

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health

Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

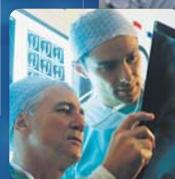
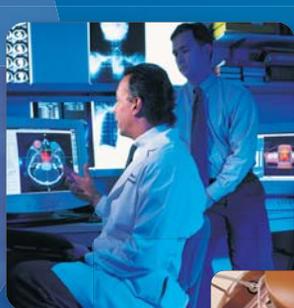


A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

ETS

numéro 42
mars 2008

Les agents stimulant l'érythropoïèse
dans l'anémie rénale : étude
méthodique et évaluation économique



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
Télééc. : 613-226-5392
Courriel : pubs@cadth.ca

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

Citer comme suit : Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. *Les agents stimulant l'érythropoïèse dans l'anémie rénale : étude méthodique et évaluation économique* [Aperçu technologique numéro 42]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien 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 présent aperçu. 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 du pays.

Dépôt légal – 2008
Bibliothèque nationale du Canada
ISSN : 1203-9365 (version imprimée)
ISSN : 1481-451X (version électronique)
O0459 – mars 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

**Les agents stimulant l'érythropoïèse
dans l'anémie rénale :
étude méthodique et évaluation économique**

mars 2008

Nous remercions Eugenia Palylyk-Colwell de son aide précieuse dans la préparation du présent aperçu qui couvre les grandes lignes du rapport exhaustif de Tonelli et ses collaborateurs.

Le présent aperçu reprend l'essentiel du rapport d'évaluation technologique suivant commandé par l'ACMTS : Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. *Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Economic Evaluation* [Rapport technologique numéro 106]. 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.

Les agents stimulant l'érythropoïèse dans l'anémie rénale : étude méthodique et évaluation économique

Technologie

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) époétine alpha (Eprex[®], Janssen-Ortho), darbépoétine (Aranesp^{MC}, Amgen) et époétine bêta (NeoRecormon[®], Roche).

Trouble

L'anémie chez l'adulte provoquée par la maladie rénale chronique (MRC), que la dialyse soit nécessaire ou non.

Sujet

Les ASE sont d'usage courant dans le traitement de l'anémie découlant de la maladie rénale chronique (MRC), particulièrement chez les patients dialysés. De plus en plus, la dose de l'ASE augmente dans l'espoir d'obtenir un taux d'hémoglobine (Hb) plus élevé. L'incidence de cette stratégie sur le système de santé est encore incertaine.

Méthode et résultats

Sont examinés dans le cadre d'une étude méthodique des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) portant sur des adultes anémiques des suites d'une MRC, traités par l'époétine (alpha ou bêta), la darbépoétine ou selon une « prise en charge sans ASE » (pas d'ASE), qui comparent ces modalités sous les angles des résultats cliniques et des effets indésirables en fonction des taux d'Hb voulus, et du mode d'administration. Une analyse coût-utilité a été entreprise dans la perspective du système de santé public au Canada et dans l'horizon temporel de la vie entière. L'analyse de l'impact budgétaire adopte le point de vue d'un système de santé provincial en vertu du scénario du traitement par un ASE administré par la voie sous-cutanée (SC) plutôt que par la voie intraveineuse (IV), dont l'objectif est un taux d'Hb intermédiaire.

Incidence sur la prise de décisions

- **Il y a une amélioration des résultats cliniques, mais un certain degré d'incertitude demeure.** L'emploi des ASE se traduit par une baisse de la mortalité cardiovasculaire, mais la mortalité toutes causes confondues reste inchangée. L'influence sur la qualité de vie associée à la santé est modeste, et la plupart des essais cliniques n'examinent pas tous les aspects de ce paramètre.
- **Les taux d'Hb intermédiaire et bas sont les objectifs thérapeutiques optimaux.** La stratégie d'obtention d'un taux d'Hb bas (90 à 105 g/L) constitue l'option la moins coûteuse et celle qui se classe au deuxième rang en matière d'efficacité. La stratégie d'obtention du taux d'Hb intermédiaire (110 g/L) produit le plus grand nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY) au coût viager supplémentaire de 21 000 \$ CA à 27 000 \$ CA par patient, comparativement à la stratégie d'obtention du taux d'Hb bas, dans la MRC de l'adulte, sans égard à la dialyse.
- **La voie d'administration et le taux d'Hb voulu ont un impact sur le budget de santé.** Chez le patient dialysé, le coût estimatif du traitement de l'anémie en fonction du taux d'Hb intermédiaire est de 9 394 \$ CA par année de dialyse. Quand l'époétine est administrée par la voie SC plutôt que par la voie IV, ou si la darbépoétine est utilisée quelle que soit la voie d'administration, le coût s'abaisse de 6 577 \$ CA par patient par an. Modifier l'objectif du traitement pour obtenir un taux d'Hb bas amène des économies de 35 à 49 millions de dollars par an, comparativement à l'objectif du taux d'Hb intermédiaire.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes du rapport d'évaluation technologique exhaustif disponible sur le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca) : Tonelli M, Klarenbach S, Wiebe N, Shrive F, Hemmelgarn B, Manns B. *Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Economic Evaluation*.

