les taux de complications d'une méta-analyse d'ECR et le coût de l'hospitalisation des patients subissant une chirurgie pancréatique. Selon l'un des modèles, l'OCT-CA se traduit par une économie de 853 \$CA par patient, alors que l'autre prévoit une économie de 1 642 \$CA par patient. En outre, 16 patients d'une cohorte théorique de 100 personnes évitent des complications quand ils sont traités par l'OCT-CA. L'analyse est rigoureuse et englobe de solides analyses de sensibilité, unifactorielles et bifactorielles.

Une étude américaine, qui se veut une analyse coûts-avantages et qui compare l'OCT-CA aux soins usuels dans la prévention des fistules à la suite de la duodénectomie pancréatique, n'attribue pas de valeur pécuniaire aux issues cliniques, à l'opposé de ce qu'une analyse coûts-avantages devrait faire<sup>47</sup>. Les auteurs font état d'une économie de 4 249 \$US par patient grâce à l'OCT-CA. L'utilité clinique et les économies sont les plus grandes chez les patients qui présentent un risque élevé de fistules. La circonspection est de mise dans l'interprétation de ces résultats au vu du petit nombre de patients qui ont présenté des fistules.

## 4 Limites

L'examen clinique se limite à des comptes rendus en anglais ou en français. Les résumés anglais de trois de 17 comptes rendus pertinents dans une autre langue que l'anglais ou le français ont été examinés. Dans nombre d'indications, nous n'avons relevé que quelques ECR comptant peu de patients. Les effets indésirables ne sont pas rapportés en bonne et due forme, et il a été impossible de quantifier systématiquement les effets néfastes. Près des deux tiers des comptes rendus (61 %) sont de piètre qualité méthodologique, et ils sont caractérisés par des données très limitées au mieux. Les disparités sur les plans de la durée de traitement et des comparateurs ont empêché le regroupement des données aux fins d'analyse. Quant à l'examen économique, ses limites relèvent du petit nombre d'études acceptables, de leur hétérogénéité, de biais potentiels et de résultats contradictoires dans certains cas.

### ***Incidence sur le système de santé***

Le taux de prévalence de chacun des troubles au Canada a été estimé dans la période allant de 2006 à 2010. Moins de 8 500 personnes pourraient bénéficier du médicament dans les indications approuvées chaque année de cette période. Pour ce qui est des indications non approuvées, le nombre de candidats au traitement est estimé à plus de 180 000 par an.

Nous avons déterminé l'impact budgétaire sur les régimes d'assurance médicaments publics de la Colombie-Britannique, de la Saskatchewan, du Manitoba, de la Nouvelle-Écosse et du Nouveau-Brunswick, en fonction de leur historique d'utilisation du médicament. Par l'analyse de trois scénarios, nous avons constaté que le budget des médicaments est sensible à toute expansion de la couverture de l'OCT-CA ou de l'OCT-LA. Le remboursement des frais du médicament employé dans les indications non approuvées occasionnerait une hausse de 76 % à 137 % des dépenses au chapitre de l'ocréotide en 2009-2010. Le remboursement des frais du

médicament dans toutes les indications pour les seuls patients aux soins palliatifs entraînerait une augmentation budgétaire moindre.

## 5 Conclusion

L'ocrotide est avantageux comme en témoigne son effet sur les marqueurs substitutifs de l'efficacité ou sur la maîtrise des symptômes à court terme dans l'acromégalie, les tumeurs GEP/NET, l'hémorragie oesophagienne ou l'obstruction intestinale. Il réduit le risque de certaines complications de la chirurgie pancréatique. Il n'influence pas le taux de mortalité ni la survie dans l'hémorragie variqueuse, la chirurgie pancréatique ou le cancer du pancréas. Il est impossible de tirer une conclusion quant à son effet sur la qualité de vie associée à la santé, à l'efficacité relative de l'OCT-CA et de l'OCT-LA ou quant à la durée de traitement optimale. L'examen descriptif des effets indésirables révèle que l'ocrotide n'occasionne pas d'effets néfastes importants à brève échéance.

Il a été impossible d'évaluer quatre indications, soit l'hyperinsulinisme de l'enfant, le syndrome de l'intestin court, la diarrhée par suite d'iléostomie ou dans la maladie de Crohn, en raison de l'absence d'ECR. Il a été impossible également de déterminer l'efficacité de l'ocrotide dans le carcinome hépatocellulaire ou la diarrhée rebelle par suite de chimiothérapie ou dans l'infection par le VIH ou le sida.

Dans notre examen d'évaluations économiques, nous n'avons pas pu tirer de conclusion à propos d'une indication pour cause d'insuffisance des données. Dans la chirurgie pancréatique, l'OCT-CA est plus efficace et moins coûteuse que le placebo. Du point de vue des régimes d'assurance médicaments publics, couvrir l'ocrotide dans les indications non approuvées se traduirait par une hausse du double des dépenses à ce chapitre.