1 Introduction

Les agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) haussent, ou maintiennent, le nombre de globules rouges en stimulant leur production. Ils sont utilisés aux fins de la prévention et du traitement de l'anémie découlant de la maladie rénale chronique (MRC), prise en charge par la dialyse ou autrement. Ils sont administrés par la voie intraveineuse (IV) ou par la voie sous-cutanée (SC). Avant leur arrivée sur le marché, les patients dialysés devaient s'en remettre à de fréquentes transfusions sanguines, lesquelles non seulement sont coûteuses, mais peuvent également occasionner des complications. Les premières études sur ce sujet constatent que les ASE diminuent la fréquence des transfusions et améliorent la qualité de vie (QdeV) des patients souffrant de MRC, comparativement aux stratégies de prise en charge sans ASE^{1,2}. Maintenant que les ASE sont d'usage répandu dans la MRC, particulièrement chez les patients dialysés, les praticiens ont cessé de se poser la question de savoir si les ASE devraient être utilisés, pour s'efforcer de déterminer l'objectif thérapeutique optimal sur le plan du taux d'Hb.

La classe pharmacologique des ASE englobe l'époétine alpha, l'époétine bêta et la darbépoétine. Les ASE disponibles actuellement au Canada sont l'époétine alpha (Eprex[®], Janssen-Ortho) et la darbépoétine (Aranesp^{MC}, Amgen). L'époétine bêta (Neorecormon[®], Roche), semblable à l'époétine alpha et répandue en Europe, pourrait être commercialisée bientôt au pays. En règle générale, l'époétine alpha est administrée de une à trois fois par semaine. La darbépoétine est administrée de une à quatre fois par mois, en raison de sa demi-vie plus longue. Tous les régimes d'assurance médicaments provinciaux remboursent l'époétine alpha et la darbépoétine prescrites dans la prise en charge de l'anémie rénale. L'activateur continu du récepteur de l'érythropoïétine est à l'étude auprès de personnes atteintes de MRC, mais comme il n'est pas encore sur le marché canadien, il n'est pas pris en considération ici. Dans le présent document, le terme « époétine » renvoie à l'époétine alpha ou à l'époétine bêta, et le sigle « ASE » désigne tant l'époétine (alpha ou bêta) que la darbépoétine.

Les ASE ont d'abord été réservés à la prise en charge de l'anémie profonde du patient dialysé pour qui la transfusion devenait de plus en plus indispensable. L'objectif thérapeutique était alors de hausser le taux d'Hb de 90 g/L à 120 g/L. De nos jours, les guides de pratique clinique (GPC) aux États-Unis préconisent d'adapter la posologie de l'ASE en fonction du maintien du taux d'Hb dans l'écart de 110 g/L à 120 g/L (mais pas plus haut que 130 g/L) dans la MRC, sans exceptions^{3,4}. Aux États-Unis comme en Europe, les GPC fondent leurs recommandations sur des données provenant d'études observationnelles pour lesquelles les taux d'Hb élevés se traduisent par de meilleurs résultats cliniques dans la MRC. À l'opposé, des essais cliniques comparant des ASE à la prise en charge sans ASE ou à l'abstention thérapeutique constatent que les taux de mortalité, la morbidité cardiovasculaire et l'hospitalisation sont les mêmes dans les groupes comparés entre eux². La plupart des essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) comparant des taux d'Hb bas et élevé concluent que la thérapie intensive n'est pas avantageuse. Deux essais de grande envergure (dont a fait état la presse grand public) sur la MRC ne nécessitant pas de dialyse prétendent que l'objectif thérapeutique d'un taux d'Hb élevé peut occasionner des effets néfastes⁵⁻¹⁰. Au Canada, des GPC sur ce sujet devraient être publiés d'ici la fin de 2008.

L'usage de plus en plus répandu des ASE et la prévalence croissante de la MRC au Canada ont incité des provinces et des territoires à examiner l'utilisation et les résultats cliniques de ces agents. Les ASE étant désormais prescrits à un plus grand nombre de personnes, notamment aux patients souffrant de MRC mais non sous dialyse, et le taux d'Hb visé étant plus élevé, d'où la nécessité d'augmenter la dose de l'ASE, les coûts grimpent. Cette évolution de la prescription des ASE

découle des recommandations des GPC, pas forcément de données issues d'ECR, et la question demeure de savoir si cette pratique engendrera des effets néfastes tout en ne procurant que des avantages cliniques modestes. L'examen de ce sujet se révélera utile aux responsables de politiques et au décideurs du pays, puisqu'il est essentiel de prendre en considération les objectifs thérapeutiques optimaux sur le plan du taux d'Hb et les stratégies d'utilisation des ASE qui permettront d'obtenir les meilleurs résultats cliniques au meilleur coût pour élaborer des programmes pertinents.

2 Objectifs

Les objectifs consistent à examiner l'efficacité clinique et les effets indésirables des ASE dans le cadre d'une étude méthodique et de procéder à l'évaluation économique et à l'analyse de l'impact budgétaire des ASE dans la prise en charge de l'anémie rénale de l'adulte. Les objectifs seront atteints en répondant aux questions de recherche suivantes :

- Que disent les données probantes, directes ou indirectes, de l'effet du traitement de l'anémie rénale par l'époétine ou la darbépoétine sur des paramètres d'importance clinique [à savoir, la mortalité, la morbidité cardiovasculaire, l'hospitalisation, la QdeV, les transfusions d'hématies et les effets indésirables (convulsions, coagulation dialytique)]?
- Quelles sont les différences entre l'époétine et la darbépoétine sur le plan de l'impact sanitaire net? Plus précisément, quelles sont les différences entre ces agents des points de vue de l'adaptation posologique et des répercussions sur la prestation des soins?
- Quels sont le coût et les conséquences de ces agents dans la prise en charge de l'anémie rénale? Quels sont les avantages supplémentaires particuliers de chacun de ces agents?
- Quel est l'impact budgétaire du financement de ces agents en usage optimal?
- Quel est l'objectif thérapeutique optimal sous l'angle du taux d'Hb dans la MRC, avec ou sans dialyse? L'objectif change-t-il selon les groupes formés en fonction de la gravité de la MRC, des modalités de dialyse ou d'autres caractéristiques des patients?

3 Examen clinique

Méthode

L'étude méthodique évalue l'efficacité clinique et les effets indésirables des ASE en comparant ceux-ci avec la « prise en charge sans ASE » (pas d'ASE), le taux d'Hb élevé (supérieur à 120 g/L) avec le taux intermédiaire (110 g/L) et le taux bas (de 90 g/L à 105 g/L), et l'époétine avec la darbépoétine (sur les plans de la posologie, de la fréquence et de la voie d'administration). La documentation publiée a été répertoriée en consultant MedLine (à partir de 1966) et EMBASE (de 1988 au 12 décembre 2006) et toutes les études Evidence-Based Medicine (EBM). Aucune restriction de langue n'a été imposée. La bibliographie du compte rendu des essais cliniques retenus et des études pertinentes a été dépouillée manuellement, et la recherche documentaire s'est étendue à la littérature grise. Nous avons communiqué avec les fabricants canadiens d'ASE (Amgen et Janssen-Ortho) et les auteurs des études examinées pour obtenir de l'information supplémentaire, sur la mortalité toutes causes confondues ou la QdeV, par exemple.

En toute indépendance les uns des autres, des examinateurs ont sélectionné les articles potentiellement admissibles s'il s'agissait d'un ECR en parallèle comptant au moins 30 participants

dans chacun des groupes d'intervention, évaluant l'époétine (alpha ou bêta) ou la darbépoétine, comparativement à un autre agent, à un autre objectif en matière de taux d'Hb, à pas d'ASE (le placebo, par exemple) ou à d'autres modalités d'administration (dose, fréquence ou voie). Les paramètres d'intérêt sont la mortalité toutes causes confondues ou cardiovasculaire, les incidents cardiaques [infarctus du myocarde (IM), accident vasculaire cérébral (AVC), insuffisance cardiaque ou revascularisation], l'hospitalisation, la perte de l'accès vasculaire ou la dépendance à l'égard de la dialyse, la fonction rénale [débit de filtration glomérulaire (DFG), clairance de la créatinine (ClCr), créatinine sérique (CrS)], la QdeV, les transfusions d'hématies, la pression artérielle systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD), l'indice de masse ventriculaire gauche et les effets indésirables (EI).

Toujours en autonomie, des examinateurs ont extrait les données pertinentes, soit les caractéristiques de l'essai clinique et des participants, la gravité de la maladie, les régimes thérapeutiques, les régimes comparateurs, les interventions concomitantes et les paramètres examinés, soit la mortalité, les incidents cardiovasculaires, l'hospitalisation, la perte de l'accès vasculaire ou la dépendance à l'égard de la dialyse, la fonction rénale, la QdeV, les transfusions d'hématies, la pression artérielle, l'indice de masse ventriculaire gauche et les EI, ainsi que les résultats. Les données sur les EI ont été classées dans les catégories des effets « graves » et de « tous les EI », en prêtant une attention particulière aux données sur l'incidence des convulsions et de la coagulation dialytique.

Des examinateurs ont évalué, en toute indépendance, la qualité des études en vertu de la liste de vérification abrégée de Chalmers¹¹. Les précisions sur la qualité et l'information sur les sources de financement ont été consignées au regard de chacune des études. Les divergences d'opinion entre les examinateurs concernant la sélection des études, l'extraction des données ou l'évaluation de la qualité ont été résolues par l'intervention d'un tiers qui a établi le consensus. En prévision de l'analyse des données, les résultats ont été regroupés dans un modèle à effets aléatoires comme suit : les résultats de la comparaison entre un ASE et pas d'ASE, les résultats de la comparaison entre le taux d'Hb élevé et le taux intermédiaire ou bas et les résultats de la comparaison entre la darbépoétine et l'époétine¹². Le risque relatif (RR) et la différence moyenne pondérée (DMP) sont les mesures qui synthétisent les résultats dichotomiques pour la première, les résultats en continu pour l'autre. Le nombre I² illustre la quantification de l'hétérogénéité statistique^{13,14}. Des techniques de régression et des analyses de sensibilité déterminent la relation entre des variables et les résultats. Tous les renseignements à ce sujet paraissent dans le rapport exhaustif¹⁵.