## 6 Références

1. Association des pharmaciens du Canada. Sandostatin®, Sandostatin LAR®. Dans: *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. [base de données électronique]. Ottawa: L'Association; 2007.
2. Alberta Health and Wellness. *Interactive drug benefit list* [base de données électronique]. Edmonton: Alberta Ministry of Health and Wellness; 2007. Accessible au : [http://www.ab.bluecross.ca/dbl/idbl\\_main1.html](http://www.ab.bluecross.ca/dbl/idbl_main1.html).
3. Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé. *CEDAC final recommendation and reasons for recommendation for lanreotide acetate (Somatuline® Autogel®)*. Ottawa: L'Agence; 2007. Accessible au : [http://cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Somatuline-Autogel\\_July-19-2007\\_f.pdf](http://cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Somatuline-Autogel_July-19-2007_f.pdf).
4. Somatuline® Autogel®. Dans: *Recherche avis de conformité*. [base de données électronique]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2007. Accessible au : <http://www.nocdatabase.ca>.
5. Octreotide. Dans : *Recherche avis de conformité*. [base de données électronique]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2007. Accessible au : <http://www.nocdatabase.ca>.
6. Sandostatin. Dans: *Recherche avis de conformité*. [base de données électronique]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2006. Accessible au : <http://www.nocdatabase.ca>.
7. Sandostatin LAR. Dans: *Recherche avis de conformité*. [base de données électronique]. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2006. Accessible au : <http://www.nocdatabase.ca>.

8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD Index 2007* [base de données électronique]. Oslo: The Centre; 2007. Accessible au : <http://www.whocc.no/atcddd/>.
9. Shea B, et al. Assessing the quality of reports of systematic reviews: the QUOROM statement compared to other tools. Dans : Egger M, Smith GD, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. 2nd ed. London: BMJ Publishing Group; 2001. p.122-39.
10. Jadad AR, et al. *Control Clin Trials* 1996;17(1):1-12.
11. Schulz KF, et al. *JAMA* 1995;273(5):408-12.
12. Drummond MF, et al. *BMJ* 1996;313(7052):275-83.
13. Drummond MF, et al. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. [Oxford medical publications]. Oxford (UK): Oxford University Press; 2005.
14. Colao A, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3308-14.
15. Ezzat S, et al. *Eur J Endocrinol* 1995;133(6):686-90.
16. Ezzat S, et al. *Ann Intern Med* 1992;117(9):711-8.
17. Shah HA, et al. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005;17(1):10-4.
18. Shiha G, et al. *Mansoura Medical Journal* 1996;26(1-2):109-21.
19. Signorelli S, et al. *Hepatology* 1997;26(4 Pt 2):137A.
20. Zuberi BF, et al. *Am J Gastroenterol* 2000;95(3):768-71.
21. Freitas DS, et al. *Hepatogastroenterology* 2000;47(35):1310-4.
22. Silvain C, et al. *Hepatology* 1993;18(1):61-5.
23. Huang CC, et al. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1992;15(2):78-83.
24. El-Jackie A, et al. *Hepatology* 1998;28(4 Pt 2):553A.
25. Signorelli S, et al. *Gastroenterology* 1996;110(4):A1326.
26. Vlachogiannakos J, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(11-12):1479-87.
27. Abd-Elrazek W, et al. Presentation at 40th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2005 Apr 13; Paris. Accessible au : <http://www.kenes.com/easl2005sci/program/abstracts/226.doc>
28. Salih M, et al. *Hepatology* 2005;42(4 Suppl 1):211A.
29. O'Toole D, et al. *Cancer* 2000;88(4):770-6.
30. Saslow SB, et al. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2250-6.
31. Rubin J, et al. *J Clin Oncol* 1999;17(2):600-6.
32. Suc B, et al. *Arch Surg* 2004;139(3):288-94.
33. Yeo CJ, et al. *Ann Surg* 2000;232(3):419-29.
34. Mercadante S, et al. *Support Care Cancer* 2000;8(3):188-91.
35. Mystakidou K, et al. *Anticancer Res* 2002;22(2B):1187-92.
36. Cascinu S, et al. *Oncology* 1994;51(1):70-3.
37. Cascinu S, et al. *J Clin Oncol* 1993;11(1):148-51.
38. Nikou GC, et al. *Hellenic J Gastroenterol* 1994;7(2):111-4.
39. Geller RB, et al. *Am J Hematol* 1995;50(3):167-72.
40. Gebbia V, et al. *Anticancer Drugs* 1993;4(4):443-5.
41. Garcia Compean D, et al. *AIDS* 1994;8(11):1563-7.

42. Simon DM, et al. *Gastroenterology* 1995;108(6):1753-60.
43. Kouroumalis EA, et al. *Gut* 1998;42(3):442-7.
44. Dimitroulopoulos D, et al. *World J Gastroenterol* 2007;13(23):3164-70.
45. Cascinu S, et al. *Br J Cancer* 1995;71(1):97-101.
46. Rosenberg L, et al. *J Gastrointest Surg* 1999;3(3):225-32.
47. Vanounou T, et al. *J Am Coll Surg* 2007;205(4):546-57.
48. Schonfeld WH, et al. *Int J Technol Assess Health Care* 1998;14(3):514-25.
49. Arcona S, et al. *Gastroenterology* 1999;116(4 PART 2):A45.
50. Moore D, et al. *The effectiveness and cost-effectiveness of somatostatin analogues in the treatment of acromegaly*. Updated. Birmingham (UK): West Midlands Development and Evaluation Service, University of Birmingham; 2002. Accessible au : <http://www.rep.bham.ac.uk/2002/Acromegaly.pdf>.