Résultats

La recherche documentaire a produit 2 289 mentions, dont 2 062 ont été écartées. Quatre autres mentions ont été relevées dans d'autres sources d'information; ainsi, 231 mentions potentiellement pertinentes ont été retenues en vue de l'évaluation approfondie de la version intégrale. À cette évaluation, 194 comptes rendus ont été rejetés, ce qui laisse 37 comptes rendus portant sur 38 essais cliniques satisfaisant les critères de sélection. La taille de l'échantillon, la structure de l'étude et la qualité varient d'un compte rendu à l'autre. Le rapport exhaustif renferme les caractéristiques des études et les renseignements sur l'évaluation de la qualité¹⁵.

a) ASE contre pas d'ASE

Dix essais cliniques¹⁶⁻²⁵ (n=1 553), de qualité allant de médiocre à moyenne, comparent un ASE à pas d'ASE. Quatre d'entre eux ont recruté des participants non dépendants de la dialyse, tandis que six comptent des participants dépendants de la dialyse. Les résultats regroupés de sept essais cliniques (n=1 048) indiquent que le RR de décès (mortalité toutes causes confondues) ne diffère pas

entre les groupes, malgré que cinq de ces essais penchent en faveur de l'ASE. Trois essais (n=564) examinent la mortalité cardiovasculaire; ils constatent que le risque est moindre avec l'ASE. Deux essais (n=445) comparent les groupes du point de vue de la fréquence de l'IM et de l'insuffisance cardiaque. Les RR ne sont pas statistiquement significatifs, même si les résultats examinés isolément favorisent l'ASE. Un essai clinique (n=98), qui mesure la QdeV (changement de l'état de fatigue), aboutit à une DMP qui penche en faveur des patients traités par l'ASE. Trois essais cliniques (n=300) mentionnent le nombre de receveurs de transfusions d'hématies durant le suivi. L'ASE abaisse le risque de transfusion de 85 %. Trois essais cliniques (n=246) font état du nombre de participants atteints de MRC non prise en charge par la dialyse qui présentent une insuffisance rénale nécessitant la dialyse. Bien que deux essais rapportent que le risque d'insuffisance rénale est numériquement moins grand dans le groupe traité par l'ASE que dans l'autre, les résultats globaux ne sont pas significatifs. Deux essais (n=151) prétendent que la variation du DFG est moins grande dans le groupe sous ASE que dans l'autre. Trois essais cliniques (n=296) indiquent une fluctuation de la CrS. Toutefois, la DMP n'est pas remarquablement différente. Un essai (n=118) étudie l'incidence de la thrombose à l'accès vasculaire. Même si les thromboses sont moins nombreuses dans le groupe traité par l'ASE que dans l'autre, le RR n'est pas significatif. Quatre essais cliniques (n=575) mentionnent des changements de la PAS et de la PAD. L'un d'eux (n=229) constate que les personnes traitées par l'ASE sont plus enclines à nécessiter un traitement antihypertenseur, et les résultats regroupés de trois essais cliniques (n=274) révèlent qu'il y a lieu d'instaurer ou d'intensifier le traitement antihypertenseur dans les groupes sous ASE. Il n'y a pas de différences notables entre trois essais cliniques (n=343) quant aux abandons pour cause d'EI; néanmoins, tous les essais penchent en faveur de pas d'ASE. D'après deux essais cliniques (n=269), les EI graves sont moins nombreux dans les groupes traités par l'ASE que dans les autres. Les résultats de trois essais (n=366) font ressortir que « tous les EI » ne diffèrent pas entre les groupes. Il n'y a pas de différences remarquables entre les groupes sur les plans des convulsions et de la coagulation.

b) Objectif thérapeutique : taux d'Hb élevé contre taux d'Hb intermédiaire ou bas

De qualité médiocre à moyenne, 13 essais cliniques^{5-10,25-31} (n=5 605) comparent des stratégies ayant pour objectif un taux d'Hb élevé à des stratégies dont l'objectif est un taux d'Hb intermédiaire ou bas (huit auprès de patients non dépendants de la dialyse, quatre auprès de patients dialysés et un qui compte les deux types de patients). Les résultats regroupés de 12 d'entre eux (n=5 434) indiquent que le RR de décès (mortalité toutes causes confondues) est semblable dans tous les groupes. Il n'y a pas de différences dans l'analyse des résultats des essais comportant un suivi d'au moins un an, ni dans l'analyse des résultats stratifiés selon la gravité de la MRC ou répartis selon la modalité dialytique. Les résultats globaux de six essais cliniques (n=3 040), qui examinent la mortalité cardiovasculaire, mettent en relief la similarité du risque de décès cardiovasculaire entre les groupes. Les RR d'IM, d'ACV, d'insuffisance cardiaque et de revascularisation ne sont pas statistiquement différents entre les groupes comparés selon l'objectif thérapeutique. Quatre essais cliniques (n=3 143) font état du nombre d'hospitalisations tous motifs confondus dans chacun des groupes d'intervention; les résultats regroupés démontrent que l'objectif du taux d'Hb élevé s'accompagne d'une hausse du risque. Dans certains essais cliniques axés sur l'objectif du taux d'Hb élevé, les aspects de la QdeV mesurés s'améliorent, ce qui n'est pas le cas dans d'autres essais centrés sur le même objectif; l'importance clinique de cette constatation est discutable. D'après quatre essais cliniques (n=2 302), le risque de transfusion est remarquablement abaissé dans les groupes où le traitement a pour objectif le taux d'Hb élevé. Cinq essais cliniques (n=2 741) mentionnent l'instauration de la dialyse durant le suivi. Dans quatre d'entre eux, la nécessité d'amorcer la dialyse est plus fréquente dans le groupe dont l'objectif thérapeutique est le taux d'Hb élevé, mais les résultats agrégatifs ne sont pas significatifs à cet égard. Sept essais cliniques (n=1 367) font ressortir un changement du DFG ou de

la CICr, alors que les résultats regroupés ne sont pas statistiquement significatifs dans un cas comme dans l'autre. Six essais cliniques (n=2 856) détectent un taux de thrombose à l'accès vasculaire plus grand dans le groupe pour qui le traitement a pour objectif le taux d'Hb élevé. Huit essais cliniques (n=3 426) mentionnent un changement de la PAS et de la PAD. La DMP de la PAD est statistiquement significative, tandis que celle de la PAS ne l'est pas. Les résultats regroupés sur le risque d'hypertension ou d'intensification du traitement antihypertenseur ne révèlent pas de différences remarquables entre les groupes d'objectif thérapeutique différent. Quatre essais cliniques (n=1 067) mettent en évidence un changement de l'indice de masse ventriculaire gauche, mais la différence entre les groupes n'est pas remarquable. Cinq essais cliniques (n=1 391) examinent les abandons pour cause d'EI; leurs résultats combinés indiquent que le RR global est sensiblement le même d'un groupe à un autre. Les EI graves sont observés dans cinq essais cliniques (n=2 529), et le risque est remarquablement plus grand lorsque l'objectif thérapeutique est le taux d'Hb élevé, quoique tous les essais penchent en faveur des taux d'Hb plus bas. Cinq essais cliniques (n=3 159) s'attardent à « tous » les EI; le risque global est beaucoup plus grand dans les groupes où l'objectif du traitement est le taux d'Hb élevé. Quel que soit l'objectif thérapeutique, il n'y a pas de différences notables des points de vue du risque de convulsions ou du risque de coagulation.

c) Époétine contre darbépoétine

Trois essais cliniques³²⁻³⁴ (n=775) de qualité moyenne comparent l'époétine et la darbépoétine. Deux d'entre eux (n=670) font état de la mortalité toutes causes confondues, l'un chez des patients non dépendants de la dialyse, l'autre chez des patients sous dialyse. Les résultats agrégatifs indiquent qu'il n'y a pas de différences entre les agents. Dans aucun de ces essais, le suivi ne dure un an. L'un des essais (n=166) constate que le risque de décès cardiovasculaire ne diffère par vraiment d'un agent à l'autre. Les résultats regroupés de deux essais (n=673) révèlent que le risque de transfusion est sensiblement le même, quel que soit l'agent, mais les patients traités par la darbépoétine sont moins nombreux que les autres à subir de transfusions dans les deux essais. Deux essais (n=612) font état de la perte de l'accès vasculaire, et les résultats combinés ne sont pas significatifs à cet égard. Un essai (n=166) détecte un changement du DFG, sans qu'il y ait de différence réelle entre les agents. Un essai (n=166) étudie le changement de PAS et de PAD durant le traitement; il révèle que la PAS est beaucoup plus basse chez les personnes traitées par la darbépoétine. Il n'y a pas de différences notables quant au changement de PAD. Un essai (n=105) ne décèle pas de différences remarquables entre les agents sous l'angle du nombre de patients ayant récemment commencé un traitement antihypertenseur. Deux essais (n=670) consignent les EI; le RR global n'est pas véritablement différent.

d) Autres aspects et comparaisons indirectes

Des articles, au nombre de 13, abordent d'autres aspects, mais ils n'éclairent pas les questions de la dose, de la fréquence et de la voie d'administration optimales de l'ASE. La voie d'administration SC permettrait d'employer une dose plus basse, que la voie IV, pour obtenir le même taux d'Hb chez le patient dialysé³⁵. Par le recours à une technique de comparaison indirecte (régression logistique aléatoire au passage), nous étudions les rapports entre les objectifs et les stratégies thérapeutiques (taux d'Hb élevé, intermédiaire ou bas, et pas d'ASE) et la mortalité toutes causes confondues (n=17 essais cliniques). Les résultats indiquent que l'objectif thérapeutique du taux d'Hb élevé comporte un risque de décès plus grand que les objectifs combinés du taux d'Hb intermédiaire et du taux d'Hb bas.

4 Examen économique

Méthode

Outre les mentions recensées dans la recherche documentaire clinique, nous avons examiné les mentions répertoriées à la recherche documentaire économique effectuée dans MedLine, EMBASE, EconLit, la base de données d'évaluations économiques du NHS et dans d'autres sources d'information.

En toute indépendance les uns des autres, des examinateurs ont retenu les études qui évaluent l'impact particulier d'un ASE sur les coûts et les avantages sanitaires pertinents, par rapport à un groupe comparateur, dont l'intervention dans le groupe comparateur est le placebo, pas d'ASE, un autre ASE ou le même ASE à une dose, une fréquence d'administration ou à un objectif (taux d'Hb) différent. Les comparaisons entre des agents, des voies ou des fréquences d'administration pour obtenir le même taux d'Hb ont été prises en considération (dans l'analyse de minimisation des coûts), pour autant que les hypothèses sur l'efficacité clinique reposaient sur des données provenant d'ECR et que les études comportaient d'autres caractéristiques d'une évaluation économique, une analyse de sensibilité, par exemple. Pour être admissible, l'étude devait examiner une cohorte formée d'adultes souffrant de MRC de stade trois à cinq non soumis à la dialyse ou d'adultes atteints de maladie rénale terminale prise en charge par la dialyse. Chacun de son côté, des examinateurs ont extrait l'information d'intérêt des études sélectionnées, à savoir le nom de l'auteur, le titre de l'étude, l'intervention, les comparateurs, les caractéristiques de la population à l'étude, la structure de l'étude, l'horizon temporel, la perspective, la source des données sur l'effet, la source des données sur les coûts, la QdeV associée à la santé, la monnaie, l'année, les résultats sur le rapport coût-efficacité supplémentaire du scénario de référence ou l'avantage net supplémentaire, les analyses de sensibilité et la conclusion. En toute indépendance les uns des autres, des examinateurs ont évalué la qualité des études retenues selon une liste de vérification adaptée de la liste du *British Medical Journal*³⁶ et des critères du *Consensus on Health Economic Criteria*³⁷. Les divergences d'opinion quant au choix des études, à l'extraction des données ou à l'évaluation de la qualité ont été résolues par consensus. Tel qu'il a été prévu, la synthèse de l'information tirée des études est de nature qualitative.

Résultats

Du lot des 2 289 mentions recensées lors des recherches documentaires, 2 230 ont été écartées, pour laisser la place à 60 comptes rendus potentiellement pertinents, soumis à l'évaluation approfondie de leur version intégrale. À cette évaluation, 54 rapports ont été rejetés pour aboutir à six comptes rendus décrivant cinq évaluations économiques³⁸⁻⁴³ conformes aux critères de sélection. D'une évaluation à une autre, la taille de l'échantillon, la structure de l'étude et la qualité varient. Les renseignements sur les caractéristiques et la qualité des études figurent dans le rapport exhaustif⁴⁵.

Le rapport exhaustif renferme également l'examen descriptif des évaluations, axé sur la comparaison entre un ASE et pas d'ASE, entre les voies d'administration de l'ASE et entre les objectifs thérapeutiques (divers taux d'Hb)¹⁵. Même si ce que l'on sait de l'efficacité clinique et des conséquences économiques des ASE a été estimé de données de nature observationnelle, cette pratique est devenue la norme dans la prise en charge de l'anémie chez les patients dialysés au Canada et dans la plupart des pays développés. Deux études de minimisation des coûts^{40,41} indiquent que l'administration SC est préférable à l'administration IV parce que la dose nécessaire pour atteindre l'objectif en matière de taux d'Hb est plus basse. Nous n'avons pas relevé d'évaluations

économiques qui comparent un ASE à un autre ou qui examinent l'utilisation d'un ASE chez des patients non dialysés.

5 Évaluation économique

Méthode

Les analyses coût-utilité et coût-efficacité comparent un ASE dans le traitement de l'anémie rénale à pas d'ASE en fonction d'un objectif thérapeutique du taux d'Hb bas, intermédiaire ou élevé. Les deux groupes d'adultes souffrant de MRC, ceux pris en charge par la dialyse et ceux qui ne sont pas dépendants de la dialyse, sont pris en compte de façon distincte. Il est tenu pour acquis que l'époétine est administrée par la voie intraveineuse aux patients sous dialyse en raison du risque théorique d'aplasie d'hématies par la voie sous-cutanée dans la dialyse péritonéale et en l'absence de dialyse. Les doses d'époétine sont celles utilisées dans les ECR pour obtenir les taux d'Hb voulus. Un modèle⁴² décisionnel a été actualisé pour les besoins de l'analyse. Les résultats de la modélisation sont exprimés sous forme d'années de vie pondérées par la qualité (QALY), d'années de vie gagnées, de coûts de santé et du coût de la QALY gagnée. Les analyses du scénario de référence sont sur le modèle de l'analyse de cohorte Markov, et les analyses de sensibilité probabilistes reposent sur une simulation Monte Carlo. L'évaluation économique s'adresse aux ministères de la santé provinciaux et aux programmes régionaux de prise en charge de la maladie rénale. La principale perspective est celle du système de santé public canadien. L'horizon temporel est celui de la vie entière, et les coûts et les effets sont actualisés au taux de 5 %. Les sources d'information sur les incidents cliniques, les coûts, les estimations prises en compte dans la modélisation, les hypothèses et les limites potentielles figurent dans le rapport exhaustif¹⁵. Des scénarios et des analyses de sensibilité mettent à l'épreuve les hypothèses et les éléments d'incertitude de la modélisation.

Résultats

a) Patients sous dialyse

L'analyse du scénario de référence démontre que le traitement en vue de l'objectif du bas taux d'Hb est celui dont le coût supplémentaire est le moindre (87 000 \$ CA par patient pendant toute sa vie) et dont l'efficacité clinique supplémentaire est la plus grande (4,39 QALY gagnées contre 3,49), par rapport à la stratégie sans ASE. Comparativement à pas d'ASE, le coût de la QALY gagnée s'élève à 138 000 \$ CA au taux d'Hb bas, à 127 000 \$ CA au taux intermédiaire et à 272 000 \$ CA au taux d'Hb élevé. En vertu de la théorie économique classique, la stratégie de l'objectif du taux d'Hb intermédiaire est plus attrayante que celle du taux bas, selon les hypothèses formulées dans le scénario de référence, mais elle se traduit par un coût supplémentaire plus élevé (c.-à-d., une différence de 27 000 \$ CA par patient-vie entière, actualisée au taux de 5 %).

b) Patients non soumis à la dialyse

L'analyse du scénario de référence illustre que le traitement selon l'objectif du taux d'Hb bas est celui dont le coût supplémentaire est le moindre (95 000 \$ CA par patient-vie entière) et dont l'efficacité clinique supplémentaire est la plus grande (3,43 QALY gagnées contre 2,73), par rapport à la stratégie sans ASE. Comparativement à pas d'ASE, le coût de la QALY gagné est de 186 000 \$ CA au taux d'Hb bas, de 165 000 \$ CA au taux intermédiaire et de 475 000 \$ CA au taux élevé. La stratégie conçue en fonction de l'objectif du taux d'Hb intermédiaire est plus attrayante que celle du taux d'Hb bas compte tenu des hypothèses du scénario de référence, mais elle s'accompagne

d'un coût supplémentaire plus élevé (c.-à-d., un écart de 21 000 \$ CA par patient-vie entière, actualisé aux taux de 5 %).

Dans un groupe de patients comme dans l'autre, les résultats sont relativement uniformes dans tous les scénarios modélisés. En supposant que la survie et la QdeV sont équivalentes dans les stratégies du taux d'Hb bas et du taux d'Hb intermédiaire, la stratégie du taux bas est la stratégie optimale. Le traitement en prévision du taux d'Hb élevé n'est pas rentable, quel que soit le scénario modélisé. Aucun des scénarios, ni des analyses de sensibilité, n'influence le coût de la QALY produit par l'ASE, quel que soit le groupe.

6 Limites

Inévitablement, dans l'étude méthodique ou la méta-analyse, l'interprétation des résultats et la solidité de la conclusion de l'examen clinique sont limitées par la nature et la quantité des données probantes disponibles. Au vu de la piètre qualité des essais cliniques et de l'absence d'ECR comparant les objectifs thérapeutiques des taux d'Hb bas, intermédiaire et élevé, il a fallu établir des comparaisons indirectes. Le fait que seuls certains aspects de la qualité de vie sont mesurés par les essais qui examinent ce paramètre et l'absence d'information sur des coefficients d'utilité mesurés dans ce but précis constituent des lacunes qui compromettent la fiabilité de l'analyse. La portée de la modélisation économique est limitée par les données probantes disponibles et la nécessité de modéliser toutes les conséquences cliniques et économiques pertinentes. Le recours à des données observationnelles pour préciser les coûts représente une autre limite, malgré qu'il ait été possible de modéliser les paramètres de la dialyse (dans le groupe non dépendant de la dialyse) et de l'hospitalisation (dans les deux groupes) à partir de l'information des études retenues. Enfin, nous n'avons pas relevé d'information sur les coûts indirects, ni sur les coûts liés à la productivité.

7 Incidence sur le système de santé

Selon les estimations, le coût annuel du traitement de l'anémie rénale par un ASE, dans l'objectif d'obtenir un taux d'Hb intermédiaire, de tous les patients pris en charge par la dialyse au Canada, irait de 124 millions de dollars à 174 millions de dollars. Advenant que la pratique actuelle d'administrer l'époétine par la voie IV aux patients dialysés est modifiée en faveur de la voie SC, des économies immédiates de 49 millions de dollars en découleraient. Les études disponibles indiquent que l'époétine et la darbépoétine, dans le traitement de l'anémie rénale en vue de l'obtention d'un taux d'Hb précis, entraînent des coûts semblables. En ne tenant compte que du coût de l'ASE et en supposant l'absence de répercussions cliniques potentielles, l'objectif du taux d'Hb bas amènerait des économies annuelles de 40 millions de dollars, tandis que l'objectif du taux d'Hb élevé occasionnerait des coûts supplémentaires de 165 millions de dollars, comparativement à l'objectif du taux d'Hb intermédiaire.

Le coût annuel du traitement de l'anémie rénale par un ASE, dans l'objectif d'obtenir un taux d'Hb intermédiaire, de tous les patients souffrant de MRC non soumis à la dialyse au Canada, varierait de 1,4 million de dollars à 6,7 millions de dollars. Bien que seule une proportion de ces patients se voit prescrire un ASE actuellement, la pratique se répandra vraisemblablement au vu des tendances actuelles. Les estimations veulent que l'objectif d'un taux d'Hb élevé entraîne des coûts supérieurs,

d'un facteur de 6,2, à ceux du traitement en fonction de l'objectif du taux d'Hb bas, et le double des coûts du traitement ayant pour objectif le taux d'Hb intermédiaire.

8 Conclusion

Dans un contexte où les décideurs sont disposés à rembourser un ASE, le traitement ayant pour objectif un taux d'Hb de 110 g/L représente le traitement optimal selon l'analyse de référence. Le coût de cette stratégie (le coût d'acquisition de l'ASE pour la plus grande partie) sera supérieur à celui de la stratégie de l'objectif du taux d'Hb bas, et son bien-fondé repose sur l'hypothèse selon laquelle l'objectif du taux d'Hb intermédiaire améliorera la QdeV, par rapport à l'objectif du taux d'Hb bas, supposition dont la certitude n'est pas démontrée. Étant donné l'avantage clinique modeste de l'ASE et la corrélation directement proportionnelle entre la dose et le coût, il serait avisé sans doute de fixer une dose maximale, là où s'arrêterait l'adaptation posologique de l'ASE même si le taux d'Hb voulu n'est pas atteint. La recherche devrait se pencher sur cette comparaison à l'avenir. Entre-temps, les décideurs peuvent convenir sans risque de ne rembourser que le traitement dont l'objectif est le taux d'Hb bas, au vu de l'incertitude qui règne quant au gain de QdeV que procure la stratégie de l'objectif du taux intermédiaire. La voie d'administration est un aspect important de la question; compte tenu du coût élevé du traitement par l'époétine en administration IV, on pourrait étudier les mérites de rembourser exclusivement le traitement par l'époétine en administration SC (ou la darbépoétine en administration IV ou SC). Enfin, parce que de légères différences de puissance par coût unitaire de l'ASE peuvent se traduire par de grands écarts de coût total, il y aurait lieu de comparer directement entre elles l'époétine et la darbépoétine.

9 Références

1. Levin NW. *Am J Kidney Dis* 1992;20(1 Suppl 1):16-20.
2. Levin NW, et al. *Am J Kidney Dis* 1993;22(2 Suppl 1):3-12.
3. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37(1 Suppl 1):S182.
4. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50(3):471-530.
5. Besarab A, et al. *N Engl J Med* 1998;339(9):584-90.
6. Drueke TB, et al. *N Engl J Med* 2006;355(20):2071-84.
7. Foley RN, et al. *Kidney Int* 2000;58(3):1325.
8. Levin A, et al. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):799-811.
9. Rossert J, et al. *Am J Kidney Dis* 2006;47(5):738-50.
10. Singh AK, et al. *N Engl J Med* 2006;355(20):2085-98.
11. Juni P, et al. Assessing the quality of randomised controlled trials. In: Egger M, vey Smith G, Altman DG, editors. *Systematic reviews in health care*. London (UK): BMJ Books; 2001. p.87-108.
12. Cho MK, et al. *Ann Intern Med* 1996;124(5):485-9.
13. Higgins JPT, et al. *Stat Med* 2002;21(11):1538-58.
14. Higgins JPT, et al. *BMJ* 2003;327:557-60.

15. Tonelli M, et al. *Erythropoiesis-Stimulating Agents for Anemia of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Economic Evaluation* [Rapport technologique]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2007.
16. Nissenson AR, et al. *J Am Soc Nephrol* 1995;5(7):1517-29.
17. Abraham PA, et al. *J Am Soc Nephrol* 1991;2(4):927-36.
18. Bahlmann J, et al. *Contrib Nephrol* 1991;88:90-106.
19. Klinkmann H, et al. *Artif Organs* 1993;17(4):219-25.
20. Kuriyama S, et al. *Nephron* 1997;77(2):176-85.
21. Roth D, et al. *Am J Kidney Dis* 1994;24(5):777-84.
22. Teplan V, et al. *Am J Kidney Dis* 2003;41(3 Suppl 1):S26-S30.
23. Silverberg DS, et al. *Clin Nephrol* 2001;55(3):212-9.
24. Bennett WM. *J Am Soc Nephrol* 1991;1(7):990-8.
25. Churchill D, et al. *BMJ* 1990;300(6724):573-8.
26. Ritz E, et al. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2):194-207.
27. Macdougall IC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(3):784-93.
28. Furuland H, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):353-61.
29. Parfrey PS, et al. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2180-9.
30. Roger SD, et al. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):148-56.
31. Gouva C, et al. *Kidney Int* 2004;66(2):753-60.
32. Molina M, et al. *Nefrologia* 2004;24(6):564-71.
33. Nissenson AR, et al. *Am J Kidney Dis* 2002;40(1):110-8.
34. Locatelli F, et al. *Kidney Int* 2001;60(2):741-7.
35. Kaufman JS, et al. *N Engl J Med* 1998;339(9):578-83.
36. Drummond M, et al. *BMJ* 1996;313(7052):275-83.
37. Evers S, et al. *Int J Technol Assess Health Care* 2005;21(2):240-5.
38. Harris DC, et al. *Aust N Z J Med* 1991;21(5):693-700.
39. Leese B, et al. *The Costs and Benefits of the Use of Erythropoietin in the Treatment of Anaemia Arising from Chronic Renal Failure: A European Study*. York (UK): Centre for Health Economics, University of York; 1990 Dec. Accessible au : <http://www.york.ac.uk/inst/che/pdf/op12.pdf>
40. Hynes DM, et al. *Am J Med* 2002;112(3):169-75.
41. Piccoli A, et al. *Pharmacoeconomics* 1995;7(5):444-56.
42. Tonelli M, et al. *Kidney Int* 2003;64(1):295.
43. Remák E, et al. *Eur J Health Econ* 2003;4(2):115-21.